

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 7,5 mg tolvaptaani.
Teadaolevat toimet omav abiaine
17,5 mg laktoosi (monohüdraadina) tabletis

Tolvaptan Accord 15 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 15 mg tolvaptaani.
Teadaolevat toimet omav abiaine
35 mg laktoosi (monohüdraadina) tabletis

Tolvaptan Accord 30 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 30 mg tolvaptaani.
Teadaolevat toimet omav abiaine
70 mg laktoosi (monohüdraadina) tabletis

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletid

Helesinised kuni sinised, ümmargused, kaksikkumerad katteta tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „MT” ja teisel küljel „18” ning mille mõõdud on ligikaudu 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg tabletid

Helesinised kuni sinised, kolmnurksed, kaksikkumerad katteta tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „MT” ja teisel küljel „7” ning mille mõõdud on ligikaudu 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg tabletid

Helesinised kuni sinised, ümmargused, kaksikkumerad katteta tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „MT” ja teisel küljel „8” ning mille mõõdud on ligikaudu 8,1 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tolvaptaan on näidustatud täiskasvanutele sekundaarse hüponatreemia raviks antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomi korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annuse tiitrimise faasi vajaduse tõttu koos seerumi naatriumi ja vereringe mahu (volumen) seisundi tähelepaneliku jälgimisega (vt lõik 4.4) tuleb ravi tolvaptaaniga alustada haigla tingimustes.

Annustamine

Ravi tolvaptaaniga tuleb alustada annusega 15 mg üks kord ööpäevas. Annust võib seerumi soovitava naatriumisisalduse saavutamiseks taluvuse järgi suurendada maksimaalselt kuni 60 mg-ni üks kord ööpäevas.

Patsientidel, kellel on risk naatriumisisalduse liiga kiireks korrigeerimiseks, nt onkoloogilised haigused, väga madal naatriumi algase seerumis, diureetikumide võtmine või täiendava naatriumi manustamine, tuleb kaaluda 7,5 mg annust (vt lõik 4.4).

Tiitrimise ajal tuleb jälgida patsientide seerumi naatriumisisaldust ja voluumenit (vt lõik 4.4). Seerumi naatriumitaseme ebapiisava paranemise korral tuleb kaaluda lisaks tolvaptaanile või selle asemel ka teisi ravivõimalusi. Tolvaptaani kasutamine koos teiste ravivõimalustega võib suurendada seerumi naatriumisisalduse liiga kiire korrigeerimise riski (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Seerumi naatriumitaseme piisava tõusuga patsientidel tuleb tolvaptaaniga ravi edasise vajaduse hindamiseks põhihaigust ja seerumi naatriumitaset regulaarselt jälgida. Hüponatremia korral on ravi kestus määratud põhihaiguse ja selle raviga. Ravi tolvaptaaniga peab oodatavalt kestma, kuni põhihaigus on piisavalt ravitud või kui hüponatremia ei kujuta endast enam kliinilist probleemi. Tolvaptaani ei tohi võtta koos greibimahhaga (vt lõik 4.5).

Erirühmad

Neerukahjustus

Tolvaptaan on vastunäidustatud anuurilistele patsientidele (vt lõik 4.3).

Tolvaptaani ei ole uuritud raske neerupuudulikkusega patsientidel. Tõhusus ja ohutus selle rühma jaoks ei ole piisavalt kindlaks tehtud.

Olemasolevate andmete alusel ei ole kerge kuni mõõduka neerupuudulikkuse korral annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientide kohta andmed puuduvad. Nendele patsientidele tuleb ravimit annustada ettevaatlikult koos elektrolüütide ja voluumeni seisundi jälgimisega (vt lõik 4.4). Annuse kohandamine kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klassid A ja B) patsientide jaoks ei ole vajalik.

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine eakate patsientide jaoks ei ole vajalik.

Lapsed

Tolvaptaani ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud.

Tolvaptaani ei soovitata manustada lastele.

Manustamisviis

Suukaudne.

Manustada eelistatavalt hommikul söögiaegadele vaatamata. Tabletid tuleb neelata ilma närimata koos klaasi veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes või bensasepiini või bensasepiini derivaatide suhtes (vt lõik 4.4).
- Anuuria.

- Voluumeni vähenemine.
- Hüповoleemiline hüponatreemia.
- Hüpernatreemia.
- Vedelikupuudust mittetajuvad patsiendid.
- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Äärmine vajadus seerumi naatriumisisalduse järsuks suurendamiseks

Tolvaptaani ei ole uuritud seerumi naatriumisisalduse järsu suurendamise vajaduse tingimustes. Selliste patsientide jaoks tuleb kaaluda alternatiivset ravi.

Vee kättesaadavus

Tolvaptaan võib põhjustada veekaotusega seotud ebasoovitavaid kõrvaltoimeid, nagu näiteks suu kuivus ja dehüdratsioon (vt lõik 4.8). Seetõttu peab vesi olema patsientidele kättesaadav ning nad peavad olema suutelised jooma piisavaid veekoguseid. Piiratud vedelikutarbimisega patsientide ravil tolvaptaaniga tuleb patsientide täieliku dehüdratsiooni vältimiseks tegutseda erilise ettevaatusega.

Dehüdratsioon

Tolvaptaani kasutataval patsientidel peab jälgima vedelikumahtu, sest ravi tolvaptaaniga võib põhjustada rasket dehüdratsiooni, mis on neerufunktsiooni häirete tekkimise riskitegur. Dehüdratsiooni tekkimisel tuleb kasutada sobivaid meetmeid, sealhulgas võib tekkida vajadus ravi tolvaptaaniga katkestada või selle annust vähendada ja suurendada vedelikutarbimist.

Uriini väljavoolu takistus

Uriini väljutus peab olema tagatud. Uriini väljavoolu osalise takistusega patsientidel, näiteks eesnäärme hüpertroofia või urineerimise kahjustusega patsientidel on suurenenud risk ägeda retentsiooni tekkeks.

Vedeliku ja elektrolüütide tasakaal

Vedeliku ja elektrolüütide seisundit tuleb jälgida kõikidel patsientidel ning eriti hoolikalt neeru- ja maksakahjustusega patsientidel. Tolvaptaani manustamine võib põhjustada seerumi naatriumisisalduse liiga kiiret suurenemist (≥ 12 mmol/l 24 tunni jooksul, vt allpool); seetõttu tuleb kõikidel patsientidel seerumi naatriumisisalduse jälgimist alustada mitte hiljem kui 4...6 tundi pärast ravi alustamist. Esimese 1...2 päeva jooksul ja kuni tolvaptaani annuse stabiliseerimiseni peab seerumi naatriumisisaldust ja voluumeni seisundit kontrollima vähemalt iga 6 tunni järel.

Liiga kiire seerumi naatriumisisalduse korrigeerimine

Seerumi naatriumikontsentratsiooni väga madala algtasemega patsientidel võib olla suurem seerumi naatriumisisalduse liiga kiire korrigeerimise oht.

Liiga kiire hüponatreemia korrigeerimine (suurenemine ≥ 12 mmol/l/24 tunniga) võib põhjustada osmootilist demüelisatsiooni koos järgneva düsartria, mutismi, düsfaagia, letargia, afektiivsete muutuste, spastilise tetrapareesi, krambihoogude, kooma või surmaga. Seetõttu tuleb patsientidel pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida seerumi naatriumisisaldust ja vere voluumenit (vt ülalpool). Hüponatreemia liiga kiire korrigeerimise ohu vältimiseks tuleb seerumi naatriumisisalduse kasv hoida alla 10 mmol/l 24 tunni jooksul kuni 12 mmol/l/24 tunnis ja alla 18 mmol/l/48 tunnis. Seetõttu tuleb varasemates ravifaasides jälgida rangemaid piiranguid.

Kui naatriumi korrigeerimine ületab vastavalt 6 mmol/l manustamise esimese 6 tunni jooksul või 8 mmol/l esimese 6 kuni 12 tunni jooksul, tuleb arvestada naatriumisisalduse liiga kiire korrigeerimise võimalusega. Neid patsiente tuleb jälgida sagedamini seerumi naatriumisisalduse suhtes ning

soovitav on hüpotoonilise vedeliku manustamine. Seerumi naatriumisisalduse suurenemise korral üle ≥ 12 mmol/l 24 tunni või ≥ 18 mmol/l 48 tunni jooksul tuleb ravi tolvaptaaniga lõpetada või katkestada koos järgneva hüpotoonilise vedeliku manustamisega.

Suurema demüelisatsiooni ohuga patsientidel, nt hüpoksia, alkoholismi või alatoitlusega patsientidel, võib lubatav naatriumisisalduse muutumise kiirus olla väiksem kui ilma riskifaktoritega patsientidel; neid patsiente tuleb väga hoolikalt jälgida.

Patsiente, kes said enne tolvaptaaniga ravi alustamist muud hüponatreemiavastast ravi või seerumi naatriumikontsentratsiooni tõstvaid ravimeid (vt lõik 4.5), tuleb väga hoolikalt jälgida. Neil patsientidel võib potentsiaalselt liituvate toimetete tõttu olla ravi esimesel 1...2 päeval kõrgem risk seerumi naatriumitaseme kiire korrigeerimise tekkeks.

Tolvaptaani koosmanustamine teiste hüponatreemiavastaste ravimitega ja seerumi naatriumikontsentratsiooni tõstvate ravimitega ei ole soovitatav ravi alustamise ajal või teistel patsientidel, kellel on ravieelne seerumi naatriumikontsentratsioon väga madal (vt lõik 4.5).

Suhkurtõbi

Kõrgenenud glükoosisaldusega (nt üle 300 mg/dl) diabeediga patsientidel võib tekkida pseudohüponatreemia. See seisund tuleb välistada enne ravi alustamist tolvaptaaniga ja selle käigus. Tolvaptaan võib põhjustada hüperglükeemiat (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb diabeetiliste patsientide ravimisel tolvaptaaniga olla ettevaatlik. Eriti kehtib see ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi diabeediga patsientide jaoks.

Idiosüunkraatiline toksilisus maksale

Kliinilistes uuringutes, milles uuriti tolvaptaani pikaajalist kasutamist muu näidustuse (autosoom-dominantne polütsüstiline neeruhaigus) korral suuremates annustes kui heakskiidetud näidustuse korral, täheldati tolvaptaanist põhjustatud maksakahjustusi (vt lõik 4.8).

Tolvaptaani turuletulekujärgsel kasutamisel autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse raviks on kirjeldatud maksasiirdamiseni viivat ägedat maksapuudulikkust (vt lõik 4.8).

Nendes kliinilistes uuringutes täheldati kolmel tolvaptaaniga ravitud patsiendil seerumialaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse kliiniliselt olulist suurenemist (rohkem kui $3 \times$ üle normaalse aktiivsuse ülempiiri) koos seerumi üldbilirubiini sisalduse kliiniliselt olulise suurenemisega (rohkem kui $2 \times$ üle normaalse sisalduse ülempiiri). Peale selle täheldati tolvaptaaniga ravitavatel patsientidel ALAT-i aktiivsuse olulise suurenemise sagedamist [4,4% (42/958)] võrreldes platseebot saanud patsientidega [1,0% (5/484)]. Seerumi aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemist ($> 3 \times$ üle normaalse aktiivsuse ülempiiri) esines 3,1% (30/958) patsientidest, kes kasutasid tolvaptaani, ja 0,8% (4/484) patsientidest, kes kasutasid platseebot. Enamik maksaensüümide kõrvalekalletest tekkis ravi esimese 18 kuu jooksul. Pärast tolvaptaaniga ravi lõppu kõrgenenud tasemed järk-järgult langesid. Need tulemused võivad näidata tolvaptaani potentsiaalset võimet põhjustada pöördumatuid ja potentsiaalselt surmaga lõppevaid maksakahjustusi.

Turuletulekujärgses tolvaptaani uuringus sekundaarse hüponatreemia ravis antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomi (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH*) korral esines mitmel juhul maksafunktsiooni häireid ja transaminaaside aktiivsuse euurenemist (vt lõik 4.8).

Tolvaptaaniga ravitavatel patsientidel, kellel tekivad võimalikule maksakahjustusele viitavad sümptomid, sealhulgas kurnatus, anoreksia, ebamugavustunne paremal pool kõhupiirkonna ülaosas, tume uriin või kollatõbi, tuleb otsekohe teha maksafunktsiooni analüüsid. Maksakahjustuse kahtluse korral tuleb tolvaptaani kasutamine kohe katkestada, alustada asjakohast ravi ja teha uuringud tõenäolise põhjuse kindlaksmääramiseks. Ravi tolvaptaaniga võib patsientidel uuesti alustada alles pärast seda, kui täheldatud maksakahjustusele on leitud tolvaptaanraviga selgelt mitteseotud põhjus.

Anafülaksia

Turuletulekujärgse kogemuse käigus on pärast tolvaptaani manustamist väga harva esinenud anafülaksiat (sealhulgas anafülaktilist šokki ja generaliseerunud löövet). Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel teadaolevate ülitundlikkuse reaktsioonidega bensasepiinide või bensasepiini derivaatide suhtes (nt benasepriil, konivaptaan, fenoldopaammesülaat või mirtasapiin) võib olla risk ülitundlikkuse reaktsiooni tekkeks tolvaptaani suhtes (vt lõik 4.3).

Anafülaktilise reaktsiooni või muude tõsiste allergiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb tolvaptaani manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi. Kuna ülitundlikkus on vastunäidustus (vt lõik 4.3), ei tohi ravi pärast anafülaktilise reaktsiooni või muude tõsiste allergiliste reaktsioonide tekkimist enam kunagi uuesti alustada.

Laktoos

Tolvaptaan sisaldab abiainena laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koosmanustamine teiste hüponatreemiavastaste ravimite ja seerumi naatriumikontsentratsiooni tõstvate ravimitega

Puudub kogemus kontrolliga kliinilistest uuringutest tolvaptaani kooskasutamise kohta teiste hüponatreemiavastaste ravimitega nagu hüpertooniline naatriumkloriidi lahus, suukaudsed naatriumipreparaadid ja seerumi naatriumikontsentratsiooni tõstvad ravimid. Kõrge naatriumisaldusega ravimid nagu kihisevad analgeetilised preparaadid ja teatud naatriumi sisaldavad düspepsiavastased ravimid võivad samuti seerumi naatriumikontsentratsiooni tõsta. Tolvaptaani kooskasutamine teiste hüponatreemiavastaste ravimite või muude seerumi naatriumikontsentratsiooni tõstvate ravimitega võib suurendada seerumi naatriumitaseme kiire korrigeerimise (vt lõik 4.4) tekkeriski ja pole seega soovitatav ravi alustamise ajal või teistel patsientidel, kellel on ravieelne seerumi naatriumikontsentratsioon väga madal, sest kiire korrigeerimisega võib kaasneda osmootilise demüelisatsiooni risk (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite mõju tolvaptaani farmakokineetikale

CYP3A4 inhibiitorid

Tolvaptaani plasmakontsentratsioonid on pärast tugevate CYP3A4 inhibiitorite manustamist suurenenud kuni 5,4 korda, määratuna aja-kontsentratsioonikõvera aluse pindala (*time-concentration curve*, AUC) alusel. CYP3A4 inhibiitorite (nt ketokonasool, makroliidantibootikumid, diltiaseem) koosmanustamisel tolvaptaaniga peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Greibimahla ja tolvaptaani koosmanustamine suurendas ekspositsiooni tolvaptaani suhtes 1,8 korda. Tolvaptaani võtvatel patsientidel tuleb vältida greibimahla joomist.

CYP3A4 indutseerijad

Tolvaptaani plasmakontsentratsioonid on pärast CYP3A4 indutseerijate manustamist vähenenud kuni 87% (AUC) võrra. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, barbituraadid) koosmanustamisel tolvaptaaniga peab olema ettevaatlik.

Tolvaptaani toime teiste ravimite farmakokineetikale

CYP3A4 substraadid

Tervetel uuritavatel ei mõjutanud tolvaptaan kui CYP3A4 substraat mõningate teiste CYP3A4 substraatide (nt varfariini või amiodarooni) plasmakontsentratsiooni. Tolvaptaan tõstis lovastatiini

plasmataaset 1,3 korda kuni 1,5 korda. Kuigi see tõus ei ole kliiniliselt oluline, näitab see, et tolvaptaan võib potentsiaalselt suurendada ekspositsiooni CYP3A4 substraatide suhtes.

Transporterite substraadid

P-glükoproteiini substraadid

In vitro uuringud näitavad, et tolvaptaan on P-glükoproteiini (P-gp) substraat ja konkureeriv inhibiitor. Samaaegsel manustamisel korduva 60 mg tolvaptaani annusega üks kord ööpäevas suurenesid digoksiini sisaldused tasakaalukontsentratsioonil (maksimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon [C_{max}] 1,3-kordselt ja plasmakontsentratsiooni ja aja kõver 1,2-kordselt annustamisintervalli [AUC_t] piires). Seetõttu tuleb digoksiini või teisi kitsa terapeutilise vahemikuga P-gp substraate (nt dabigatraaneteksilaat) kasutavate patsientide ravimisel tolvaptaaniga olla ettevaatlik ja hinnata neid liiga tugeva toime suhtes.

BCRP ja OCT1

Tolvaptaani (90 mg) samaaegne manustamine rosuvastatiiniga (5 mg), mis on BCRP substraat, suurendas rosuvastatiini C_{max} -i ja AUC_t -d vastavalt 54% ja 69%. BCRP substraatide (nt sulfasalasiin) manustamisel koos tolvaptaaniga tuleb olla patsientide ravimisel ettevaatlik ja hinnata neid nende ravimite liiga tugeva toime suhtes.

OCT1 substraatide (nt metformiin) samaaegsel kasutamisel tolvaptaaniga tuleb olla patsientide ravimisel ettevaatlik ja hinnata neid nende ravimite liiga tugeva toime suhtes.

Diureetikumid

Kuigi tolvaptaani samaaegsel kasutamisel lingu- ja tiasiiddiureetikumidega sünergiat ega aditiivset toimet ei näi tekkivat, võib kumbki nimetatud ravimiklass põhjustada rasket dehüdratsiooni, mis on neerufunktsiooni häire riskitegur. Dehüdratsiooni või neerufunktsiooni häire tekkimisel tuleb kasutada sobivaid meetmeid, sealhulgas võib tekkida vajadus tolvaptaaniga ja/või diureetikumiga ravi katkestada või selle annust vähendada, suurendada vedelikutarbimist ning hinnata ja kõrvaldada muud võimalikud neerufunktsiooni häire või dehüdratsiooni põhjused.

Koosmanustamine vasopressiini analoogidega

Lisaks renaalsetele vettväljutavale toimele on tolvaptaan võimeline blokeerima vaskulaarseid vasopressiini V2 retseptoreid, mis on haaratud koagulatsioonifaktorite (nt von Willebrandi faktor) endoteelirakkudest vabanemisse. Seega võib tolvaptaaniga koosmanustamisel nõrgeneda vasopressiini analoogide nagu desmopressiini toime patsientidel, kes neid analooge veritsuse ärahoidmiseks või kontrollimiseks manustavad.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tolvaptaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või ei ole piisavad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Tolvaptaan on vastunäidustatud (vt lõik 4.3) raseduse ajal. Fertiilses eas naised peavad tolvaptaani kasutamise ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Tolvaptaani eritumise kohta rinnapiima andmed puuduvad. Farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud tolvaptaani eritumist rinnapiima (lähemalt vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Imetamise ajal on tolvaptaan vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomkatsed näitasid toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tolvaptaan ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel tuleb siiski arvestada vahetevahel esineda võiva pearingluse, asteenia ja süngoobi võimalusega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Tolvaptaani kõrvaltoimete profiil SIADH korral põhineb kliiniliste uuringute andmebaasil 3294 tolvaptaaniga ravi saanud patsiendi kohta ning on kooskõlas toimeaine farmakoloogiaga. Farmakodünaamiliselt ennustatavateks ja kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid janu, suukuivus ja pollakisuuria, mis esinesid ligikaudu 18%-l, 9%-l ja 6%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistel uuringutel põhinevad kõrvaltoimete esinemissagedused vastavad gruppidele väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete sagedust ei saa hinnata, kuna need põhinevad spontaansetel teadetel. Seega liigitatakse nende kõrvaltoimete sagedus kui „teadmata“.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus			
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Immuunsüsteemi häired				anafülaktiline šokk, generaliseerunud lööve
Ainevahetus- ja toitumishäired		polüdüpsia, dehüdratsioon, hüperkaleemia, hüpo-glükeemia ¹ , hüpernatreemia ¹ , hüperurikeemia ¹ , hüperglükeemia, vähenenud isu		
Närvisüsteemi häired		süngoop ¹ , peavalu ¹ , pearinglus ¹	düsgeusia	
Vaskulaarsed häired		ortostaatiline hüpotensioon		
Seedetrakti häired	iiveldus	kõhukinnisus, kõhulahtisus ¹ , suukuivus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		ekhümoos, kihelus	kihelev lööve ¹	
Neerude ja kuseteede häired		pollakisuuria, polüuuria	neerufunktsiooni kahjustus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	janu	asteenia, pürektsia, haiglane olek ¹		

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus			
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired				maksahaigused ² , äge maksapuudulikkus ³
Uuringud		vere esinemine uriinis ¹ ,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4) ¹ , aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4) ¹ , vere kreatiniinisalduse suurenemine	bilirubiini sisalduse suurenemine (vt lõik 4.4) ¹	transaminaaside aktiivsuse suurenemine ²
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid	kiire hüponatreemia korrigeerimine koos võimalike järgnevate neuroloogiliste sümptomitega			

¹ täheldatud teiste näidustuste kliinilistes uuringutes

² turuletulekujärgsest ohutusuuringu sekundaarselt SIADH põhjustatud hüponatreemia korral

³ täheldatud turuletulekujärgselt tolvaptaani kasutamisel autosoom-dominantse polütsütilise neeruhaiguse korral. Vajalik oli maksasiirdamine.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüponatreemia liiga kiire korrigeerimine

Turuletulekujärgses uuringus tolvaptaani kasutamisel sekundaarse hüponatreemia raviks SIADH korral, kus osales suur arv kasvajatega (eriti väikeserakulise kopsuvähiga), seerumi madala naatriumisaldusega algtasemel ning ka samaaegselt diureetikume ja/või naatriumkloriidi lahust kasutavaid patsiente, täheldati kõrgemat hüponatreemia liiga kiire korrigeerimise esinemise määra kui kliinilistes uuringutes.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes tervete vabatahtlikega taluti hästi üksikannuseid kuni 480 mg ja korduvaid annuseid kuni 300 mg ööpäevas 5 päeva jooksul. Tolvaptaaniga mürgistusel spetsiifiline antidoot puudub. Liigse farmakoloogilise toime korral võib eeldada ägeda üleannuse nähte ja sümptomeid: seerumi naatriumikontsentratsiooni suurenemine, polüuuria, janu ja dehüdratsioon/hüповoleemia (ohter ja kestev akvarees).

Tolvaptaani üleannustamise kahtlusega patsientidel on soovitatav hinnata elutähtsaid näitajaid, elektrolüütide kontsentratsioone, EKG-d ja vedelikumahtu. Vee ja/või elektrolüütide sobivat

asendamist tuleb jätkata kuni veekaotuse leevendumiseni. Dialüüs ei pruugi olla tolvaptaani väljutamisel efektiivne selle suure seondumisafiinsuse tõttu inimese plasmavalkudega (> 98%).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diureetikumid, vasopressiini antagonistid, ATC-kood: C03XA01

Toimemehhanism

Tolvaptaan on selektiivne vasopressiini V2-retseptori antagonist mis blokeerib spetsiifiliselt arginiini vasopressiini (AVP) seondumist nefroni distaalsete osade V2-retseptorite juures. Tolvaptaani afiinsus inimese V2-retseptori suhtes on 1,8 korda looduslikust AVP-st suurem.

7,5...120 mg tolvaptaani annuste suukaudne manustamine põhjustas tervetel täiskasvanutel uriinierituse olulise suurenemise 2 tunni jooksul pärast manustamist. Suukaudsete üksikannuste 7,5...60 mg järel suurenes 24 tunni jooksul erititava uriini kogus sõltuvalt annusest, kusjuures ööpäevane kogus oli 3...9 liitrit. Kõigi annuste järel langes uriinieritus 24 tunni möödudes tagasi esialgsele tasemele. Üksikannuste 60...480 mg puhul eritati 0...12 tunni jooksul keskmiselt ligikaudu 7 liitrit annusest sõltumata. Märgatavalt suuremad tolvaptaani annused põhjustavad kestvama reaktsiooni erituse kogumahtu mõjutamata, sest tolvaptaani aktiivne kontsentratsioon püsib pikemat aega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Hüponatreemia

Kahes keskses topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus raviti kokku 424 mitmesugustest põhjustest (südamepuudulikkus [HF], maksatsirroos, SIADH jt) tingitud euvoleemia või hüpervoleemiaga patsienti (seerumi naatrium < 135 mEq/l) 30 päeva jooksul tolvaptaani (n = 216) või platseebo (n = 208) algannusega 15 mg ööpäevas. Annust võis suurendada kuni 30 mg-ni ööpäevas ja 60 mg ööpäevas ravivastuse alusel 3-päevase tiitrimiskeemi kasutamisel. Seerumi keskmine naatriumikontsentratsioon uuringu alustamisel oli 129 mEq/l (vahemik 114...136 mEq/l).

Nende uuringute esmaseks tulemusnäitajaks oli keskmise igapäevase seerumi naatriumi AUC muutus algtasemelt 4. päevani ja algtasemelt 30. päevani. Tolvaptaan ületas platseebot ($p < 0,0001$) mõlema ajavahemiku jaoks mõlemas uuringus. See toime ilmnis kõikidel patsientidel raskes (seerumi naatrium: < 130 mEq/l) ja kerges (seerumi naatrium: 130 mEq/l kuni < 135 mEq/l) alamrühmas ning kõikides alamrühmades haiguse põhjuse järgi (nt HF, tsirroos, SIADH/muu). 7 päeva jooksul pärast ravi katkestamist langesid naatriumiväärtused platseeboravi saanud patsientide tasemele.

3 ravipäeva järel näitas kahe uuringu koondanalüüs, et tolvaptaaniga ravitud patsientidest saavutas seerumi naatriumikontsentratsiooni normaliseerumise 5 korda rohkem patsiente kui platseebot saanutest (vastavalt 49% ja 11%). See vahe säilis kuni 30. päevani, kus normaalse kontsentratsiooniga tolvaptaaniga ravitud patsiente oli ikka veel rohkem kui platseebot saanud patsiente (vastavalt 60% ja 27%). See ravivastus ilmnis patsientidel põhihaigusest olenemata. Tervisliku seisundi enesehinnangu tulemused SF-12 Health Survey uuringu punktisummade järgi näitasid statistiliselt olulist ja kliiniliselt relevantset tolvaptaaniga ravi paremust võrreldes platseeboga.

Pikaajalise ohutuse ja tõhususe andmeid hinnati kuni 106 nädala jooksul kliinilises uuringus varem ühe hüponatreemia uuringutest läbinud (igasuguse etioloogiaga) patsientidel. Kokku alustas ravi tolvaptaaniga avatud jätkuuringus 111 patsienti olenemata nende eelnevast randomiseerimisest. Seerumi naatriumitasemete paranemine algas juba esimesel päeval pärast manustamist ning jätkus ravihinnangute alusel kuni 106. nädalani. Ravi katkestamisel langes seerumi naatriumikontsentratsioon ligikaudu esialgse tasemeni vaatamata standardravi taasalustamisele.

Randomiseeritud (1:1:1) topeltpimedas 30 patsiendiga sekundaarselt SIADH põhjustatud hüponatreemia pilootuuringus hinnati tolvaptaani farmakodünaamikat 3,75 mg, 7,5 mg ja 15 mg üksikannuste järgselt. Tulemused varieerusid tugevalt ning kattusid suuresti erinevate annuserühmade vahel; muutused ei olnud olulisel määral korrelatsioonis tolvaptaani kogusega. Keskmised maksimaalsed muutused seerumi naatriumisalduses olid kõrgemad 15 mg annuse järgselt (7,9 mmol/l), aga maksimaalsete muutuste mediaan oli kõrgeim 7,5 mg annuse puhul (6,0 mmol/l). Individuaalsed maksimaalsed seerumi naatriumisalduse tõusud olid negatiivses korrelatsioonis vedelikutasakaaluga; vedelikutasakaalu keskmine muutus näitas annusest sõltuvat langust. Kumulatiivse uriini mahu ja uriini eritamise määra keskmine muutus võrreldes algtasemega oli 2 korda kõrgem 15 mg annuse puhul võrrelduna 7,5 mg ja 3,75 mg annustega, mis näitasid sarnast ravivastust.

Südamepuudulikkus

EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*, vasopressiini antagonismi tõhusus südamepuudulikkuse tulemusuuringus tolvaptaaniga) oli pikaajalise tulemusega topeltpime kontrolliga kliiniline uuring süveneva südamepuudulikkuse ning mahu ülekoormuse nähtude ja sümptomitega hospitaliseeritud patsientidel. Pikaajalises tulemusuuringus sai kokku 2072 patsienti 30 mg tolvaptaani koos standardraviga (SC) ning 2061 patsienti platseebot koos standardraviga. Uuringu põhieesmärgiks oli tolvaptaani + SC ja platseebo + SC toime võrdlemine eluaja järgi kuni surmani mis tahes põhjusel ja eluaja järgi kuni surmani kardiovaskulaarsetel (CV) põhjustel või kuni esimese hospitaliseerimiseni südamepuudulikkuse (HF) tõttu. Ravi tolvaptaaniga ei avaldanud statistiliselt olulist soodsat ega ebasoodsat efekti üldisele elulemusele ega CV-suremuse ja HF-hospitaliseerimise kombineeritud tulemusnäitajale ning puudusid veenvad tõendid selle kliiniliselt relevantsest kasust.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada tolvaptaaniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta lahjendushüponatreemia ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub tolvaptaan kiiresti ning plasma tippkontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 2 tundi pärast annustamist. Tolvaptaani absoluutne biosaadavus on ligikaudu 56%. Annuse 60 mg manustamine koos kõrge rasvasisaldusega toiduga suurendab maksimaalset kontsentratsiooni 1,4 korda, põhjustamata AUC või eritatava uriini koguse muutusi. Suukaudse üksikannuse ≥ 300 mg järel kaldub plasma tippkontsentratsioon platood moodustama, võib-olla imendumise küllastuse tõttu.

Jaotumine

Tolvaptaan seondub pöörduvalt (98%) plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Tolvaptaan metaboliseerub ulatuslikult maksas. Uriiniga eritub muutumatult alla 1% kasutamata toimeainest.

In vitro uuringud näitavad, et tolvaptaan või selle oksovõihappe metaboliit võivad potentsiaalselt inhibeerida OATP1B1, OAT3, BCRP ja OCT1 transportereid. Rosuvastatiini (OATP1B1 substraat) või furosemiidi (OAT3 substraat) manustamisel tervetele uuringus osalejatele, kellel on suurenenud oksovõihappe metaboliidi (OATP1B1 ja OAT3 inhibiitor) plasmakontsentratsioon, ei muutnud oluliselt rosuvastatiini või furosemiidi farmakokineetikat. Vt lõik 4.5.

Eritumine

Terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 8 tundi ja tolvaptaani tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse pärast esimest annust.

Katsed radiomärgistatud tolvaptaaniga näitasid, et 40% radioaktiivsusest kogunes uriini ja 59% rooja, kus muutumatule tolvaptaanile langes 32% radioaktiivsusest. Tolvaptaan on kõigest üks väiksemaid plasmakomponente (3%).

Lineaarsus

Tolvaptaani farmakokineetika on lineaarne annustel 7,5...60 mg.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Vanus

Tolvaptaani kliirens ei sõltu oluliselt vanusest.

Maksakahjustus

Kergelt või mõõdukalt kahjustatud maksafunktsiooni (Childi-Pugh' klassid A ja B) mõju tolvaptaani farmakokineetikale uuriti 87-l erineva päritoluga maksahaigusega patsiendil. Annusevahemikus 5...60 mg kliiniliselt olulisi erinevusi kliirensis ei ilmnenud. Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientide kohta on teadaolevad andmed väga piiratud.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis maksatursega patsientidel oli tolvaptaani AUC raske (Childi-Pugh klass C) ning kerge või mõõduka (Childi-Pugh klassid A ja B) maksakahjustusega patsientidel vastavalt 3,1 korda ja 2,3 korda kõrgem kui tervetel vaatlusalustel.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis südamepuudulikkusega patsientidel ei erinenud tolvaptaani kontsentratsioon oluliselt kerge (kreatiini kliirens [C_{cr}] 50...80 ml/min) või mõõduka (C_{cr} 20...50 ml/min) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tolvaptaani kontsentratsioonist normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (C_{cr} 80...150 ml/min). Et tolvaptaani tõhusust ja ohutust patsientide jaoks kreatiini kliirensiga < 10 ml/min ei ole hinnatud, on see teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Küülikutel ilmnes teratogeensus annustamisel 1000 mg/kg ööpäevas (3,9 korda ekspositsiooni inimesele 60 mg annuse korral AUC alusel). Küülikutel puudusid teratogeensed ilmingud annuse 300 mg/kg ööpäevas manustamisel (kuni 1,9-kordne ekspositsioon inimesel 60 mg annuse puhul AUC alusel).

Peri- ja postnataalses uuringus rottidega täheldati annuse 1000 mg/kg ööpäevas puhul hilinevad luustumist ja vähenenud sünnikaalu.

Kahes rottide fertiilsuse uuringus täheldati toimeid vanemate põlvkonnal (toidu tarbimise ja kaaluiibe vähenemine, süljevool), kuid tolvaptaan ei kahjustanud isasloomade reproduktsioonivõimet ning toimeid loodetele ei täheldatud. Emasloomadel täheldati mõlemas uuringus innatsükli kõrvalekaldeid. Emasloomade reproduktsioonile avalduvate kõrvaltoimeteta tase (100 mg/kg ööpäevas) oli ligikaudu 6,7 korda suurem ekspositsioonist inimesel 60 mg annuse korral AUC alusel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat
Naatriumkroskarmelloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Maisitärklis
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletid on saadaval perforeeritud üheannuselistes PVC/Alu blisterpakendites, mis sisaldavad 7x1, 10x1, 28x1 või 30x1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1719/001-012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletid
tolvaptanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 7,5 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

7×1 tabletti
10×1 tabletti
28×1 tabletti
30×1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tolvaptan Accord 7,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSELISED BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletid
tolvaptanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolvaptan Accord 15 mg tabletid
tolvaptanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 15 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

7 × 1 tabletti
10 × 1 tabletti
28 × 1 tabletti
30 × 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tolvaptan Accord 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSELISED BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolvaptan Accord 15 mg tabletid
tolvaptanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tolvaptan Accord 30 mg tabletid
tolvaptanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 30 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

7 × 1 tabletti
10 × 1 tabletti
28 × 1 tabletti
30 × 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tolvaptan Accord 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSELISED BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolvaptan Accord 30 mg tabletid
tolvaptanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletid

Tolvaptan Accord 15 mg tabletid

Tolvaptan Accord 30 mg tabletid

tolvaptaan

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehes sisukord

1. Mis ravim on Tolvaptan Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tolvaptan Accord'i võtmist
3. Kuidas Tolvaptan Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tolvaptan Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tolvaptan Accord ja milleks seda kasutatakse

Tolvaptan Accord, mis sisaldab toimeainena tolvaptaani, kuulub vasopressiini antagonistideks nimetatavate ravimite gruppi. Vasopressiin on hormoon, mis aitab vältida keha veekaotust, vähendades väljuvaid uriinikoguseid. Antagonist tähendab, et see pärsib vasopressiini vett kinnihoidvat toimet. See põhjustab kehas leiduva veehulga vähenemist suurenenud uriinivooluse tõttu ning tõstab selle tulemusena teie vere naatriumitaset või -kontsentratsiooni.

Tolvaptan Accord'i kasutatakse seerumi madala naatriumitaseme raviks täiskasvanutel. See ravim määrati teile, sest teie vere naatriumitaseme on madal, kuna põete antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroomi, mille puhul neerud hoiavad vett liiga palju kinni. See haigus põhjustab hormooni nimega vasopressiini liignõrjustust, mille tagajärjel on teie vere naatriumitaseme liiga madalale langenud (hüponatreemia). See võib põhjustada raskusi keskendumisel, meelespidamisel või tasakaalu hoidmisel.

2. Mida on vaja teada enne Tolvaptan Accord'i võtmist

Tolvaptan Accord'i ei tohi võtta

- kui olete tolvaptaani või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline või kui olete allergiline bensasepiini või bensasepiini derivaatide suhtes (nt benasepriil, konivaptaan, fenoldopaammesülaat või mirtasapiin);
- kuid teie neerud ei tööta (puudub uriinieritus);
- kui teil on veres soolakogust suurendav seisund („hüpernatreemia”);
- kui teil on väga madala veremahuga seotud seisund;
- kui ei tunne, kui olete janune;
- kui olete rase;
- kui imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tolvaptan Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui te ei suuda piisavalt vett juua või kui teie vedelikutarbimine on piiratud;

- kuid teil on raskusi urineerimisega või suurenenud eesnääre;
- kui põete maksahaigust;
- kui teil on varem tekkinud allergiline reaktsioon bensasepiini, tolvaptaani või teiste bensasepiini derivaatide (nt benasepriil, konivaptaan, fenoldopaanmesülaat või mirtasapiin) või selle ravimi muude koostisainete suhtes (loetletud lõigus 6);
- kui teil on neeruhaigus, mida tuntakse kui autosoom-dominantne polütsüstiline neeruhaigus;
- kui teil on suhkurtõbi.

Piisava koguse vee joomine

Tolvaptan Accord põhjustab veekaotust suurenenud uriinitootluse tõttu. See veekaotus võib põhjustada selliseid kõrvaltoimeid, nagu suu kuivus ja janu, või isegi raskemaid kõrvaltoimeid nagu neeruprobleemid (vt lõik 4). Seetõttu on oluline, et vesi on teile kättesaadav ja et janu tekkimisel saaksite juua piisavas koguses.

Lapsed ja noorukid

Tolvaptan Accord ei sobi laste ja noorukite jaoks (alla 18-aastased).

Muud ravimid ja Tolvaptan Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Kaasa arvatud kõiki ilma retseptita ostetud ravimeid.

Järgnevad ravimid võivad suurendada selle ravimi toimet:

- ketokonasool (seennakkuste vastu);
- makroliidantibiootikumid;
- diltiaseem (kõrgvererõhu ja rindkerevalu raviks);
- muud ravimid, mis tõstavad vere soolasisaldust või sisaldavad palju soola.

Järgnevad ravimid võivad vähendada selle ravimi toimet:

- barbituraadid (kasutatakse epilepsia/krampide ja mõningate unehäirete raviks);
- rifampitsiin (tuberkuloosi vastu).

See ravim võib suurendada järgnevate ravimite toimet:

- digoksiin (kasutatakse südame rütmihäirete ja südamepuudulikkuse raviks);
- dabigatraaneteksilaat (kasutatakse vere vedeldamiseks);
- metformiin (kasutatakse diabeedi raviks);
- sulfasalasiin (kasutatakse põletikulise soolehaiguse või reumatoidartriidi raviks).

See ravim võib vähendada järgnevate ravimite toimet:

- desmopressiin (kasutatakse vere hüübimisfaktorite hulga suurendamiseks).

Siiski võib nende ravimite ja Tolvaptan Accord'i samaaegne võtmine olla teie jaoks täiesti lubatav. Teie arst otsustab, mis teile sobib.

Tolvaptan Accord koos toidu ja joogiga

Vältige Tolvaptan Accord'i võtmisel greibimahla joomist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke seda ravimit, kui olete rase või toidate rinnaga.

Selle ravimi kasutamise ajal tuleb kasutada piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tolvaptan Accord tõenäoliselt ei kahjusta teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Võite siiski tunda aeg-ajalt pearinglust või nõrkust või lühiajaliselt minestada.

Tolvaptan Accord sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Tolvaptan Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Ravi Tolvaptan Accord'iga alustatakse haiglas.
- Teie madala naatriumitaseme (hüponatreemia) ravi alustatakse annusega 15 mg ja seejärel võidakse seda suurendada maksimaalselt annuseni kuni 60 mg seerumi soovitud naatriumitaseme saavutamiseks. Tolvaptan Accord'i toime jälgimiseks teeb teie arst regulaarselt vereanalüüse. Seerumi soovitud naatriumitaseme saavutamiseks võib teie arst mõnel juhul anda teile väiksema 7,5 mg annuse.
- Neelake tablett ilma närimata koos klaasi veega.
- Võtke tablette üks kord ööpäevas, eelistatavalt hommikul koos söögiga või ilma.

Kui te võtate Tolvaptan Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Kui võtsite rohkem tablette, kui ette nähtud, **jooge rohkest vett ja pöörduge viivitamatult oma arsti poole või kohalikku haiglasse**. Ärge unustage ravimipakendit kaasa võtta, et oleks selge, mida te manustasite.

Kui te unustate Tolvaptan Accord'i võtta

Kui te unustate oma ravimit võtta, peate võtma annuse samal päeval kohe, kui see meelde tuleb. Kui teil jäi ühel päeval tablett võtmata, võtke järgmisel päeval oma tavaline annus. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Tolvaptan Accord'i võtmise

Kui te lõpetate Tolvaptan Accord'i võtmise, võib see põhjustada madala naatriumitaseme taastumise. Seetõttu tuleb Tolvaptan Accord'i võtmine lõpetada ainult siis, kui te märkate viivitamatut arstiabi nõudvate kõrvaltoimete ilmnemist (vt lõik 4) või oma arsti korraldusel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui märkate ühte järgmistest kõrvaltoimetest, võite vajada viivitamatult arstiabi. Lõpetage kohe Tolvaptan Accord'i võtmine ja pöörduge viivitamatult arsti poole või lähimasse haiglasse:

- kui teil tekib urineerimisraskus;
- kui teil tekib näo, huulte või keele turse, sügelemine, üldine lööve või raske hingeldus ja õhupuudus (allergilise reaktsiooni sümptomid).

Selliste sümptomite nagu kurnatus, isutus, ebamugavustunne paremal pool kõhupiirkonna ülaosas, tume uriin või kollatõbi (naha ja silmavalgete kollasus) tekkimisel pidage nõu arstiga.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- iiveldus;
- janu;

- kiire naatriumitaseme tõus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- liigne vee joomine;
- veekadu;
- kõrgenenud naatriumi-, kaaliumi-, kreatiniini-, kusihappe- ja veresuhkrutase;
- veresuhkrutaseme langus;
- vähenenud isu;
- minestamine;
- peavalu;
- pearinglus;
- madal vererõhk püsti seismisel;
- kõhukinnisus;
- kõhulahtisus;
- suukuivus;
- laigulised verevalumid nahal;
- sügelus;
- suurenenud urineerimisvajadus või urineerimissagedus;
- väsimus, üldine nõrkus;
- palavik;
- üldine halb enesetunne;
- veri uriinis;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres;
- kreatiniini taseme tõus veres.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- maitseaistingu muutumine;
- neeruprobleemid.

Teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete põhjal)

- allergilised reaktsioonid (vt eespool);
- maksaprobleemid;
- äge maksapuudulikkus (ÄMP);
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tolvaptan Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tolvaptan Accord sisaldab

- Toimeaine on tolvaptaan.
Üks Tolvaptan Accord'i 7,5 mg tablett sisaldab 7,5 mg tolvaptaani.
Üks Tolvaptan Accord'i 15 mg tablett sisaldab 15 mg tolvaptaani.
Üks Tolvaptan Accord'i 30 mg tablett sisaldab 30 mg tolvaptaani.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat, naatriumkroskarmelloos, hüdroksüpropüültselluloos, indigokarmiini alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Tolvaptan Accord välja näeb ja pakendi sisu

Tolvaptan Accord 7,5 mg: helesinised kuni sinised, ümmargused, kaksikkumerad katteta tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „MT” ja teisel küljel „18” ning mille mõõdud on ligikaudu 5,0 mm.
Tolvaptan Accord 15 mg: helesinised kuni sinised, kolmnurksed, kaksikkumerad katteta tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „MT” ja teisel küljel „7” ning mille mõõdud on ligikaudu 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.
Tolvaptan Accord 30 mg: helesinised kuni sinised, ümmargused, kaksikkumerad katteta tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „MT” ja teisel küljel „8” ning mille mõõdud on ligikaudu 8,1 mm.

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletid on saadaval pappkarpi pakendatud perforatsioonidega üheannuselistes PVC/Alu blisterpakendites, mis sisaldavad 7x1, 10x1, 28x1 või 30x1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.