

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

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

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Tolvaptan Accord 7,5 mg tablete

Svaka tableta sadrži 7,5 mg tolvaptana.  
*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*  
17,5 mg laktoze (u obliku hidrata) po tableti

### Tolvaptan Accord 15 mg tablete

Svaka tableta sadrži 15 mg tolvaptana.  
*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*  
35 mg laktoze (u obliku hidrata) po tableti

### Tolvaptan Accord 30 mg tablete

Svaka tableta sadrži 30 mg tolvaptana.  
*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*  
70 mg laktoze (u obliku hidrata) po tableti

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

### Tolvaptan Accord 7,5 mg tablete

Svijetloplave do plave, okrugle, bikonveksne neobložene tablete, s utisnutom oznakom „MT“ na jednoj strani i oznakom „18“ na drugoj strani, dimenzija od približno 5,0 mm.

### Tolvaptan Accord 15 mg tablete

Svijetloplave do plave, trokutaste, bikonveksne neobložene tablete, s utisnutom oznakom „MT“ na jednoj strani i oznakom „7“ na drugoj strani, dimenzija od približno 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

### Tolvaptan Accord 30 mg tablete

Svijetloplave do plave, okrugle, bikonveksne neobložene tablete, s utisnutom oznakom „MT“ na jednoj strani i oznakom „8“ na drugoj strani, dimenzija od približno 8,1 mm.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Tolvaptan je indiciran u odraslih za liječenje hiponatremije zbog sindroma neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Zbog potrebe za fazom titracije doze uz pažljiv nadzor serumskog natrija i volumskog statusa (vidjeti dio 4.4), liječenje tolvaptanom mora započeti u bolnici.

### Doziranje

Liječenje tolvaptanom mora se započeti dozom od 15 mg jednom na dan. Ta se doza može povećati na najviše 60 mg jednom dnevno, ovisno o toleranciji, kako bi se postigla željena razina serumskog natrija.

U bolesnika u kojih postoji rizik od prebrze korekcije natrija, npr. u bolesnika s onkološkim bolestima, vrlo niskom početnom razinom natrija, onih koji uzimaju diuretike ili nadomjeske natrija, potrebno je razmotriti primjenu doze od 7,5 mg (vidjeti dio 4.4).

Za vrijeme titracije, bolesnicima se mora nadzirati serumski natrij i volumski status (vidjeti dio 4.4). U slučaju da se razine serumskog natrija ne poprave adekvatno, treba uzeti u obzir druge opcije, bilo kao zamjena ili kao dodatak tolvaptanu. Primjena tolvaptana u kombinaciji s drugim opcijama može povećati opasnost od prebrze korekcije serumskog natrija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Za bolesnike s adekvatnim povećanjem serumskog natrija, postojeću bolest i razine serumskog natrija mora se pratiti u redovnim intervalima kako bi se procijenila daljnja potreba za liječenjem tolvaptanom. U slučaju hiponatremije, trajanje liječenja je određeno postojećom bolesti i terapijom iste. Očekuje se da liječenje tolvaptanom traje dok se postojeća bolest ne izliječi na adekvatni način ili dok hiponatremija ne prestane biti klinički problem.

Tolvaptan se ne smije uzimati sa sokom od grejpfruta (vidjeti dio 4.5).

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Tolvaptan je kontraindiciran kod bolesnika s anurijom (vidjeti dio 4.3).

Tolvaptan nije ispitivan kod bolesnika s teškim zatajenjem bubrega. Djelotvornost i sigurnost primjene kod ove populacije nije dobro utvrđena.

Na temelju dostupnih podataka, nije potrebno prilagođavati dozu kod onih s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nema dostupnih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C). Kod tih se bolesnika doziranje mora pažljivo provoditi, te nadzirati elektrolite i volumski status (vidjeti dio 4.4). Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B).

#### *Stariji bolesnici*

Kod starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost tolvaptana u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije još ustanovljena. Tolvaptan se ne preporučuje za primjenu kod djece.

### Način primjene

Peroralna primjena.

Preporučuje se uzimati ujutro, bez obzira na obroke. Tablete se moraju progutati bez žvakanja, uz čašu vode.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na benzazepin ili derivate benzazepina (vidjeti dio 4.4)

- Anurija
- Deplecija volumena
- Hipovolemična hiponatremija
- Hipernatremija
- Bolesnici koji ne primjećuju da su žedni
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6)
- Dojenje (vidjeti dio 4.6)

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Hitna potreba za akutnim podizanjem serumskog natrija

Tolvaptan nije ispitivan u situacijama hitne potrebe za akutnim podizanjem serumskog natrija. Za takve bolesnike moraju se uzeti u obzir drugi načini liječenja.

##### Pristup vodi

Tolvaptan može uzrokovati nuspojave vezane za gubitak vode kao što su žeđ, suha usta i dehidracija (vidjeti dio 4.8). Stoga bolesnici moraju imati pristup vodi i piti dovoljne količine vode. Ako se bolesnici s ograničenim pristupom tekućini liječe tolvaptanom, mora se posvetiti dodatna pažnja kako bi se spriječilo da bolesnici ne postanu previše dehidrirani.

##### Dehidracija

U bolesnika koji uzimaju tolvaptan mora se nadzirati volumski status, jer liječenje tolvaptanom može imati za posljedicu tešku dehidraciju, koja predstavlja rizični čimbenik za disfunkciju bubrega. Ako dehidracija postane očita, treba poduzeti odgovarajuće korake koji mogu uključivati potrebu za prekidom uzimanja ili smanjenjem doze tolvaptana i povećanim uzimanjem tekućine.

##### Opstrukcija protoka urina

Nužno je osigurati izlučivanje urina. Bolesnici s djelomičnom opstrukcijom protoka urina, na primjer bolesnici s hipertrofijom prostate ili poteškoćama s mokrenjem, imaju povećani rizik za razvoj akutne retencije.

##### Ravnoteža tekućina i elektrolita

Status tekućina i elektrolita mora se nadzirati kod svih bolesnika, a naročito kod onih s oštećenjima bubrega i jetre. Primjena tolvaptana može dovesti do prebrzog povećanja serumskog natrija ( $\geq 12$  mmol/l u 24 sata, vidjeti ispod); stoga se u svih bolesnika mora početi nadzirati serumski natrij najkasnije 4 do 6 sati nakon početka liječenja. Tijekom prvih 1 do 2 dana i sve dok se doza tolvaptana ne stabilizira, serumski natrij i volumski status moraju se nadzirati barem svakih 6 sati.

##### Prebrzi ispravak serumskog natrija

Kod bolesnika s vrlo niskim početnim serumskim koncentracijama natrija možda postoji veća opasnost od prebrzog ispravka serumskog natrija.

Prebrzi ispravak hiponatremije (povećanje  $\geq 12$  mmol/l/24 sata) može dovesti do osmotske demijelinizacije koja dovodi do dizarije, mutizma, disfagije, letargije, promjena raspoloženja, spastične kvadripareze, napadaja, kome ili smrti. Prema tome, nakon početka liječenja, kod bolesnika se moraju pažljivo motriti serumski natrij i volumski status (vidjeti gore).

Kako bi se minimizirao rizik od prebrze korekcije hiponatremije, povećanje serumskog natrija trebalo bi biti manje od 10 mmol/l/24 sata do 12 mmol/l/24 sata i manje od 18 mmol/l/48 sati. Stoga se kao mjera opreza tijekom rane faze liječenja primjenjuju veća ograničenja.

Ako korekcija natrija prelazi 6 mmol/l tijekom prvih 6 sati davanja ili 8 mmol/l tijekom prvih 6 do 12 sati, treba uzeti u obzir mogućnost da je korekcija serumskog natrija prebrza. Ove bolesnike bi trebalo češće nadzirati radi njihovog serumskog natrija i preporučuje se davanje hipotonične otopine.

U slučaju povećanja serumskog natrija  $\geq 12$  mmol/l unutar 24 sata ili  $\geq 18$  mmol/l unutar 48 sati, liječenje tolvaptanom treba privremeno prekinuti ili potpuno zaustaviti nakon čega treba dati hipotoničnu otopinu.

Kod bolesnika kod kojih postoji viši rizik od sindroma demijelinizacije, na primjer kod onih s hipoksijom, alkoholizmom ili malnutricijom, odgovarajuća brzina korekcije natrija može biti manja nego kod bolesnika bez faktora rizika; stoga s tim bolesnicima treba vrlo pažljivo postupati.

S bolesnicima koji su primili drugu terapiju za liječenje hiponatremije ili lijekove koji povećavaju koncentracije serumskog natrija (vidjeti dio 4.5) prije početka liječenja tolvaptanom mora se postupati vrlo oprezno. Kod tih bolesnika može postojati veća opasnost od razvoja ubrzane korekcije serumskog natrija tijekom prvih 1 do 2 dana liječenja radi potencijalno aditivnih učinaka.

Ne preporučuje se istodobna primjena tolvaptana s drugim terapijama za liječenje hiponatremije i s lijekovima koji povećavaju koncentracije serumskog natrija za vrijeme početnog liječenja ili za druge bolesnike s vrlo niskim početnim koncentracijama serumskog natrija (vidjeti dio 4.5).

### Diabetes mellitus

Kod bolesnika s dijabetesom koji imaju povišenu koncentraciju glukoze (npr. više od 300 mg/dl) može se pojaviti pseudohiponatremija. To stanje bi trebalo isključiti prije i za vrijeme liječenja tolvaptanom. Tolvaptan može uzrokovati hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8). Prema tome, bolesnike s dijabetesom koji primaju tolvaptan treba pažljivo pratiti. To se posebno odnosi na bolesnike kod kojih dijabetes tipa II nije dobro kontroliran.

### Idiosinkratska hepatotoksičnost

Kod dugotrajne primjene tolvaptana u dozama višim od onih za odobrenu indikaciju, u kliničkim ispitivanjima druge indikacije (autosomno dominantna policistična bolest bubrega, ADPBB) zapažena su oštećenja jetre uzrokovana tolvaptanom (vidjeti dio 4.8).

Tijekom iskustva s primjenom tolvaptana u liječenju ADPBB-a u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je akutno zatajenje jetre koje je zahtijevalo transplantaciju jetre (vidjeti dio 4.8).

U tim kliničkim ispitivanjima, u 3 bolesnika liječenih tolvaptanom, zabilježena su klinički značajna (više od  $3 \times$  od gornje granice normalnih vrijednosti (GGN)) povišenja vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) u serumu, kao i klinički značajan porast (veći od  $2 \times$  GGN) serumskog bilirubina. Uz to, kod bolesnika liječenih tolvaptanom zapažena je povećana incidencija značajno povišenih ALT [4,4 % (42/958)] u usporedbi s onima koji su primali placebo [1,0 % (5/484)]. Povišena ( $> 3 \times$  GGN) aspartat aminotransferaza (AST) u serumu opažena je u 3,1 % (30/958) bolesnika na tolvaptanu i u 0,8 % (4/484) bolesnika na placebo. Većina nenormalnih vrijednosti jetrenih enzima zabilježena je tijekom prvih 18 mjeseci liječenja. Nakon prekida davanja tolvaptana povišene vrijednosti su se postupno smanjivale. Ovi rezultati mogu ukazivati na to da tolvaptan može prouzročiti ireverzibilno i potencijalno fatalno oštećenje jetre.

U ispitivanju sigurnosti primjene tolvaptana kod hiponatremije zbog SIADH-a provedenom nakon stavljanja lijeka u promet opaženo je nekoliko slučajeva poremećaja jetre i povišenih transaminaza (vidjeti dio 4.8).

Odmah se moraju izvršiti pretrage funkcije jetre u bolesnika koji uzimaju tolvaptan, a imaju simptome koji mogu ukazivati na oštećenje jetre, uključujući umor, anoreksiju, nelagodu u gornjem desnom dijelu trbuha, tamni urin ili žuticu. Ako se sumnja na oštećenje jetre, mora se odmah prekinuti primjena tolvaptana, uspostaviti odgovarajuće liječenje, te provesti ispitivanja kako bi se ustanovio vjerojatan uzrok. Tolvaptan se ne smije bolesnicima ponovo uvesti prije nego se definitivno utvrdi da primijećeno oštećenje jetre nije u vezi s liječenjem tolvaptanom.

### Anafilaksija

Anafilaksija (uključujući anafilaktički šok i generalizirani osip) je, prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet, vrlo rijetko zabilježena nakon primjene tolvaptana. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti tijekom liječenja. U bolesnika s poznatim reakcijama preosjetljivosti na benzazepin ili derivate benzazepina (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopammesilat ili mirtazapin) može postojati rizik od reakcije preosjetljivosti na tolvaptan (vidjeti dio 4.3).

Ako dođe do anafilaktičke reakcije ili druge ozbiljne alergijske reakcije, primjena tolvaptana mora se odmah prekinuti i uvesti odgovarajuća terapija. Budući da je preosjetljivost kontraindikacija (vidjeti dio 4.3), liječenje se nakon anafilaktičke reakcije ili druge ozbiljne alergijske reakcije nikada ne smije ponovno započinjati.

#### Laktoza

Tolvaptan sadrži laktozu kao pomoćnu tvar. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Istodobna primjena s drugim načinima liječenja hiponatremije i lijekovima koji povećavaju koncentraciju serumskog natrija

Nema iskustva iz kontroliranih kliničkih ispitivanja s istovremenom primjenom tolvaptana i drugih načina liječenja hiponatremije kao što su hipertonična otopina natrijeva klorida, peroralne formulacije natrija te lijekova koji povećavaju koncentraciju serumskog natrija. Lijekovi s visokim sadržajem natrija kao što su šumeći pripravci protiv boli i određeni oblici liječenja dispepsije koji sadrže natrij, također mogu povećati koncentraciju serumskog natrija. Istodobna primjena tolvaptana s drugim načinima liječenja hiponatremije ili drugim lijekovima koji povećavaju koncentraciju serumskog natrija može povećati opasnost od razvoja prebrze korekcije serumskog natrija (vidjeti dio 4.4) pa se stoga ne preporučuje za vrijeme početnog liječenja ili za druge bolesnike s vrlo niskim početnim koncentracijama serumskog natrija gdje prebrza korekcija može predstavljati opasnost od osmotske demijelinizacije (vidjeti dio 4.4).

#### Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku tolvaptana

##### *Inhibitori CYP3A4*

Koncentracije tolvaptana u plazmi povećale su se za do 5,4 puta unutar krivulje vrijeme-koncentracija (AUC) nakon davanja jakih inhibitora CYP3A4. Treba biti oprezan kada se daju istovremeno inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, makrolidni antibiotici, diltiazem) i tolvaptan (vidjeti dio 4.4). Istovremeno davanje soka od grejpfruta i tolvaptana dovelo je do 1,8 puta većeg povećanja izloženosti tolvaptanu. Bolesnici koji uzimaju tolvaptan trebaju izbjegavati konzumiranje soka od grejpfruta.

##### *Induktori CYP3A4*

Koncentracije tolvaptana u plazmi smanjile su se za do 87 % unutar krivulje vrijeme-koncentracija (AUC) nakon davanja induktora CYP3A4. Treba biti oprezan kada se induktor CYP3A4 (npr: rifampicin, barbiturati) daje istovremeno s tolvaptanom.

#### Učinak tolvaptana na farmakokinetiku drugih lijekova

##### *Supstrati CYP3A4*

Kod zdravih ispitanika, tolvaptan, supstrat CYP3A4, ne djeluje na koncentraciju nekih drugih supstrata CYP3A4 (npr: varfarin ili amiodaron) u plazmi. Tolvaptan je povećao razine lovastatina u plazmi za 1,3 puta do 1,5 puta. Iako to povećanje nije klinički značajno, ono ukazuje na to da tolvaptan potencijalno može povećati izloženost supstratima CYP3A4.

## Supstrati prijenosnika

### *Supstrati P-glikoproteina*

In vitro ispitivanja pokazuju da je tolvaptan supstrat i kompetitivni inhibitor P-glikoproteina (P-gp). Koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže bile su povećane (najveća plazmatska koncentracija [ $C_{max}$ ] 1,3 puta i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme [ $AUC_{\tau}$ ] 1,2 puta tijekom intervala doziranja) kada je primjenjivan istovremeno s višekratnim dozama od 60 mg tolvaptana jednom dnevno. Zato se bolesnike koji primaju digoksin ili drugi lijek s uskom terapijskom širinom koji je supstrat za P-gp (npr. dabigatraneteksilat) mora pažljivo liječiti te procijeniti s obzirom na moguće prekomjerne učinke kada se liječe tolvaptanom.

### *BCRP i OCT1*

Istovremena primjena tolvaptana (90 mg) s rosuvastatinom (5 mg), supstratom za BCRP, uzrokovala je porast  $C_{max}$  i  $AUC_t$  rosuvastatina za 54 %, odnosno 69 %. Ako se supstrati za BCRP (npr. sulfasalazin) daju istovremeno s tolvaptanom, bolesnike se mora pažljivo liječiti te procijeniti s obzirom na moguće prekomjerne učinke tih lijekova.

Ako se supstrati za OCT1 (npr. metformin) daju istovremeno s tolvaptanom, bolesnike se mora pažljivo liječiti te procijeniti s obzirom na moguće prekomjerne učinke tih lijekova.

## Diuretici

Iako se čini da istovremena upotreba tolvaptana s diureticima Henleove petlje i tiazidnim diureticima nema sinergistički ili aditivni učinak, svaka od ovih skupina lijekova može dovesti do teške dehidracije, što je rizični čimbenik za disfunkciju bubrega. Ako dehidracija ili disfunkcija bubrega postanu očite, treba poduzeti odgovarajuće korake koji mogu uključivati potrebu za prekidom uzimanja ili smanjenjem doze tolvaptana i/ili diuretika, povećanim uzimanjem tekućine, procjenom i traženjem drugih mogućih uzroka disfunkcije bubrega ili dehidracije.

## Istovremeno davanje s analogima vazopresina

Uz svoj bubrežni diuretski učinak, tolvaptan može blokirati vaskularne vazopresinske V2 receptore uključene u otpuštanje koagulacijskih faktora (npr., faktor von Willebrand) iz endotelnih stanica. Prema tome, učinak analoga vazopresina, kao što je dezmozpresin, može biti smanjen kod bolesnika koji koriste takve analoge za sprječavanje ili kontroliranje krvarenja ako se daju istovremeno s tolvaptanom.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tolvaptana u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Tolvaptan je kontraindiciran za vrijeme trudnoće (vidjeti dio 4.3). Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja tolvaptanom.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tolvaptan u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da se tolvaptan izlučuje u majčino mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Tolvaptan je kontraindiciran za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.3).

### Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su utjecaj na plodnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tolvaptan ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima potrebno je uzeti u obzir da se može pojaviti povremena omaglica, astenija ili sinkopa.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Profil nuspojava tolvaptana kod SIADH-a bazira se na bazi podataka kliničkih ispitivanja koja sadrži 3294 bolesnika liječena tolvaptanom i u skladu je sa farmakologijom djelatne tvari. Farmakodinamički predvidive i najčešće prijavljene nuspojave su žeđ, suha usta i polakiurija koji se pojavljuju u otprilike 18 %, 9 % odnosno 6 % bolesnika.

##### Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava iz kliničkih ispitivanja izražena je kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet ne može se odrediti jer su izvedene iz spontanijih prijava. Posljedično tome, učestalost ovih nuspojava navodi se kao „nepoznato“.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost			
	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktički šok, generalizirani osip
Poremećaji metabolizma i prehrane		polidipsija, dehidracija, hiperkalemija, hiperglikemija, hipoglikemija <sup>1</sup> , hipernatremija <sup>1</sup> , hiperuricemija <sup>1</sup> , smanjeni apetit		
Poremećaji živčanog sustava		sinkopa <sup>1</sup> , glavobolja <sup>1</sup> , omaglica <sup>1</sup>	disgeuzija	
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	konstipacija, proljev <sup>1</sup> , suha usta		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		ekhimioza, pruritus	osip sa svrbežom <sup>1</sup>	



Klasifikacija organskih sustava	Učestalost			
	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		polakiurija, poliurija	oštećenje bubrega	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	žeđ	astenija, pireksija, malaksalost <sup>1</sup>		
Poremećaji jetre i žuči				poremećaji jetre <sup>2</sup> , akutno zatajenje jetre <sup>3</sup>
Pretrage		prisutna krv u mokraći <sup>1</sup> , povišena alanin aminotransferaza (vidjeti dio 4.4) <sup>1</sup> , povišena aspartat aminotransferaza (vidjeti dio 4.4) <sup>1</sup> , povišen kreatinin u krvi	povišen bilirubin (vidjeti dio 4.4) <sup>1</sup>	povišene transaminaze <sup>2</sup>
Operativni i medicinski postupci	ubrzana korekcija hiponatremije, koja ponekad dovodi do neuroloških simptoma			

<sup>1</sup> opaženo u kliničkim ispitivanjima primjene u drugim indikacijama

<sup>2</sup> iz ispitivanja sigurnosti primjene kod hiponatremije zbog SIADH-a provedenog nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>3</sup> opaženo pri primjeni tolvaptana u liječenju ADPBB-a u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Bila je neophodna transplantacija jetre.

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Prebrza korekcija hiponatremije*

U ispitivanju sigurnosti primjene tolvaptana kod hiponatremije zbog SIADH-a provedenom nakon stavljanja lijeka u promet, koje je uključivalo velik udio bolesnika s tumorima (osobito karcinomom pluća malih stanica), bolesnike s niskom početnom razinom natrija, kao i bolesnike koji su istodobno primali diuretike i/ili otopinu natrijevog klorida, pokazalo se da je incidencija prebrze korekcije hiponatremije bila viša nego u kliničkim ispitivanjima.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Pojedinačne doze do 480 mg i višestruke doze do 300 mg na dan tijekom 5 dana, bile su dobro tolerirane u kliničkim ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima. Nema specifičnog antidota za intoksikaciju tolvaptanom. Znakovi i simptomi akutnog predoziranja mogu se predvidjeti kao pretjeran farmakološki učinak: porast serumske koncentracije natrija, poliurija, žeđ i dehidracija/hipovolemija (obilno i produljeno izlučivanje vode).

U bolesnika u kojih se sumnja na predoziranje tolvaptanom, preporučuje se procjena vitalnih znakova, koncentracije elektrolita, EKG-a i statusa tekućina. Odgovarajuća nadoknada vode i/ili elektrolita mora se nastaviti do smanjenja izlučivanja vode. Dijaliza možda neće biti učinkovita u uklanjanju tolvaptana zbog njegovog visokog afiniteta vezanja za ljudske proteine plazme (> 98 %).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: diuretici, antagonisti vazopresina, ATK oznaka C03XA01

#### Mehanizam djelovanja

Tolvaptan je selektivni antagonist vazopresinskih V2 receptora koji specifično blokira vezanje arginin-vazopresina (AVP) na V2 receptore u distalnim dijelovima nefrona. Afinitet tolvaptana za ljudski V2 receptor je 1,8 puta veći nego afinitet prirodnog AVP-a.

U zdravih odraslih ispitanika, peroralno davanje doza tolvaptana od 7,5 mg do 120 mg dovelo je do znatnog povećanja brzine izlučivanja urina u roku od 2 sata nakon doziranja. Nakon jednokratnih peroralnih doza od 7,5 mg do 60 mg, 24-satni volumen urina povećavao se ovisno o dozi, a raspon dnevnog volumena iznosio je od 3 do 9 litara. Kod svih se doza brzina izlučivanja urina vratila na početne razine nakon 24 sata. Kod jednokratnih doza od 60 mg do 480 mg, izlučila se srednja vrijednost od približno 7 litara tijekom 0 do 12 sati, neovisno o dozi. Znatno više doze tolvaptana dovode do ravnomjernije reakcije bez da djeluju na povećanje izlučivanja, jer su aktivne koncentracije tolvaptana prisutne duži period vremena.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Hiponatremija*

U 2 pivotalna, dvostruko slijepa klinička ispitivanja kontrolirana placebom, ukupan broj od 424 bolesnika s euvolemičnom ili hipervolemijskom hiponatremijom (serumski natrij < 135 mEq/l) iz raznih razloga (zatajenje srca, ciroza jetre, SIADH i drugi) liječen je 30 dana s tolvaptanom (n = 216) ili placebom (n = 208) s početnom dozom od 15 mg/dan. Dozu se moglo povećati na 30 mg/dan do 60 mg/dan, ovisno o reakciji, tijekom trodnevne titracije. Srednja vrijednost koncentracije serumskog natrija na početku ispitivanja bila je 129 mEq/l (raspon 114 mEq/l do 136 mEq/l).

Primarni ishod za ova ispitivanja je prosječna dnevna AUC za promjene u serumskom natriju između početne vrijednosti i 4. dana i početne vrijednosti i 30. dana. Tolvaptan je bio bolji od placeba ( $p < 0,0001$ ) tijekom oba perioda u oba ispitivanja. To se primijetilo kod svih bolesnika, u teškoj (serumski natrij: < 130 mEq/l) i blagoj (serumski natrij: 130 mEq/l do < 135 mEq/l) podskupini i za sve podskupine etiologije bolesti (npr. zatajenje srca, ciroza, SIADH/drugo). Sedam dana nakon prestanka liječenja, vrijednosti natrija smanjile su na razine koje su imali i bolesnici koji su primali placebo.

Nakon 3 dana liječenja, zbirna analiza dva ispitivanja otkrila je peterostruko više bolesnika na tolvaptanu nego na placebo postiglo normalizaciju koncentracije serumskog natrija (49 % prema 11 %). Taj se učinak nastavio do 30. dana kada je više bolesnika koji su primali tolvaptan nego placebo još uvijek imalo normalne koncentracije (60 % prema 27 %). Ti odgovori su se vidjeli kod bolesnika bez obzira na postojeću bolest. Rezultati samoprocjene zdravstvenog stanja korištenjem SF-

12 Upitnika o zdravlju za procjenu mentalnog stanja pokazali su statistički znatna i klinički značajna poboljšanja za liječenje tolvaptanom u usporedbi s placebom.

Podaci o dugoročnoj sigurnosti i djelotvornosti tolvaptana bili su procijenjeni u kliničkom ispitivanju do 106 tjedna s bolesnicima (bilo koje etiologije) koji su prethodno završili jedno od pivotalnih ispitivanja hiponatremije. Ukupno 111 bolesnika počelo je liječenje tolvaptanom u otvorenom produžetku ispitivanja, bez obzira na njihovu prethodnu randomizaciju. Poboljšanja u razinama serumskog natrija primijećena su već prvog dana nakon doziranja i nastavila su se tijekom procjena liječenja sve do 106. tjedna. Kada je liječenje prekinuto, koncentracije serumskog natrija smanjile su se do otprilike početnih vrijednosti, bez obzira na to što su bolesnici vraćeni na standardno liječenje.

Farmakodinamika tolvaptana nakon jednokratnih doza od 3,75 mg, 7,5 mg i 15 mg procijenjena je u randomiziranom (1:1:1), dvostruko slijepom, pilot-ispitivanju u 30 bolesnika s hiponatremijom zbog SIADH-a. Rezultati su bili vrlo različiti i uvelike su se preklapali između doznih skupina; promjene nisu značajno korelirale s izloženošću tolvaptanu. Srednja vrijednost najveće promjene natrija u serumu bila je najviša pri dozi od 15 mg (7,9 mmol/l), ali medijan najveće promjene bio je najviši pri dozi od 7,5 mg (6,0 mmol/l). Pojedinačna najveća povećanja natrija u serumu negativno su korelirala s ravnotežom tekućina; srednja vrijednost promjene ravnoteže tekućina pokazala je smanjenje ovisno o dozi. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u kumulativnom volumenu urina i brzini izlučivanja urina bila je 2 puta veća pri dozi od 15 mg u usporedbi s dozama od 7,5 mg i 3,75 mg, koje su imale slične odgovore.

#### *Zatajenje srca*

EVEREST (engl. *Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*, Djelotvornost antagonista vazopresina u ispitivanju s tolvaptanom o ishodu zatajenja srca) je bilo dvostruko slijepo, kontrolirano kliničko ispitivanje dugoročnih ishoda kod bolesnika hospitaliziranih radi pogoršanja zatajenja srca te znakova i simptoma volumnog preopterećenja. U ispitivanju dugoročnih ishoda, ukupno 2072 bolesnika primilo je 30 mg tolvaptana uz standardnu njegu (SNJ), a 2061 primilo je placebo uz standardnu njegu. Primarni cilj ispitivanja bilo je usporediti učinke tolvaptana + SNJ s placebom + SNJ na vrijeme do smrtnosti od bilo kojeg uzroka i na vrijeme do prve pojave kardiovaskularne (KV) smrtnosti ili hospitalizacije zbog zatajenja srca. Liječenje tolvaptanom nije imalo statistički značajne povoljne ili nepovoljne učinke na sveukupno preživljenje ili kombinirani ishod za KV smrtnost ili hospitalizaciju zbog zatajenja srca, te nije dalo uvjerljive dokaze da postoji klinički značajna korist.

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tolvaptana u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju dilucijske hiponatremije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, tolvaptan se brzo apsorbira s vršnim koncentracijama u plazmi oko 2 sata nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost tolvaptana je oko 56 %. Davanje doze od 60 mg istovremeno s visokomasnim obrokom povećava vršne koncentracije 1,4 puta, s time da nema promjene ni u AUC-u niti u količini izlučenog urina. Nakon jedne oralne doze od  $\geq 300$  mg, čini se da vršna koncentracija plazme postiže plato, vjerojatno radi saturacije apsorpcije.

### Distribucija

Tolvaptan se reverzibilno veže (98 %) za proteine plazme.

### Biotransformacija

Tolvaptan se opsežno metabolizira u jetri. Manje od 1 % početne djelatne tvari izlučuje se neizmijenjeno u urinu.

In vitro ispitivanja pokazuju da tolvaptan ili njegov oksobutiratni metabolit imaju potencijal za inhibiciju prijenosnika OATP1B1, OAT3, BCRP i OCT1. Primjena rosuvastatina (supstrata za OATP1B1) ili furosemida (supstrata za OAT3) u zdravih ispitanika s povećanim koncentracijama metabolita oksobutiratne kiseline (inhibitor OATP1B1 i OAT3) u plazmi nije značajno utjecala na farmakokinetiku rosuvastatina ili furosemida. Vidjeti također dio 4.5.

### Eliminacija

Terminalni poluvijek eliminacije iznosi oko 8 sati, a koncentracije tolvaptana u stanju dinamičke ravnoteže postižu se nakon prve doze.

Pokusi s radioaktivno obilježenim tolvaptanom pokazali su da je 40 % radioaktivnosti pronađeno u urinu, a 59 % je pronađeno u fecesu gdje je neizmijenjeni tolvaptan predstavljao 32 % radioaktivnosti. Tolvaptan je samo manja komponenta u plazmi (3 %).

### Linearnost

Tolvaptan ima linearnu farmakokinetiku za doze od 7,5 mg do 60 mg.

### Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

#### *Dob*

Životna dob ne utječe značajno na klirens tolvaptana.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Učinak blagog ili umjerenog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B) na farmakokinetiku tolvaptana istražen je u 87 bolesnika s bolestima jetre različitog porijekla. Nisu se primijetile nikakve klinički značajne promjene u klirensu kod doza u rasponu od 5 mg do 60 mg. Vrlo ograničene informacije su dostupne kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi kod bolesnika s edemom jetre, AUC tolvaptana kod bolesnika s teškim (Child-Pugh stadij C) te blagim ili umjerenim (Child-Pugh stadij A i B) oštećenjem jetre bio je 3,1 puta odnosno 2,3 puta veći nego kod zdravih ispitanika.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi kod bolesnika sa zatajenjem srca, koncentracije tolvaptana kod bolesnika s blago (klirens kreatinina [ $C_{cr}$ ] 50 ml/min do 80 ml/min) ili umjerenom ( $C_{cr}$  20 ml/min do 50 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega nisu bile znatno različite od koncentracija tolvaptana kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ( $C_{cr}$  80 ml/min do 150 ml/min). Djelotvornost i sigurnost tolvaptana kod osoba sa klirensom kreatinina < 10 ml/min nije procijenjena i stoga nije poznata.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala.

Teratogenost je primijećena kod kunića koji su primili 1000 mg/kg/dan (3,9 puta veća izloženost nego u ljudi pri primjeni doze od 60 mg, na temelju AUC). Kod kunića nije primijećen teratogeni učinak kod 300 mg/kg/dan (do 1,9 puta veća izloženost nego u ljudi pri primjeni doze od 60 mg, na temelju AUC).

U perinatalnom i postnatalnom ispitivanju na štakorima, odgođeno okoštavanje i smanjena težina mladunčadi je primijećena kod visoke doze od 1000 mg/kg/dan.

Dva ispitivanja plodnosti u štakora pokazala su učinke na roditeljsku generaciju (smanjeno uzimanje hrane i porast tjelesne težine, salivacija), ali tolvaptan nije utjecao na reproduktivne sposobnosti u mužjaka i nije bilo utjecaja na fetuse. U ženki su u oba ispitivanja uočeni poremećeni estrusni ciklusi.

Razina pri kojoj nisu opažene nuspojave (engl. *no observed adverse effects level*, NOAEL) na reproduktivnu funkciju ženki (100 mg/kg/dan) bila je izloženost otprilike 6,7 puta veća nego izloženost u ljudi pri primjeni doze od 60 mg, temeljeno na AUC.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
magnezijev stearat  
karmelozanatrij, umrežena  
hidroksipropilceluloza  
kukuruzni škrob  
Indigo carmine aluminium lake (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tablete dostupne su kao 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tableta u perforiranim PVC/Al blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1719/001-012

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).



**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablete  
tolvaptan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tableta sadrži 7,5 mg tolvaptana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu.  
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

tableta

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

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tolvaptan Accord 7,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI S JEDINIČNIM DOZAMA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablete  
tolvaptan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tolvaptan Accord 15 mg tablete  
tolvaptan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tableta sadrži 15 mg tolvaptana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu.  
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tableta

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

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tolvaptan Accord 15 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI S JEDINIČNIM DOZAMA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tolvaptan Accord 15 mg tablete  
tolvaptan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tolvaptan Accord 30 mg tablete  
tolvaptan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tableta sadrži 30 mg tolvaptana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu.  
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tableta

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

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tolvaptan Accord 30 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI S JEDINIČNIM DOZAMA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tolvaptan Accord 30 mg tablete  
tolvaptan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Tolvaptan Accord 7,5 mg tablete**

**Tolvaptan Accord 15 mg tablete**

**Tolvaptan Accord 30 mg tablete**

tolvaptan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tolvaptan Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tolvaptan Accord
3. Kako uzimati Tolvaptan Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tolvaptan Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Tolvaptan Accord i za što se koristi

Tolvaptan Accord sadrži djelatnu tvar tolvaptan i pripada skupini lijekova koji se zovu antagonisti vazopresina. Vazopresin je hormon koji pomaže spriječiti gubitak vode iz tijela tako što smanjuje izlučivanje urina. Antagonist znači da sprječava učinak vazopresina na zadržavanje vode u tijelu. To dovodi do smanjivanja količine vode u tijelu povećanjem stvaranja urina, a posljedica toga je povećanje razine ili koncentracije natrija u krvi.

Tolvaptan Accord koristi se za liječenje niskih razina natrija u serumu u odraslih. Ovaj lijek Vam je propisan jer imate smanjene razine natrija u krvi kao posljedicu bolesti koja se zove „sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona“ (SIADH) kada bubrezi zadržavaju previše vode. Ta bolest uzrokuje neodgovarajuće stvaranje hormona vazopresina što je dovelo do toga da su razine natrija u Vašoj krvi postale preniske (hiponatremija). To može dovesti do poteškoća s koncentracijom i pamćenjem ili održavanjem ravnoteže.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tolvaptan Accord

##### Nemojte uzimati Tolvaptan Accord

- ako ste alergični na tolvaptan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili ako ste alergični na benzazepin ili derivate benzazepina (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopammesilat ili mirtazapin)
- ako Vam bubrezi ne rade (nema stvaranja urina)
- ako imate stanje s povećanom razinom soli u krvi („hipernatremija“)
- ako imate stanje povezano s vrlo niskim volumenom krvi
- ako ne primjećujete da ste žedni
- ako ste trudni
- ako dojite.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Tolvaptan Accord:

- ako ne možete piti dovoljno vode ili ako Vam je ograničen unos tekućine
- ako imate poteškoća s mokrenjem ili imate povećanu prostatu
- ako imate bolest jetre
- ako ste prije imali alergijsku reakciju na benzazepin, tolvaptan ili druge derivate benzazepina (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopammesilat ili mirtazapin) ili na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako bolujete od bubrežne bolesti pod nazivom autosomno dominantna policistična bolest bubrega (ADPBB)
- ako imate šećernu bolest.

#### Pijte dovoljno vode

Tolvaptan Accord uzrokuje gubitak vode jer povećava stvaranje urina. Taj gubitak vode može rezultirati nuspojavama kao što su suha usta i žeđ ili čak teže nuspojave poput poteškoća s bubrežima (pogledajte dio 4.). Zato je važno da imate pristup vodi i da ste u mogućnosti piti dostatne količine kad osjetite žeđ.

#### **Djeca i adolescenti**

Tolvaptan Accord nije prikladan za djecu i adolescente (ispod 18 godina).

#### **Drugi lijekovi i Tolvaptan Accord**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje sve lijekove koje ste dobili bez recepta.

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinak ovog lijeka:

- ketokonazol (protiv gljivičnih infekcija),
- makrolidni antibiotici,
- diltiazem (za liječenje visokog krvnog tlaka i bola u prsnom košu),
- drugi lijekovi koji povećavaju količinu soli u krvi ili koji sadrže velike količine soli.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinak ovog lijeka:

- barbiturati (primjenjuju se za liječenje epilepsije/napadaja i nekih poremećaja spavanja),
- rifampicin (protiv tuberkuloze).

Ovaj lijek može pojačati učinke sljedećih lijekova:

- digoksina (primjenjuje se za liječenje nepravilnosti otkucaja srca i zatajenja srca),
- dabigatraneteksilata (primjenjuje se za razrjeđivanje krvi),
- metformina (primjenjuje se za liječenje šećerne bolesti),
- sulfasalazina (primjenjuje se za liječenje upalne bolesti crijeva ili reumatoidnog artritisa).

Ovaj lijek može smanjiti učinke sljedećih lijekova:

- dezmpresina (koristi se za povećanje faktora zgrušavanja krvi).

Bez obzira na to, možda ćete moći zajedno uzimati te lijekove i Tolvaptan Accord. Liječnik će odlučiti što će za Vas biti odgovarajuće.

#### **Tolvaptan Accord s hranom i pićem**

Izbjegavajte piti sok od grejpfruta dok uzimate Tolvaptan Accord.

#### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

**Nemojte uzimati** ovaj lijek ako ste trudni ili dojite.

Moraju se koristiti odgovarajuće mjere kontracepcije tijekom primjene ovog lijeka.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Tolvaptan Accord najvjerojatnije neće negativno utjecati na Vašu sposobnost da vozite ili rukujete strojevima. Međutim, možete povremeno osjećati omaglicu ili slabost, ili se možete nakratko onesvijestiti.

### **Tolvaptan Accord sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzimati Tolvaptan Accord**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Liječenje lijekom Tolvaptan Accord započet će se u bolnici.
- Za liječenje niskog natrija (hiponatremija), liječnik će početi s dozom od 15 mg i može je potom povisiti do najviše 60 mg kako bi se postigla željena razina natrija u serumu. Kako bi pratio učinke lijeka Tolvaptan Accord, liječnik će Vam redovito raditi pretrage krvi. Da bi se postigla željena razina natrija u serumu, liječnik Vam u nekim slučajevima može dati nižu dozu od 7,5 mg.
- Progutajte tabletu bez žvakanja, uz čašu vode.
- Uzmite tablete jednom dnevno po mogućnosti ujutro, s ili bez hrane.

### **Ako uzmete više lijeka Tolvaptan Accord nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više tableta nego što je doza koju Vam je propisao liječnik, **popijte puno vode i javite se odmah svom liječniku ili lokalnoj bolnici.** Ne zaboravite uzeti kutiju lijeka kako bi bilo jasno što ste uzeli.

### **Ako ste zaboravili uzeti Tolvaptan Accord**

Ako zaboravite uzeti svoj lijek, uzmite dozu čim se sjetite tog istog dana. Ako niste uzeli tabletu jedan dan, uzmite svoju normalnu dozu sljedeći dan. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati Tolvaptan Accord**

Ako prestanete uzimati Tolvaptan Accord, to može ponovo dovesti do niske razine natrija. Stoga, trebate prestati uzimati Tolvaptan Accord jedino ako primijetite nuspojave koje zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć (pogledajte dio 4.) ili ako Vam to kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava, možda će Vam trebati hitna medicinska pomoć. Prestanite uzimati Tolvaptan Accord i odmah se javite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako:**

- imate poteškoće s mokrenjem
- Vam otekne lice, usne ili jezik, imate svrbež, generalizirani osip ili jako piskanje odnosno nedostatak zraka (simptomi alergijske reakcije).

Obratite se svome liječniku ako se pojave simptomi kao što je umor, gubitak apetita, nelagoda u gornjem desnom dijelu trbuha, tamni urin ili žutica (žutilo kože i očiju).

## **Druge nuspojave**

### **Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- mučnina
- žeđ
- brzi porast razine natrija.

### **Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- pretjerano pijenje vode
- gubitak vode
- visoke razine natrija, kalija, kreatinina, mokraćne kiseline i šećera u krvi
- smanjene razine šećera u krvi
- smanjen apetit
- nesvjestica
- glavobolja
- omaglica
- niski krvni tlak pri ustajanju
- zatvor
- proljev
- suha usta
- krvarenja u obliku mrlja po koži
- svrbež
- povećana potreba za mokrenjem, ili češće mokrenje
- umor, opća slabost
- vrućica
- općenito loše osjećanje
- krv u mokraći
- povišena razina jetrenih enzima u krvi
- povišene razine kreatinina u krvi.

### **Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- promijenjen osjet okusa
- poteškoće s bubrezima.

### **Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**

- alergijske reakcije (pogledajte gore)
- tegobe s jetrom
- akutno zatajenje jetre
- povišenje jetrenih enzima.

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Tolvaptan Accord**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

**Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti** navedenog na kutiji i svakom blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.



Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Tolvaptan Accord sadrži

- Djelatna tvar je tolvaptan.  
Jedna tableta lijeka Tolvaptan Accord od 7,5 mg sadrži 7,5 mg tolvaptana.  
Jedna tableta lijeka Tolvaptan Accord od 15 mg sadrži 15 mg tolvaptana.  
Jedna tableta lijeka Tolvaptan Accord od 30 mg sadrži 30 mg tolvaptana.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat, umrežena karmelozanatrij, hidroksipropilceluloza, Indigo carmine aluminium lake (E132).

### Kako Tolvaptan Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Tolvaptan Accord 7,5 mg: svijetloplave do plave, okrugle, bikonveksne neobložene tablete, s utisnutom oznakom „MT“ na jednoj strani i oznakom „18“ na drugoj strani, dimenzija od približno 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg: svijetloplave do plave, trokutaste, bikonveksne neobložene tablete, s utisnutom oznakom „MT“ na jednoj strani i oznakom „7“ na drugoj strani, dimenzija od približno 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg: svijetloplave do plave, okrugle, bikonveksne neobložene tablete, s utisnutom oznakom „MT“ na jednoj strani i oznakom „8“ na drugoj strani, dimenzija od približno 8,1 mm.

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tablete dostupne su kao 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tableta u perforiranim PVC/Al blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

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

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.