

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

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

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tolvaptan Accord 7,5 mg tableta  
7,5 mg tolvaptánt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok  
17,5 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz tablettánként.

Tolvaptan Accord 15 mg tableta  
15 mg tolvaptánt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok  
35 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz tablettánként.

Tolvaptan Accord 30 mg tableta  
30 mg tolvaptánt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok  
70 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Tolvaptan Accord 7,5 mg tableta  
Világoskék-kék színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, bevonat nélküli, megközelítőleg 5,0 mm méretű tableta, egyik oldalán „MT”, másik oldalán „18” felirattal.

Tolvaptan Accord 15 mg tableta  
Világoskék-kék színű, háromszög alakú, mindkét oldalán domború felületű, bevonat nélküli, megközelítőleg 6,7 × 6,3 × 3,3 mm méretű tableta, egyik oldalán „MT”, másik oldalán „7” felirattal.

Tolvaptan Accord 30 mg tableta  
Világoskék-kék színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, bevonat nélküli, megközelítőleg 8,1 mm méretű tableta, egyik oldalán „MT”, másik oldalán „8” felirattal.

## 4. KILINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A tolvaptán felnőttek számára javallott nem megfelelő antidiuretikus hormon-szekréciós szindróma (SIADH) következtében kialakuló hyponatraemia kezelésére.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A szérumnátriumszint és a folyadékstátusz szoros ellenőrzését igénylő dózisbeállítási időszak miatt (lásd 4.4 pont) a tolvaptánnal végzett kezelést kórházban kell elkezdni.

### Adagolás

A tolvaptán-kezelést napi egyszeri 15 mg-os dózissal kell elkezdni. A dózis a tolerálhatóságtól függően legfeljebb napi egyszeri 60 mg-os dózissá emelhető, a kívánt szérumnátriumszint eléréséhez.

Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a túlságosan gyors nátriumkorrekció kockázata, például az onkológiai betegségben szenvedők, illetve a nagyon alacsony kiindulási nátriumszintet mutató, diuretikumot szedő vagy nátriumpótlásban részesülő betegek esetében megfontolandó a 7,5 mg-os napi dózis (lásd 4.4 pont).

A dózisbeállítás során a betegeknél a szérumnátriumszintjét és a folyadékstátuszt ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont). A szérumnátriumszint nem megfelelő javulása esetén fontolóra kell venni egyéb kezelési lehetőségeket, akár a tolvaptán helyett, akár annak kiegészítéseként. A tolvaptán alkalmazása más lehetőségekkel együttesen fokozhatja a szérumnátriumszint túlzottan gyors korrekciójának kockázatát (lásd 4.4 és 4.5 pont). A szérumnátriumszint megfelelő emelkedését mutató betegeknél az alapbetegséget és a szérumnátriumszintjét rendszeres időközönként ellenőrizni kell, a tolvaptán-kezelés további szükségességének megítélése céljából. Hyponatraemia esetén a kezelés időtartamát az alapbetegség és annak kezelése határozza meg. A tolvaptán-kezelés várhatóan az alapbetegség megfelelő kezeléséig vagy addig tart, amíg a hyponatraemia már nem jelent klinikai problémát. A tolvaptánt tilos grépfrútlével bevenni (lásd 4.5 pont).

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

A tolvaptán anuriás betegeknél történő alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A tolvaptánt nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Ebben a populációban a biztonságosság és a hatásosság nem igazolt megfelelő mértékben.

A rendelkezésre álló adatok alapján enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

#### *Májkárosodás*

A súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén (Child–Pugh C stádium) nem áll rendelkezésre információ. Ilyen betegeknél az adagolást körültekintően kell végezni, és ellenőrizni kell az elektrolit- és folyadékstátuszt (lásd 4.4 pont). Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh A és B stádium) nem szükséges a dózis módosítása.

#### *Idősek*

Idős betegeknél a dózis módosítása nem szükséges.

#### *Gyermekek és serdülők*

A tolvaptán biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A tolvaptán gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Lehetőség szerint reggel kell bevenni, függetlenül az étkezésektől. A tablettát szétrágás nélkül, egy pohár vízzel kell bevenni.

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, vagy benzazepinnel vagy benzazepinszármazékokkal szembeni túlérzékenység (lásd 4.4 pont).

- Anuria.
- Volumen deplécio.
- Hypovolaemiás hyponatraemia.
- Hypernatraemia.
- A szomjúság érzékelésére képtelen betegek.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### A szérumnátriumszint akut emelésének sürgős szükségessége

A tolvaptánt nem vizsgálták olyan állapotokban, ahol a szérum nátriumszintjének akut emelése sürgősen szükséges. Ilyen betegeknél egyéb kezelési módokat kell fontolóra venni.

##### Vízhez való hozzáférés

A tolvaptán vízvesztéssel összefüggő mellékhatásokat okozhat, úgymint szomjúság, szájszárazság és dehydratio (lásd 4.8 pont). Ezért a betegeknek hozzá kell férniük vízhez, és képesnek kell lenniük arra, hogy megfelelő mennyiségű vizet igyanak. Ha olyan beteget kezelnek tolvaptánnal, akinek a folyadékbevitelt korlátozták, különös gondossággal kell eljárni annak biztosítása érdekében, hogy a beteg ne váljon túlzott mértékben dehidrálttá.

##### Dehydratio

A tolvaptánt szedő betegeknél monitorozni kell a volumenstátuszt, mert a tolvaptán-kezelés súlyos dehydratiót okozhat, ami a veseelégtelenség egyik rizikófaktora. Ha nyilvánvalóan dehydratio alakul ki, tegye meg a megfelelő intézkedéseket, így szükség lehet többek között a tolvaptán alkalmazásának abbahagyására vagy a dózis csökkentésére és a folyadékbevitel növelésére.

##### Húgyúti obstrukció

Biztosítani kell a vizeletelvezetést. Részleges húgyúti obstrukcióban szenvedő betegeknél, például a prosztatata hypertrophyában vagy vizeletürítési rendellenességben szenvedő betegeknél, növekszik az akut retenció kialakulásának kockázata.

##### Folyadék- és elektrolit-egyensúly

A folyadék- és elektrolitstátuszt minden betegnél figyelemmel kell kísérni, különösen a vese- és májkárosodásban szenvedő betegeknél. A tolvaptán alkalmazása a szérum nátriumszintjének túlságosan gyors emelkedését okozhatja ( $\geq 12$  mmol/l 24 óra alatt, kérjük olvassa el lentebb). Ezért a szérum nátriumszintjének ellenőrzését a kezelés megkezdése után legfeljebb 4-6 órával minden betegnél meg kell kezdeni. Az első 1-2 napban és a tolvaptán dózis stabilizálódásáig a szérum nátriumszintjét és a folyadékstátuszt legalább 6 óránként monitorozni kell.

##### A szérumnátriumszint túlságosan gyors korrekciója

A nagyon alacsony kiindulási szérum-nátriumkoncentrációval rendelkező betegeknél nagyobb lehet a szérumnátriumszint túlságosan gyors korrekciójának a kockázata.

A hyponatraemia túlságosan gyors korrekciója ( $\geq 12$  mmol/l-es növekedés 24 óra alatt) ozmotikus demyelinizációt okozhat, amely dysarthriát, mutismust, dysphagiát, letargiát, affektív elváltozásokat, spasticus quadriparesist, görcsrohamokat, kómát vagy halált eredményez. Ezért a kezelés megkezdését követően a betegeknél a szérumnátriumszintet és a folyadékstátuszt szorosan monitorozni kell (lásd fent).

A hyponatraemia túlságosan gyors korrekciója kockázatának minimálisra történő csökkentése érdekében a szérumnátriumszint növekedése nem lehet több mint 10–12 mmol/l 24 óra alatt és 18 mmol/l 48 óra alatt. Ezért a korai kezelési fázisban több óvintézkedési korlátozás van érvényben.

Ha a nátriumkorrekció az alkalmazás első 6 órájában meghaladja a 6 mmol/l vagy az első 6–12 órában a 8 mmol/l értéket, akkor figyelembe kell venni annak lehetőségét, hogy a szérumnátriumszint korrekciója esetlegesen túl gyors. Ezeknél a betegeknél gyakrabban kell monitorozni a szérumnátriumszintjét, és hypotóniás folyadék adása javasolt. Amennyiben a szérumnátriumszint növekedése 24 órán belül  $\geq 12$  mmol/l vagy 48 órán belül  $\geq 18$  mmol/l, a tolvaptán-kezelést fel kell függeszteni vagy le kell állítani, és hypotóniás folyadékot kell adni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a demyelinisatiós szindrómák kockázata magasabb, például hypoxia, alkoholizmus vagy malnutrició esetén, a nátriumkorrekciót lassabban kell végezni, mint azoknál, akiknél nem állnak fenn kockázati tényezők. Az ilyen betegek ellátása során nagy körültekintéssel kell eljárni.

Azokat a betegeket, akik a hyponatraemia miatt a tolvaptán-kezelés megkezdése előtt más terápiában részesültek, vagy olyan gyógyszereket kaptak, amelyek növelik a szérumnátriumkoncentrációját (lásd 4.5 pont), fokozott óvatossággal kell kezelni. A potenciális additív hatások miatt ezeknél a betegeknél nagyobb a kockázata annak, hogy a kezelés első 1-2 napján a szérumnátriumszint túlságosan gyors korrekciója következik be.

A tolvaptán egyidejű alkalmazása a hyponatraemia kezelésére alkalmazott más terápiákkal vagy olyan gyógyszerekkel, amelyek növelik a szérumnátriumkoncentrációját, a kezelés kezdeti szakaszában vagy a kezelés előtt rendkívül alacsony szérumnátriumkoncentrációjú betegek számára nem javasolt (lásd 4.5 pont).

### Diabetes mellitus

Emelkedett glükóz-koncentrációjú (pl. 300 mg/dl-nél magasabb) diabeteses betegeknél pseudohyponatraemia lehet jelen. Ezt az állapotot a tolvaptánnal végzett kezelés előtt és a kezelés során ki kell zárni.

A tolvaptán hyperglykaemiát okozhat (lásd 4.8 pont). Ezért diabetesben szenvedő betegek tolvaptánnal történő kezelésekor körültekintően kell eljárni. Ez különösen érvényes a nem megfelelően beállított II-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetén.

### Idioszinkráziás hepatotoxicitás

Tolvaptán okozta májkárosodást figyeltek meg egy eltérő indikációt (autoszomális domináns policisztás vesebetegség [ADPKD]) értékelő klinikai vizsgálatokban, amikor a tolvaptánt hosszabb ideig és az engedélyezett indikációnál nagyobb dózisokban alkalmazták (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatal után a tolvaptán ADPKD-s betegeknél történő alkalmazásával összefüggésben májátültetést igénylő akut májelégtelenségről számoltak be (lásd 4.8 pont).

Ezekben a klinikai vizsgálatokban a szérumnátrium-glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT, ALAT) és a szérumnátrium-összbilirubinszint klinikailag jelentős emelkedését figyelték meg 3, tolvaptánnal kezelt betegnél (a növekedés a GPT esetén a normálérték felső határának több mint háromszorosa, a bilirubin esetén a normálérték felső határának több mint kétszerese volt). Emellett nagyobb gyakorisággal figyelték meg a GPT (ALAT) jelentős emelkedését a tolvaptánnal kezelt betegeknél [4,4% (42/958)] a placebohoz képest [1,0% (5/484)]. A szérumnátrium-glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT, ASAT) szintjének emelkedését (a normálérték felső határának több mint háromszorosa) figyelték meg a tolvaptánt kapó betegek 3,1%-ánál (30/958) és a placebót kapó betegek 0,8%-ánál (4/484). A kóros májenzimértékek többségét a kezelés első 18 hónapjában figyelték meg. A megnövekedett értékek fokozatosan normalizálódtak a tolvaptán-kezelés abbahagyása után. Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy a tolvaptán irreverzibilis és potenciálisan halálos májkárosodást okozhat.

A tolvaptán engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatában, a SIADH következtében kialakuló hyponatraemia kezelése során több májfunkciós rendellenességet és emelkedett transzaminázszintet mutató esetet figyelték meg (lásd 4.8 pont).

Azoknál a tolvaptánt szedő betegeknél, akik májkárosodásra utaló tünetekről (pl. fáradtság, anorexia, a has jobb felső részén jelentkező panaszok, sötét vizelet vagy sárgaság) számolnak be, azonnal májfunkció vizsgálatokat kell végezni. Ha felmerül a májkárosodás gyanúja, akkor a tolvaptán alkalmazását azonnal le kell állítani, meg kell kezdeni a megfelelő kezelést, és ki kell vizsgálni a lehetséges okot. A tolvaptánt csak abban az esetben szabad újra alkalmazni ezeknél a betegeknél, ha a megfigyelt májkárosodás okáról teljes bizonyossággal megállapítható, hogy nincs összefüggésben a tolvaptán-kezeléssel.

### Anaphylaxia

A forgalomba hozatal után, nagyon ritka esetben anaphylaxiáról (beleértve az anaphylaxiás sokkot és a generalizált bőrkiváltást) számoltak be a tolvaptán alkalmazása után. A betegek állapotát körültekintően monitorozni kell a kezelés ideje alatt. A benzazepinnel vagy benzazepinszármazékokkal (pl. benazepril, konivaptán, fenoldopám-mezilát vagy mirtazapin) szemben ismertén túlérzékeny betegeknél fennállhat a tolvaptánnal szembeni túlérzékenységi reakció kockázata (lásd 4.3 pont).

Ha anaphylaxiás reakció vagy más súlyos allergiás reakció jelentkezik, a tolvaptán alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és el kell kezdeni a megfelelő kezelést. Mivel a túlérzékenység az ellenjavallatok között szerepel (lásd 4.3 pont), a kezelést tilos újramezdeni anaphylaxiás reakciót vagy más súlyos allergiás reakciót követően.

### Laktóz

A tolvaptán segédanyagként laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Egyidejű alkalmazás más, a hyponatraemia kezelésére alkalmazott terápiákkal és olyan gyógyszerekkel, amelyek növelik a szérum nátriumkoncentrációját

A tolvaptán és más, a hyponatraemia kezelésére alkalmazott terápiák, így a hipertóniás nátrium-klorid-oldat, szájon át alkalmazott nátriumkészítmények és a szérum nátriumkoncentrációját növelő gyógyszerek egyidejű alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre kontrolllos klinikai vizsgálatokból származó tapasztalatok. Magas nátriumtartalmú gyógyszerek, így fájdalomcsillapító pezsgőtabletták és bizonyos nátriumtartalmú, dyspepsia-elleni gyógyszerek ugyancsak növelhetik a szérum nátriumkoncentrációját. A tolvaptán egyidejű alkalmazása más, a hyponatraemia kezelésére alkalmazott terápiákkal és egyéb olyan gyógyszerekkel, amelyek növelik a szérum nátriumkoncentrációját, fokozhatja a szérumnátriumszint túlságosan gyors korrekációjának kockázatát (lásd 4.4 pont), és ezért nem javasolt a kezelés kezdeti szakaszában, vagy a kezelés előtt rendkívül alacsony szérum-nátriumkoncentrációjú betegek számára, akiknél a gyors korrekáció ozmotikus demyelinizáció kockázatával járhat (lásd 4.4 pont).

### Más gyógyszerek hatása a tolvaptán farmakokinetikájára

#### *CYP3A4 gátlók*

Erős CYP3A4 gátlószerek alkalmazását követően a tolvaptán plazmakoncentrációja emelkedett, egészen az idő-plazmakoncentráció görbe alatti területe (AUC) 5,4-szeres értékéig. CYP3A4-gátló gyógyszerek (pl. ketokonazol, makrolid antibiotikumok, diltiazem) és tolvaptán egyidejű alkalmazásakor körültekintően kell eljárni (lásd 4.4 pont). Grépfrútlé és tolvaptán egyidejű alkalmazása a tolvaptán expozíció 1,8-szeres növekedését okozta. A tolvaptánt szedő betegeknél a grépfrútlé fogyasztását kerülniük kell.

#### *CYP3A4 indukáló szerek*

CYP3A4 indukáló szerek alkalmazását követően a tolvaptán plazmakoncentrációja legfeljebb 87%-kal csökkent (AUC). CYP3A4 indukáló gyógyszerek (pl. rifampicin, barbiturátok) és tolvaptán egyidejű alkalmazásakor körültekintően kell eljárni.

#### A tolvaptán hatása más készítmények farmakokinetikájára

##### *CYP3A4-szubsztrátok*

Egészségeseknél a tolvaptán, ami maga is egy CYP3A4-szubsztrát, nem befolyásolta néhány más CYP3A4-szubsztrát (pl. warfarin vagy amiodaron) plazmakoncentrációját. A tolvaptán 1,3-1,5-szeresre emelte a lovasztatin plazmaszintjét. Annak ellenére, hogy ez az emelkedés klinikailag nem jelentős, azt jelzi, hogy a tolvaptán potenciálisan képes emelni a CYP3A4-szubsztrát expozícióját.

#### Transzporterek szubsztrátjai

##### *A P-glikoprotein szubsztrátjai*

*In vitro* vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a tolvaptán a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja és kompetitív inhibitora. A 60 mg-os tolvaptán-dózis több napig történő, napi egyszeri alkalmazásakor emelkedett a digoxin dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentrációja (az észlelt legmagasabb plazmakoncentráció [ $C_{max}$ ] 1,3-szeres emelkedése és az adagolási intervallumban a plazmakoncentráció-idő függvény görbe alatti területének [ $AUC_T$ ] 1,2-szeres emelkedése). Ezért ha digoxint vagy más szűk terápiás indexű P-gp-szubsztrátot (pl. dabigatrán-etexilátot) szedő betegeket tolvaptánnal kezelnek, a betegeket körültekintően kell kezelni, és értékelni kell állapotukat a túlzott hatások észlelése érdekében.

##### *BCRP és OCT1*

Tolvaptán (90 mg) és a BCRP-szubsztrát rozuvasztatin (5 mg) együttes alkalmazásakor a rozuvasztatin  $C_{max}$ -értéke 54%-kal,  $AUC_T$ -értéke pedig 69%-kal emelkedett meg. BCRP-szubsztrátok (pl. szulfaszalazin) és tolvaptán együttes alkalmazásakor a betegeket körültekintően kell kezelni, és állapotukat értékelni kell ezen gyógyszerek túlzott hatásainak észlelése érdekében.

OCT1-szubsztrátok (pl. metformin) és tolvaptán együttes alkalmazásakor a betegeket körültekintően kell kezelni, és állapotukat értékelni kell ezen gyógyszerek túlzott hatásainak észlelése érdekében.

#### Diuretikumok

Bár a tolvaptán és a kacsdiuretikumok vagy a tiazid diuretikumok egyidejű alkalmazása úgy tűnik, nem okoz szinergista vagy additív hatást, mindegyik gyógyszer-csoport esetében fennáll a súlyos dehydratio lehetősége, ami a vesekárosodás egyik rizikófaktora. Ha nyilvánvalóan dehydratio vagy vesekárosodás alakul ki, tegye meg a megfelelő intézkedéseket, így szükség lehet többek között a tolvaptán és/vagy a diuretikumok alkalmazásának abbahagyására vagy a dózis csökkentésére, a folyadékbevitel növelésére, a vesekárosodás vagy dehydratio egyéb lehetséges okainak kivizsgálására és kezelésére.

#### Egyidejű alkalmazás vazopresszin analógokkal

Renális vízajtó hatása mellett a tolvaptán képes gátolni a véralvadási faktorok (pl. von Willebrand faktor) endothelsejtekből történő felszabadulásában résztvevő vaszkuláris V2 vazopresszin receptorokat. Ezért a vazopresszin analógok, így a dezmozopresszin hatása csökkenhet azoknál a betegeknél, akik a vérzés megelőzésére vagy csillapítására ilyen analógokat alkalmaznak a tolvaptánnal egyidejűleg.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A tolvaptán terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott számban vagy egyáltalán nem áll rendelkezésre adat. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Embernél a

potenciális kockázat nem ismert. A tolvaptán terhesség ideje alatt történő alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a tolvaptán-kezelés alatt.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a tolvaptán kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletek farmakodinámiás és toxikológiai adatai alapján a tolvaptán kiválasztódik az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A tolvaptán a szoptatás alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

### Termékenység

Állatkísérletek során igazolták, hogy a készítmény hatással van a termékenységre (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A tolvaptán nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindazonáltal, vezetéskor vagy gépek kezelésekor számítani kell arra, hogy esetenként szédülés, gyengeség vagy ájulás léphet fel.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A tolvaptán mellékhatás profilja (SIADH kezelésében) 3294 tolvaptánnal kezelt beteg klinikai vizsgálati adatbázisán alapul, és megfelel a hatóanyag farmakológiájának. A farmakodinamikailag várható, és leggyakrabban jelentett mellékhatások a szomjúság (a betegek 18%-ánál fordul elő), a szájszárazság (9%-ánál fordul elő) és a pollakisuria (6%-ánál fordul elő).

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakoriság alapján (a klinikai vizsgálatok adatai alapján) a nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg) kategóriákba vannak csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A forgalomba hozatal utáni alkalmazás során jelentett mellékhatások spontán beszámolókon alapulnak, ezért a gyakoriságuk nem állapítható meg. Emiatt ezeknek a mellékhatásoknak a gyakoriságát a „nem ismert” kategóriába sorolták.

Szervrendszeri osztály	Gyakoriság			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek				anaphylaxiás sokk, generalizált bőrkiütés
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		polydipsia, dehydratio, hyperkalaemia, hyperglykaemia, hypoglykaemia <sup>1</sup> , hypernatraemia <sup>1</sup> , hyperuricaemia <sup>1</sup> , csökkent étvágy		



Szervrendszeri osztály	Gyakoriság			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek		syncope <sup>1</sup> , fejfájás <sup>1</sup> , szédülés <sup>1</sup>	dysgeusia	
Érbetegségek és tünetek		orthostaticus hypotensio		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger	székrekedés, hasmenés <sup>1</sup> , szájszárazság		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		ecchymosis, pruritus	exanthema pruritica <sup>1</sup>	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		pollakisuria, polyuria	vesekárosodás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	szomjúság	asthenia, pyrexia, rossz közérzet <sup>1</sup>		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				májbetegség <sup>2</sup> , akut májelégtelenség <sup>3</sup>
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		vér jelenléte a vizeletben <sup>1</sup> , emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (lásd 4.4 pont) <sup>1</sup> , emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (lásd 4.4 pont) <sup>1</sup> , emelkedett kreatinin-vérszint	emelkedett bilirubinszint (lásd 4.4 pont) <sup>1</sup>	emelkedett transzamináz-szintek <sup>2</sup>
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások	a hyponatraemia gyors, olykor neurológiai tünetekhez vezető korrekciója			

<sup>1</sup> más indikációban végzett klinikai vizsgálatban észlelt

<sup>2</sup> a SIADH következtében kialakuló hyponatraemiát értékelő, engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatból

<sup>3</sup> a tolvaptán forgalomba hozatal utáni, ADPKD-s betegeknel történő alkalmazása során figyelték meg. Májátültetést kellett végezni.

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Hyponatraemia gyors korrekciója*

A SIADH következtében kialakuló hyponatraemia kezelésében a tolvaptán engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatában, amelybe nagy arányban voltak be daganatos betegeket (különösen kissejtes tüdőrákos eseteket) az alacsony kiindulási szérumnátriumszintet mutató, valamint egyidejűleg diuretikumot és/vagy nátrium-klorid-oldatot is alkalmazó betegeknél a hyponatraemia gyors korrekciójának előfordulását gyakoribbnak találták, mint a klinikai vizsgálatokban.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

Egészséges önkéntesek a klinikai vizsgálatok során az 5 napon keresztül alkalmazott legfeljebb 480 mg-os napi egyszeri dózisokat és a legfeljebb 300 mg-os napi többszöri dózisokat jól tolerálták. Tolvaptán intoxikáció kezeléséhez nincs speciális antidotum. Az akut túlادagolás okozta jelek és tünetek várhatóan a szélsőséges farmakológiai hatások: a szérum nátriumkoncentrációjának növekedése, polyuria, szomjúság és dehydratio/hypovolaemia (bőséges és hosszan tartó aquaresis).

Ha a betegnél tolvaptán-túlادagolás gyanúja áll fenn, ajánlott az életjelek, az elektrolitok koncentrációinak, az EKG-nak és a folyadékstátuszának az ellenőrzése. Az aquaresis megszűnéséig gondoskodni kell a megfelelő víz- és/vagy elektrolitpótlásról. A tolvaptán eltávolítására nem feltétlenül hatásos a dialíziskezelés, mert a tolvaptán erősen kötődik a humán plazmafehérjékhez (> 98%).

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Diuretikumok, vazopresszinantagonisták, ATC kód: C03XA01

#### Hatásmechanizmus

A tolvaptán szelektív vazopresszin V2-receptor-antagonista, amely specifikusan gátolja az arginin-vazopresszin (AVP) kötődését a nefronok disztális szakaszán lévő V2-receptorokhoz. A tolvaptán a természetes AVP-nél 1,8-szer nagyobb affinitással köt a humán V2-receptorhoz.

Egészséges felnőtteknél a 7,5–120 mg-os tolvaptán dózisok szájon át történő alkalmazása az alkalmazást követő 2 órán belül a vizelet-kiválasztás sebességének emelkedését okozta. A 7,5–60 mg-os egyszeri dózisok szájon át történő alkalmazását követően a 24 óra alatt ürített vizelet térfogata dózisfüggően nőtt, átlagosan mintegy napi 3-9 liter vizelet választódott ki. Az összes dózis esetében 24 óra után a vizelet-kiválasztás sebessége visszatért a kiindulási értékre. A 60-480 mg-os egyszeri dózisok alkalmazása esetén a 0. órától a 12. óráig a dózistól függetlenül átlagosan mintegy 7 liter vizelet választódott ki. Mivel a tolvaptán hatásos koncentrációja hosszabb ideig áll fenn, jóval nagyobb tolvaptán dózisok hosszabb ideig tartó választ eredményeznek anélkül, hogy befolyásolnák a kiválasztás mértékét.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Hyponatraemia*

Két pivotális, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat során összesen 424, különböző alapbetegségek által okozott (szívelégtelenség, májcirrózis, SIADH vagy más betegség), normovolaemiás vagy hypervolaemiás hyponatraemiában (szérumnátriumszint < 135 mEq/l) szenvedő beteget kezeltek 30 napig tolvaptánnal (n = 216) vagy placebóval (n = 208) 15 mg/napos kezdő dózisban. A dózist a válasz függvényében egy 3 napos dózisbeállítási séma alkalmazásával

30 mg/napra és 60 mg/napra emelheték. Az átlagos szérumnátriumszint a vizsgálat megkezdésekor 129 mEq/l volt (szélsőértékek: 114–136 mEq/l).

Ezen vizsgálatok elsődleges végpontja a szérumnátriumszint változásának átlagos napi görbe alatti területe (AUC) volt a vizsgálat megkezdésétől a 4. napig, és a vizsgálat megkezdésétől a 30. napig. A tolvaptán mindkét vizsgálat mindkét időszakában hatásosabb volt, mint a placebo ( $p < 0,0001$ ). A hatás minden beteg esetén mind a súlyos (szérumnátriumszint:  $< 130$  mEq/l), mind az enyhe (szérumnátriumszint:  $130$  mEq/l -  $< 135$  mEq/l) alcsoportban és minden aetiológiájú betegség alcsoportban (azaz szívelégtelenség, cirrózis, SIADH/egyéb betegség) jelentkezett. A kezelés felfüggesztését követő 7. napra a nátriumértékek a placebóval kezelt betegek nátriumszintjére csökkentek.

A két vizsgálat összevont analízise kimutatta, hogy 3 napos kezelést követően a tolvaptánnal kezelt betegek közül ötször több betegnél következett be a szérum nátriumkoncentrációjának normalizálódása, mint a placebóval kezelt betegekénél (49% vs. 11%). Ez a hatás a 30. napra is fennmaradt, amikor a tolvaptánnal kezelt betegek közül még mindig több betegnél volt normális a nátriumkoncentráció, mint a placebóval kezelt betegekénél (60% vs. 27%). Ez a terápiás válasz a betegekénél az alapbetegségtől függetlenül jelentkezett. Az SF-12 egészségi állapotfelmérő kérdőívvel mért, az egészségi állapot mentális pontszámainak önértékeléses eredményei statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulást mutattak tolvaptán-kezelés esetén a placebohoz képest.

A tolvaptán hosszú távú biztonságossági és hatásossági adatait legfeljebb 106 hétig vizsgálták a pivotális hyponatraemia vizsgálatok egyikét korábban teljesített (bármely alapbetegségben szenvedő) betegénél végzett klinikai vizsgálatban. A nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban összesen 111 betegnél kezdték meg a tolvaptán-kezelést, függetlenül a betegek korábbi randomizációjától. A szérumnátriumszint javulását már az alkalmazást követő első napon megfigyelték, és ez a 106. hétig végzett kezelés alatti értékelések során is fennmaradt. A kezelés leállításakor a szérumnátriumszint a standard ellátás részeként alkalmazott kezelés visszaállítása ellenére megközelítőleg a kiindulási értékre csökkent.

Randomizált (1:1:1) kettős vak, pilot vizsgálatban, amelybe 30, SIADH következtében kialakult hyponatraemiás beteget vontak be a tolvaptán farmakodinamikáját egyetlen 3,75 mg-os, 7,5 mg-os és 15 mg-os dózis után értékelték. Az eredmény rendkívül változó lett, nagy átfedésekkel az egyes dóziscsoportok között. A változások és a tolvaptán expozíciója között nem volt szignifikáns összefüggés. Az átlagos maximális szérumnátriumszint változása a 15 mg-os dózis után volt a legmagasabb (7,9 mmol/l), de a medián maximális változás a 7,5 mg dózis után volt a legmagasabb (6,0 mmol/l). Az egyedi maximális szérumnátriumszint-növekedés fordítottan arányos volt a folyadékegyensúllyal. A folyadékegyensúly átlagos változása dóziszfüggő csökkenést mutatott. A kumulatív vizeletvolumen és vizeletkiválasztás kiindulási helyzethez viszonyított változása 2-szeres volt a 15 mg-os dózishoz viszonyítva, amelyek hasonló válaszokat váltottak ki.

#### *Szívelégtelenség*

Az EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan - A tolvaptánnal végzett vazopresszin antagonizmus hatásosságának vizsgálata a szívelégtelenség kimenetelére*) vizsgálat egy olyan, hosszú távú kimenetelt értékelő, kettős vak, kontrollos vizsgálat volt, amelyet súlyosbodó szívelégtelenség, valamint volumen túlterhelés jelei és tünetei miatt kórházi ápolásra szoruló betegekénél végeztek. A hosszú távú kimenetelt értékelő vizsgálat során összesen 2072 beteg 30 mg tolvaptánt, 2061 beteg pedig placebót kapott a standard kezelés mellett. A vizsgálat elsődleges célkitűzése a tolvaptán + standard kezelés és a placebo + standard kezelés hatásának a bármely okból bekövetkező halálozásig eltelt időre, valamint a kardiovaszkuláris mortalitásra vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció első alkalommal történő bekövetkezéséig eltelt időre gyakorolt hatásainak összehasonlítása volt. A tolvaptán-kezelésnek nem volt statisztikailag szignifikáns kedvező vagy kedvezőtlen hatása az általános túlélésre, vagy a kardiovaszkuláris mortalitás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció kombinált végpontjára és nem szolgáltatott meggyőző bizonyítékot klinikailag jelentős előnyre.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a tolvaptán vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a dilúciós hyponatraemia indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a tolvaptán gyorsan felszívódik, a plazma csúcskoncentrációt az alkalmazás után mintegy 2 órával éri el. A tolvaptán abszolút biohasznosulása megközelítőleg 56%-os. 60 mg-os dózis magas zsírtartalmú étellel való együttes beadása a csúcskoncentrációt 1,4-szeresre növeli, miközben az AUC és az ürített vizelet mennyisége nem változik. A  $\geq 300$  mg szájon át alkalmazott egyszeri dóziseket követően a plazma csúcskoncentráció platóértéket ér el, lehetséges, hogy a felszívódás telítődése miatt.

### Eloszlás

A tolvaptán reverzibilisen kötődik a plazmafehérjékhez (98%).

### Biotranszformáció

A tolvaptán a májban jelentős mértékben metabolizálódik. A vizeletben az intakt hatóanyag kevesebb mint 1%-a választódik ki változatlanul.

*In vitro* vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a tolvaptán vagy annak oxo-vajsav metabolitja képes lehet gátolni az OATP1B1-, OAT3-, BCRP- és OCT1-transzportereket. Az OATP1B1-szubsztrát rozuvasztatin vagy az OAT3-szubsztrát furoszemid alkalmazása olyan egészséges egyéneknél, akiknél az oxo-vajsav metabolit (az OATP1B1 és az OAT3 inhibitora) plazmakoncentrációja emelkedett volt, nem változtatta meg érdemben a rozuvasztatin, illetve a furoszemid farmakokinetikáját. Lásd 4.5 pont.

### Elimináció

A terminális eliminációs felezési idő körülbelül 8 óra, és a tolvaptán dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentrációját az első dózis után éri el.

Radioaktívan jelzett tolvaptánnal végzett kísérletek kimutatták, hogy a radioaktivitás 40%-a a vizeletben, 59%-a a székletben volt kimutatható, ahol a radioaktivitás 32%-áért a változatlan tolvaptán volt felelős. A tolvaptán csak kis mértékben van jelen a plazmában (3%).

### Linearitás

A tolvaptán 7,5 mg és 60 mg közötti dózisokban lineáris farmakokinetikával rendelkezik.

### Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

#### *Életkor*

A tolvaptán kiválasztását az életkor nem befolyásolja jelentősen.

#### *Májkárosodás*

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásnak (Child–Pugh A és B stádium) a tolvaptán farmakokinetikájára gyakorolt hatását 87, különböző eredetű májbetegségben szenvedő betegnél vizsgálták. Az 5 mg-tól 60 mg-ig terjedő dózisoknál nem tapasztaltak klinikailag jelentős mértékű változást a kiválasztásban. Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegek esetén nagyon korlátozott információ áll rendelkezésre.

Egy májödémás betegek körében elvégzett populációs farmakokinetikai analízisben a tolvaptán AUC-értéke súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél 3,1-szer, enyhe vagy közepesen súlyos (Child–Pugh A és B stádium) májkárosodás esetén pedig 2,3-szer magasabb volt, mint az egészséges alanyoknál.

#### *Vesekárosodás*

Szívelégtelenségben szenvedő betegeknél végzett populációs farmakokinetikai analízis során az enyhe (kreatinin-clearance értéke [ $C_{cr}$ ] 50 ml/perc és 80 ml/perc között) vagy közepesen súlyos ( $C_{cr}$  20 ml/perc és 50 ml/perc között) vesekárosodásban szenvedő betegeknél mért tolvaptán-koncentráció nem különbözött szignifikáns mértékben a normális vesefunkciójú ( $C_{cr}$  80 ml/perc és 150 ml/perc között) betegeknél mért tolvaptán-koncentrációtól. A  $< 10$  ml/min kreatinin clearance-szel rendelkező betegeknél a tolvaptán hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták, ezért ezek nem ismertek.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási vagy karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

1000 mg/ttkg/nap dózissal kezelt nyulaknál (az embernél alkalmazott 60 mg-os dózissal kialakuló expozíció 3,9-szerese, az AUC alapján számítva) teratogenitást figyeltek meg. 300 mg/ttkg/nap dózissal kezelt nyulaknál (az embernél alkalmazott 60 mg-os dózissal kialakuló expozíció 1,9-szerese, az AUC alapján számítva) nem figyeltek meg teratogén hatást.

Egy patkányokon végzett peri- és posztnatális vizsgálat során az 1000 mg/ttkg/napos, nagy dózissal készletetett csontosodást és az utódok testsúlyának csökkenését figyelték meg.

Két, patkányokon elvégzett fertilitási vizsgálat szülőgenerációra kifejtett hatásokat mutatott ki (csökkent táplálékfelvételt és testtömeg-gyarapodást, nyáladzást), a tolvaptán azonban nem befolyásolta a hímek szaporodási teljesítményét, és a magzatokra sem volt hatással. Nőstényeknél kóros ösztroz ciklusokat észleltek mindkét vizsgálatban.

A nőstényeknél a szaporodásra kifejtett NOAEL-szint (megfigyelhető nemkívánatos hatást nem okozó szint) 100 mg/ttkg/nap volt, ami az embernél alkalmazott 60 mg-os dózissal kialakuló expozíció körülbelül 6,7-szerese, az AUC alapján számítva.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

laktóz-monohidrát  
mikrokristályos cellulóz  
magnézium-sztearát  
kroszkarmellóz-nátrium  
hidroxipropil-cellulóz  
kukoricakeményítő  
indigókármin-alumínium lakk (E 132)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Elérhető 7 × 1, 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1 tablettát tartalmazó kiszerelésben, adagonként perforált PVC//Al buborékcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/23/1719/001-012

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS  
GYÁRTÓ(K)**

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK  
VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB  
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice, Lengyelország

Pharmadox Healthcare Limited  
KWA20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Málta

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolvaptan Accord 7,5 mg tableta  
tolvaptán

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7,5 mg tolvaptánt tartalmaz tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.  
Lásd a mellékelt betegájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

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

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tolvaptan Accord 7,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tolvaptan Accord 7,5 mg tableta  
tolvaptán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolvaptan Accord 15 mg tableta  
tolvaptán

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg tolvaptánt tartalmaz tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.  
Lásd a mellékelt betegájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

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

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tolvaptan Accord 15 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tolvaptan Accord 15 mg tableta  
tolvaptán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolvaptan Accord 30 mg tableta  
tolvaptán

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg tolvaptánt tartalmaz tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.  
Lásd a mellékelt betegájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

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

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tolvaptan Accord 30 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tolvaptan Accord 30 mg tableta  
tolvaptán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Tolvaptan Accord 7,5 mg tablettá**

**Tolvaptan Accord 15 mg tablettá**

**Tolvaptan Accord 30 mg tablettá**

tolvaptán

**Mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszerí, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatóí, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatóí, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszerí az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményí másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnel bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tolvaptan Accord és milyen betegségeek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tolvaptan Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tolvaptan Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tolvaptan Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Tolvaptan Accord és milyen betegségeek esetén alkalmazható?

A Tolvaptan Accord, melynek hatóanyaga a tolvaptán, a vazopresszinantagonistáknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A vazopresszin hormon, amely a vizelettermelés csökkentésével segít meggátolni a szervezet vízvesztését. Az antagonistá azt jelenti, hogy meggátolja a vazopresszint abban, hogy kifejtse a víz visszatartására gyakorolt hatását. Ez a testben lévő víz mennyiségének csökkenéséhez vezet azért, hogy fokozódik a vizelettermelés, és ennek eredményeként növekszik a nátrium koncentrációja (emelkedik a szintje) a vérben.

A Tolvaptan Accord-ot a szérum alacsony nátriumszintjének kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. Önnek azért írták fel ezt a gyógyszerí, mert a vérében lecsökkent a nátriumszint a nem megfelelő antidiuretikushormon-elválasztás szindróma (SIADH) nevű betegség miatt, amelyben a vese túlságosan sok vizet tart vissza. Ez a betegség a vazopresszin nevű hormon elégtelen termelődésével jár, ami a vér nátriumszintjének túlságosan alacsony értékre történő csökkenését okozza (hiponatrémia). Ez koncentrációs nehézségeket és a memóriaproblémákat okozhat, vagy az egyensúly megtartásának nehézségéhez vezethet.

#### 2. Tudnivalók a Tolvaptan Accord szedése előtt

##### Ne szedje a Tolvaptan Accord-ot:

- ha allergiás a tolvaptánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, vagy ha allergiás a benzazepinre vagy benzazepinszármazékokra (például benzepiril, konivaptán, fenoldopám-mezilát vagy mirtazapin);
- ha veséi nem működnek (nincs vizelettermelés);
- ha olyan betegségben szenved, amely megnöveli a vérben lévő só mennyiségét („hipernatrémia”);
- ha olyan betegségben szenved, amely nagyon alacsony vértérfigattal jár;

- ha nem képes szomjúságot érezni;
- ha terhes;
- ha szoptat.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Tolvaptan Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha nem képes elegendő mennyiségű vizet inni, vagy korlátozták Önnél a folyadékbevitelt;
- ha vizeletürítési nehézségei vannak, vagy prosztatamegnagyobbodása van;
- ha Ön májbetegségben szenved;
- ha korábban allergiás reakciót tapasztalt a benzazepin, a tolvaptán vagy egyéb benzazepinszármazékok (például benazepril, konivaptán, fenoldopám-mezilát vagy mirtazapin), vagy a gyógyszer 6. pontban felsorolt összetevőinek bármelyike miatt;
- ha az autoszomális domináns policisztás vesebetegség (ADPKD) nevű vesebetegségben szenved;
- ha Ön cukorbetegségben szenved.

### Elegendő mennyiségű víz ivása

Mivel a Tolvaptan Accord fokozza a vizelettermelést, vízvesztést okoz. Ez a vízvesztés mellékhatásokat, például szájszárazságot, szomjúságot vagy akár súlyosabb mellékhatásokat, például veseproblémákat okozhat (lásd 4. pont). Ezért fontos, hogy Ön hozzáférjen vízhez, és képes legyen megfelelő mennyiséget inni, ha szomjas.

### **Gyermekek és serdülők**

A Tolvaptan Accord gyermekeknél és serdülőknél (18 év alatt) nem alkalmazható.

### **Egyéb gyógyszerek és a Tolvaptan Accord**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ide tartoznak a vény nélkül kapható készítmények is.

A következő gyógyszerek fokozhatják ennek a gyógyszernek a hatását:

- ketokonazol (gombás fertőzések elleni gyógyszer);
- makrolid antibiotikumok;
- diltiazem (magas vérnyomás és a mellkasi fájdalom kezelésére);
- más olyan gyógyszerek, amelyek növelik a só mennyiségét a vérben, illetve amelyek nagy mennyiségű sót tartalmaznak.

A következő gyógyszerek csökkenthetik ennek a gyógyszernek a hatását:

- barbiturátok (epilepszia/görcsrohamok és bizonyos alvászavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- rifampicin (tuberkulózis elleni gyógyszer).

Ez a gyógyszer fokozhatja a következő gyógyszerek hatását:

- digoxin (a szabálytalan szívverés és szívelégtelenség kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- dabigatrán-etexilát (vérhígítók közé tartozó gyógyszer);
- metformin (a cukorbetegség kezelésére alkalmazzák);
- szulfaszalazin (a gyulladós bélbetegség és a reumatoid artritisz kezelésére alkalmazzák).

Ez a gyógyszer csökkentheti a következő gyógyszerek hatását:

- dezmpresszin (vérárvadási faktorok szintjének növelésére alkalmazott gyógyszer).

Mindezek ellenére lehetséges, hogy Ön ezeket a gyógyszereket szedheti egyidejűleg a Tolvaptan Accord-dal. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mi a megfelelő az Ön számára.

### **Az étel és az ital hatása a Tolvaptan Accord-ra**

A Tolvaptan Accord szedése alatt kerülje a grépfrútlé fogyasztását.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

**Ne szedje** ezt a gyógyszert, ha Ön terhes vagy szoptat.

A gyógyszer szedésének ideje alatt megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem valószínű, hogy a Tolvaptan Accord kedvezőtlen hatással lenne az Ön vezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeire. Mindazonáltal, alkalmanként szédülést, gyengeséget érezhet, vagy rövid időre elájulhat.

### **A Tolvaptan Accord laktózt tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## **3. Hogyan kell szedni a Tolvaptan Accord-ot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A Tolvaptan Accord-dal végzett kezelést a kórházban kezdik el.
- Az alacsony nátriumszint (hiponatrémia) kezelésére kezelőorvosa 15 mg-os adaggal kezdi a kezelést, és később a kívánt szérumnátriumszint elérése érdekében legfeljebb 60 mg-ra emelheti az adagot. A Tolvaptan Accord hatásának ellenőrzése érdekében kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatokat végez. A kívánt szérumnátriumszint elérése érdekében kezelőorvosa esetenként kisebb, 7,5 mg-os adagot is rendelhet.
- A tablettát szétrágás nélkül, egy pohár vízzel kell bevenni.
- A tablettát naponta egyszer, lehetőség szerint reggel kell bevenni, étkezés közben vagy attól függetlenül.

### **Ha az előírtnál több Tolvaptan Accord-ot vett be**

Ha az előírt adagnál több tablettát vett be, **igyon sok vizet és azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a helyi kórházzal**. Ne feledje magával vinni a gyógyszer csomagolását, így egyértelmű lesz, hogy mit vett be.

### **Ha elfelejtette bevenni a Tolvaptan Accord-ot**

Ha elfelejtette bevenni a gyógyszert, és aznap eszébe jut, azonnal vegye be az előírt adagot. Ha egy nap nem veszi be a tablettát, a következő napon vegye be a szokásos adagot. **NE** vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Tolvaptan Accord szedését**

Ha abbahagyja a Tolvaptan Accord szedését, az az alacsony nátriumszint újbóli kialakulásához vezethet. Ezért a Tolvaptan Accord szedését kizárólag akkor hagyja abba, ha sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatást tapasztal (lásd 4. pont), vagy ha kezelőorvosa utasítja arra.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Ha a következő mellékhatások közül bármelyik fellép Önnél, sürgős orvosi ellátásra van szüksége. Hagyja abba a Tolvaptan Accord szedését, és azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, vagy menjen be a legközelebbi kórházba, ha:**

- vizeletürítési nehézséget tapasztal;
- arca, ajka vagy nyelve feldagadását, viszketést, testszerte jelentkező kiütéseket, vagy súlyos sípólást vagy légszomjat (allergiás reakció tünetei) tapasztal.

Beszéljen kezelőorvosával, ha fáradtság, étvágytalanság, a has jobb felső részén jelentkező kellemetlen érzés, sötét vizelet vagy sárgaság (a bőr vagy a szem besárgulása) jelentkezik.

### **Egyéb mellékhatások**

**Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):**

- hányinger;
- szomjúság;
- a nátriumszint gyors emelkedése.

**Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):**

- nagymennyiségű víz fogyasztása;
- vízvesztés;
- magas nátriumszint, káliumszint, kreatinin-, húgysavszint és vércukorszint;
- a vércukorszint csökkenése;
- csökkent étvágy;
- ájulás;
- fejfájás;
- szédülés;
- felálláskor jelentkező alacsony vérnyomás;
- székrekedés;
- hasmenés;
- szájszárazság;
- foltszerű bevérzések a bőrön;
- viszketés;
- fokozott vizeletürítési inger vagy gyakori vizeletürítés;
- fáradtság, általános gyengeség;
- láz;
- általános rossz közérzet;
- véres vizelet;
- emelkedett májenzimszintek a vérben;
- emelkedett kreatininszint a vérben.

**Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):**

- megváltozott ízézés;
- veseproblémák.

**Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg):**

- allergiás reakciók (lásd fent);
- májbetegségek;
- akut májelégtelenség;
- emelkedett májenzimszintek.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található



elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Tolvaptan Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és minden buboréksomagoláson feltüntetett **lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert**. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Tolvaptan Accord?

- A készítmény hatóanyaga a tolvaptán.  
Tolvaptan Accord 7,5 mg tableta: 7,5 mg tolvaptánt tartalmaz tablettánként.  
Tolvaptan Accord 15 mg tableta: 15 mg tolvaptánt tartalmaz tablettánként.  
Tolvaptan Accord 30 mg tableta: 30 mg tolvaptánt tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát, kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropil-cellulóz, indigókármin-alumínium lakk (E 132).

### Milyen a Tolvaptan Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Tolvaptan Accord 7,5 mg tableta: világoskék-kék színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, bevonat nélküli, megközelítőleg 5,0 mm méretű tableta, egyik oldalán „MT”, másik oldalán „18” felirattal.

Tolvaptan Accord 15 mg tableta: világoskék-kék színű, háromszög alakú, mindkét oldalán domború felületű, bevonat nélküli, megközelítőleg 6,7 × 6,3 × 3,3 mm méretű tableta, egyik oldalán „MT”, másik oldalán „7” felirattal.

Tolvaptan Accord 30 mg tableta: világoskék-kék színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, bevonat nélküli, megközelítőleg 8,1 mm méretű tableta, egyik oldalán „MT”, másik oldalán „8” felirattal.

A Tolvaptan Accord tableta a következő kiszerelésben kapható:

7 × 1, 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1 tableta dobozban, adagonként perforált PVC//Al buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

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

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.