

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 7,5 mg tolvaptan.

### Hjelpestoff med kjent effekt

17,5 mg laktose (som monohydrat) per tablett

### Tolvaptan Accord 15 mg tabletter

Hver tablett inneholder 15 mg tolvaptan.

### Hjelpestoff med kjent effekt

35 mg laktose (som monohydrat) per tablett

### Tolvaptan Accord 30 mg tabletter

Hver tablett inneholder 30 mg tolvaptan.

### Hjelpestoff med kjent effekt

70 mg laktose (som monohydrat) per tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

### Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter

Lyseblå til blå, runde, bikonvekse, udrasjerte tabletter, preget med "MT" på den ene siden og "18" på den andre siden, med omtrentlige dimensjoner på 5,0 mm.

### Tolvaptan Accord 15 mg tabletter

Lyseblå til blå, trekantede, bikonvekse, udrasjerte tabletter, preget med "MT" på den ene siden og "7" på den andre siden, med omtrentlige dimensjoner på 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

### Tolvaptan Accord 30 mg tabletter

Lyseblå til blå, runde, bikonvekse, udrasjerte tabletter, preget med "MT" på den ene siden og "8" på den andre siden, med omtrentlige dimensjoner på 8,1 mm.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Tolvaptan er indisert til voksne pasienter for behandling av hyponatremi sekundært til syndromet med uhensiktsmessig antidiuretisk hormonutskillelse (SIADH).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med tolvaptan må settes i gang på sykehus på grunn av behovet for dosetitreringsfase med nøye overvåking av serumnatrium og volumstatus (se pkt. 4.4).

## Dosering

Tolvaptan skal initieres med en dose på 15 mg én gang daglig. Dosen kan økes til maksimum 60 mg én gang daglig avhengig av pasientens toleranse, for å oppnå ønsket nivå av serum-natrium.

For pasienter utsatt for svært rask korreksjon av natrium, dvs. pasienter med onkologiske sykdommer, svært lav baseline serum-natrium, som tar diuretika eller som tar natriumtilskudd skal en dose på 7,5 mg vurderes (se pkt. 4.4).

Under titrering må pasienter overvåkes for serum-natrium og volumstatus (se pkt. 4.4). Ved utilstrekkelig forbedring i serumnatriumnivåer, bør andre behandlingsalternativer vurderes, enten i stedet for eller i tillegg til behandling med tolvaptan. Bruk av tolvaptan i kombinasjon med andre alternativer kan øke risikoen for altfor rask korrigering av serum-natrium (se pkt. 4.4 og 4.5). For pasienter med hensiktsmessig økning i serum natrium, må den underliggende sykdommen og serumnatriumnivåer overvåkes regelmessig for å evaluere videre behov for behandling med tolvaptan. I forbindelse med hyponatremi, bestemmes behandlingens varighet av den underliggende sykdommen og behandlingen av den. Behandling med tolvaptan forventes å pågå inntil den underliggende sykdommen er tilstrekkelig behandlet eller inntil hyponatremien ikke lenger er et klinisk problem. Tolvaptan skal ikke tas med grapefrukt-juice (se pkt. 4.5).

## Spesielle populasjoner

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Tolvaptan er kontraindisert hos anuriske pasienter (se pkt. 4.3). Tolvaptan er ikke studert hos pasienter med alvorlig nyresvikt. Effekt og sikkerhet i denne populasjonen er ikke godt fastslått. Basert på tilgjengelig data er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild til moderat nyresvikt.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen informasjon foreligger hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Hos disse pasientene bør dosering skje med forsiktighet og elektrolytter og volumstatus bør overvåkes (se pkt. 4.4). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B).

### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av tolvaptan hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Tolvaptan anbefales ikke for den pediatriske aldersgruppen.

## Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Administreres helst om morgenen, uavhengig av måltider. Tabletter må svelges hele med et glass vann.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1 eller overfor benzazepin eller benzazepinderivater (se pkt. 4.4)
- Anuri
- Uttørring
- Hypovolemisk hyponatremi
- Hypernatremi
- Pasienter som ikke merker tørste

- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Amming (se pkt. 4.6)

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Presserende behov for akutt økning av natrium i serum

Tolvaptan er ikke studert i en situasjon der det var presserende behov for akutt økning av natrium i serum. Alternativ behandling bør vurderes for disse pasientene.

##### Tilgang til vann

Tolvaptan kan føre til bivirkninger forbundet med tap av vann, for eksempel tørste, tørrhet i munn og dehydrering (se pkt. 4.8). Derfor må pasienter ha tilgang til vann og kunne drikke nok vann. Hvis pasienter på begrenset væske behandles med tolvaptan, må det utvises ekstra varsomhet for å sikre at pasienter ikke blir for dehydrert.

##### Dehydrering

Volumstatus må overvåkes hos pasienter som tar tolvaptan fordi behandling med tolvaptan kan resultere i alvorlig dehydrering, som utgjør en risikofaktor for nyredysfunksjon. Hvis dehydrering blir åpenbart, sett i gang hensiktsmessige tiltak som kan omfatte behovet for å avbryte eller redusere dosen av tolvaptan og øke væskeinntaket.

##### Obstruksjon av urinflow

Vannlating må sikres. Pasienter med delvis obstruksjon av urinflow, for eksempel pasienter med prostatahypertrofi eller nedsatt vannlating, har økt risiko for å utvikle akutt retensjon.

##### Væske- og elektrolyttbalanse

Væske- og elektrolyttstatus må overvåkes hos alle pasienter, spesielt hos de som har nyre- og leversvikt. Administrasjon av tolvaptan kan føre til for rask økning av natrium i serum ( $\geq 12$  mmol/l per 24 timer, se nedenfor). Derfor bør overvåking av alle pasienter skje senest 4 til 6 timer etter oppstart av behandling for natrium i serum. I de første 1 til 2 dagene og til tolvaptan-dosen er stabilisert, skal natrium i serum og volumstatus overvåkes minst hver 6. time.

##### For rask korrigering av natrium i serum

Pasienter som har meget lave basislinjekonsentrasjoner av natrium i serum kan være mer utsatt for altfor rask korrigering av natrium i serum.

For rask korrigering av hyponatremi (stigning på  $\geq 12$  mmol/l per døgn) kan forårsake osmotisk demyelinisering som fører til dysartri, mutisme, dysfagi, letargi, affektive endringer, spastisk kvadriparese, anfall, koma eller død. Derfor må pasientene nøye overvåkes etter oppstart av behandling for natrium i serum og volumstatus (se ovenfor).

For å redusere risikoen for altfor rask korreksjon av hyponatremi, skal økningen av natrium i serum være mindre enn 10 mmol/l til 12 mmol/l per døgn og mindre enn 18 mmol/l/48 timer. Derfor gjelder mer forebyggende grenser under den tidlige behandlingsfasen.

Hvis natriumkorreksjonen overstiger henholdsvis 6 mmol/l i løpet av de første 6 timene etter administrasjon eller 8 mmol/l i løpet av de første 6 til 12 timene, bør muligheten for at natrium i serum korreksjonen kan være for rask, vurderes. Disse pasientene bør overvåkes oftere med hensyn til natrium i serum og administrasjon av hypoton væske anbefales. I tilfelle natrium i serum stiger  $\geq 12$  mmol/l innen 24 timer eller  $\geq 18$  mmol/l innen 48 timer, må behandlingen med tolvaptan avbrytes eller seponeres, og hypoton væske deretter administreres.

Hos pasienter med høyere risiko for demyeliniseringssyndromer, for eksempel de som lider av hypoksi, alkoholisme eller underernæring, kan den passende hastigheten for natriumkorreksjon være lavere enn hos pasienter uten risikofaktorer, og disse pasientene må overvåkes meget nøye.

Pasienter som får en annen behandling for hyponatremi eller legemidler som øker konsentrasjonen av natrium i serum (se pkt. 4.5) før initiering av behandling med tolvaptan, skal behandles med stor forsiktighet. Disse pasientene løper en større risiko for å utvikle hurtig korreksjon av natrium i serum i løpet av de første 1 til 2 dagene med behandling på grunn av potensielle additiv-effekter. Administrasjon av tolvaptan samtidig med annen behandling for hyponatremi, og legemidler som øker konsentrasjonen av natrium i serum, anbefales ikke under innledende behandling eller for andre pasienter med svært lav baseline serum-natriumkonsentrasjoner (se pkt. 4.5).

### Diabetes mellitus

Pasienter med diabetes og forhøyet glukosekonsentrasjon (f.eks. over 300 mg/dl) kan ha pseudohyponatremi. Denne tilstanden bør utelukkes før og under behandling med tolvaptan. Tolvaptan kan føre til hyperglykemi (se pkt. 4.8). Derfor bør pasienter med diabetes som behandles med tolvaptan, overvåkes nøye. Dette gjelder spesielt pasienter med utilstrekkelig kontrollert type II-diabetes.

### Idiosynkratisk levertoksisitet

Lever-skade induisert av tolvaptan er observert i kliniske studier der man undersøker en annen indikasjon (autosomal dominant polycystisk nyresykdom [ADPKD]) ved langvarig bruk av tolvaptan ved høyere doser enn for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.8).

Etter markedsføring er det rapportert akutt leversvikt med behov for levertransplantasjon ved bruk av tolvaptan hos pasienter med ADPKD (se pkt. 4.8).

I disse kliniske studiene ble en klinisk signifikant økning (større enn  $3 \times$  øvre normalverdi, *Upper Limit of Normal* [ULN]) i serum alaninaminotransferase (ALAT), sammen med en klinisk signifikant økning (større enn  $2 \times$  ULN) i serum total bilirubin observert hos 3 pasienter som ble behandlet med tolvaptan. I tillegg ble en økt insidens av betydelige økninger av ALAT observert hos pasienter som ble behandlet med tolvaptan [4,4 % (42/958)], sammenlignet med dem som fikk placebo [1,0 % (5/484)]. Det ble observert en økning ( $> 3 \times$  ULN) av serum aspartat-aminotransferase (ASAT) hos 3,1 % (30/958) av pasientene på tolvaptan og 0,8 % (4/484) av pasientene som fikk placebo. De fleste forhøyde leverenzymverdiene ble observert i løpet av de første 18 månedene i behandlingen. De forhøyde verdiene ble gradvis bedre etter seponering av tolvaptan. Disse funnene kan tyde på at tolvaptan har potensial til å forårsake irreversibel og potensielt dødelig lever-skade.

I en sikkerhetsstudie av tolvaptan etter markedsføring hos pasienter med hyponatremi sekundært til SIADH ble flere tilfeller av leverforstyrrelser og høye transaminaser observert (se pkt. 4.8).

Leverfunksjonstester må straks utføres hos pasienter som tar tolvaptan som rapporterer symptomer som kan tyde på lever-skade, inkludert tretthet, anoreksi, ubehag til høyre i øvre del av abdomen, mørk urin eller gulsott. Hvis det er mistanke om lever-skade, må tolvaptan seponeres umiddelbart, egnet behandling skal igangsettes, og undersøkelser må utføres for å fastslå den sannsynlige årsaken. Tolvaptan må ikke startes på nytt hos pasienter med mindre årsaken til den observerte lever-skaden er definitivt fastslått til å ikke være relatert til behandling med tolvaptan.

### Anafylaksi

Sjeldne tilfeller av anafylaksi (inkludert anafylaktisk sjokk og generalisert utslett) har vært rapportert etter administrasjon av tolvaptan. Pasienter må monitoreres nøye under behandling. Pasienter med kjente hypersensitivitetsreaksjoner overfor benzazepin eller benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin) kan være utsatte for hypersensitivitetsreaksjon overfor tolvaptan (se pkt. -4.3).

Hvis en anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige allergiske reaksjoner oppstår, må administrasjon av tolvaptan avbrytes straks og hensiktsmessig terapi initieres. Siden overfølsomhet er en

kontraindikasjon (se pkt. 4.3) må aldri behandling startes på nytt etter en anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige allergiske reaksjoner.

#### Laktose

Tolvaptan inneholder laktose som hjelpestoff. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Samtidig administrasjon med andre behandlinger for hyponatremi og legemidler som øker konsentrasjonen av natrium i serum

Det er ingen erfaring fra kontrollerte kliniske studier med samtidig bruk av tolvaptan og andre behandlinger for hyponatremi, som hypertont natriumkloridoppløsning, orale natrium-formuleringer, og legemidler som øker natriumkonsentrasjonen i serum. Legemidler med høyt natriuminnhold som smertestillende preparater i brusetabletter og enkelte behandlinger for dyspepsi som inneholder natrium kan også øke natriumkonsentrasjonen i serum. Samtidig administrasjon av tolvaptan sammen med annen behandling for hyponatremi eller andre legemidler som øker konsentrasjonen av natrium i serum kan resultere i en høyere risiko for å utvikle rask korreksjon av natrium i serum (se pkt. 4.4) og anbefales derfor ikke under innledende behandling eller for andre pasienter med svært lav baseline serum-natriumkonsentrasjoner hvor rask korrigering kan medføre risiko for osmotisk demyelinisering (se pkt. 4.4).

#### Andre legemidlers innvirkning på tolvaptans farmakokinetikk

##### *CYP3A4-hemmere*

Plasmakonsentrasjoner av tolvaptan er økt med opptil 5,4 ganger under tidskonsentrasjonskurven (AUC) etter administrasjon av sterke CYP3A4-hemmere. Det bør utvises varsomhet ved samtidig administrasjon av CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, makrolidantibiotika, diltiazem) med tolvaptan (se pkt. 4.4). Samtidig administrasjon av grapefruktjuice og tolvaptan ga en økning på 1,8 ganger i eksponering for tolvaptan. Pasienter som tar tolvaptan bør unngå å innta grapefruktjuice.

##### *CYP3A4-induserere*

Plasmakonsentrasjoner av tolvaptan er redusert med opptil 87 % (AUC) etter administrasjonen av CYP3A4-induserere. Varsomhet bør utvises ved samtidig administrasjon av CYP3A4-induserere (f.eks. rifampicin, barbiturater) og tolvaptan.

#### Tolvaptans innvirkning på andre legemidlers farmakokinetikk

##### *CYP3A4-substrater*

Hos friske pasienter hadde tolvaptan, et CYP3A4-substrat, ingen effekt på plasmakonsentrasjonen av enkelte andre CYP3A4-substrater (f.eks. warfarin eller amiodaron). Tolvaptan økte plasmanivåene av lovastatin med 1,3 ganger til 1,5 ganger. Selv om denne økningen ikke har noen klinisk relevans, indikerer det at tolvaptan potensielt kan øke eksponering for CYP3A4-substrater.

#### Transporter-substrater

##### *P-glykoproteinsubstrater*

*In vitro*-studier indikerer at tolvaptan er et substrat og konkurrerende hemmer av P-glykoprotein (P-gp). Steady state-konsentrasjon av digoksin ble økt (1,3 ganger i maks. observert plasmakonsentrasjon [ $C_{max}$ ] og 1,2 ganger i område under plasmakonsentrasjonstidskurve i doseringsintervallet [ $AUC_{\tau}$ ]) når det ble administrert samtidig med gjentatte 60 mg-doser (gitt én gang daglig) tolvaptan. Pasienter som

får digoksin eller andre smale terapeutiske P-gp-substrater (f.eks. dabigatraneteksilat), må derfor behandles med forsiktighet og evalueres for utilsiktet økt effekt ved samtidig behandling med tolvaptan.

#### *BCRP and OCT1*

Samtidig administrering av tolvaptan (90 mg) med rosuvastatin (5 mg), et BCRP-substrat, økte  $C_{max}$  og  $AUC_t$  for rosuvastatin med henholdsvis 54 % og 69 %. Hvis BCRP-substrater (f.eks. sulfasalazin) blir administrert samtidig med tolvaptan, må pasienter behandles med forsiktighet og evalueres for uforholdsmessige store effekter av disse legemidlene.

Hvis OCT1-substrater (f.eks. metformin) blir administrert samtidig med tolvaptan, må pasienter behandles med forsiktighet og evalueres for utilsiktet økt effekt av disse legemidlene.

#### Diuretika

Selv om det ikke synes å være en synergistisk eller additiv effekt ved samtidig bruk av tolvaptan med slynge- og tiaziddiuretika, har hver av disse klassene potensial til å føre til alvorlig dehydrering, som utgjør en risikofaktor for nyredysfunksjon. Hvis dehydrering eller nyredysfunksjon blir åpenbart, sett i gang hensiktsmessige tiltak som kan omfatte behovet for å avbryte eller redusere dosen av tolvaptan og / eller diuretika, øke væskeinntaket, evaluere og ta opp andre mulige årsaker til sviktende nyrefunksjon eller dehydrering.

#### Samtidig administrasjon med vasopressin-analoger

I tillegg til at den har en akvarettisk effekt på nyrene, er tolvaptan i stand til å blokkere vaskulære vasopressin V2 reseptorer som er involvert i frigjøring av koagulasjonsfaktorer (for eksempel von Willebrand faktor) fra endotelceller. Derfor kan effekten av vasopressin-analoger som desmopressin dempes hos pasienter som bruker slike analoger for å forebygge eller kontrollere blødning ved samtidig administrering med tolvaptan.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av tolvaptan hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Tolvaptan er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling med tolvaptan.

#### Amming

Det er ukjent om tolvaptan skilles ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av tolvaptan i morsmelk (for detaljer se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Tolvaptan kontraindiseres under amming (se pkt. 4.3).

#### Fertilitet

Studier på dyr viste effekter på fertilitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Tolvaptan har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved kjøring av bil eller bruk av maskiner skal man imidlertid ta hensyn til at svimmelhet, asteni eller synkope kan forekomme.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsprofilen for tolvaptan i SIADH er basert på en database med kliniske studier hos 3294 pasienter behandlet med tolvaptan og er i samsvar med farmakologien for virkestoffet. De farmakodynamisk forutsigbare og vanligst rapporterte bivirkninger er tørste, munntørrehet og pollakiuri, som forekommer hos ca. 18 %, 9 % og 6 % av pasientene.

### Tabell over bivirkninger

Frekvensgrupperingene for bivirkninger fra de kliniske studiene er svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10.000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Hyppigheten av bivirkningene rapportert under bruk etter markedsføring kan ikke bestemmes ettersom de avledes fra spontane rapporteringer. Hyppigheten av disse bivirkningene klassifiseres følgelig som "ikke kjent".

| Organklasse                                               | Frekvens      |                                                                                                                                                        |                               |                                                                |
|-----------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                                           | Svært vanlige | Vanlige                                                                                                                                                | Mindre vanlige                | Ikke kjent                                                     |
| Forstyrrelser i immunsystemet                             |               |                                                                                                                                                        |                               | anafylaktisk sjokk, generalisert utslett                       |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer              |               | polydipsi, dehydrering, hyperkalemi, hyperglykemi, hypoglykemi <sup>1</sup> , hypernatremi <sup>1</sup> , hyperurikemi <sup>1</sup> , redusert matlyst |                               |                                                                |
| Nevrologiske sykdommer                                    |               | synkope <sup>1</sup> , hodepine <sup>1</sup> , svimmelhet <sup>1</sup>                                                                                 | dysgeusi                      |                                                                |
| Karsykdommer                                              |               | ortostatisk hypotensjon                                                                                                                                |                               |                                                                |
| Gastrointestinale sykdommer                               | kvalme        | forstoppelse, diaré <sup>1</sup> , munntørrehet                                                                                                        |                               |                                                                |
| Hud- og underhudssykdommer                                |               | ekkylose, pruritt                                                                                                                                      | pruritus utslett <sup>1</sup> |                                                                |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             |               | pollakiuri, polyuri                                                                                                                                    | nedsatt nyrefunksjon          |                                                                |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | tørste        | asteni, pyreksi, malaise <sup>1</sup>                                                                                                                  |                               |                                                                |
| Sykdommer i lever og galleveier                           |               |                                                                                                                                                        |                               | sykdommer i lever <sup>2</sup> , akutt leversvikt <sup>3</sup> |



| Organklasse                         | Frekvens                                                                       |                                                                                                                                                                            |                                          |                                 |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|
|                                     | Svært vanlige                                                                  | Vanlige                                                                                                                                                                    | Mindre vanlige                           | Ikke kjent                      |
| Undersøkelser                       |                                                                                | blod i urinen <sup>1</sup> ,<br>økt alanin-aminotransferase (se pkt. 4.4) <sup>1</sup> ,<br>økt aspartat-aminotransferase, (se pkt. 4.4) <sup>1</sup><br>økt blodkreatinin | økt bilirubin (se pkt. 4.4) <sup>1</sup> | høye transaminaser <sup>2</sup> |
| Kirurgiske og medisinske prosedyrer | rask korreksjon av hyponatremi, som av og til fører til nevrologiske symptomer |                                                                                                                                                                            |                                          |                                 |

<sup>1</sup> Observert i kliniske studier som undersøker andre indikasjoner

<sup>2</sup> Fra sikkerhetsstudie etter markedsføringstillatelsen for hyponatremi sekundært til SIADH

<sup>3</sup> Observert etter markedsføring ved bruk av tolvaptan hos pasienter med ADPKD. Levertransplantasjon var nødvendig.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Rask korreksjon av hyponatremi*

I en sikkerhetsstudie av tolvaptan etter markedsføring hos pasienter med hyponatremi sekundært til SIADH, inkludert en høy andel av pasienter med tumorer (spesielt småcellet lungekreft), pasienter med lavt baseline natrium i serum samt pasienter med samtidig bruk av diuretika og/eller natriumkloridoppløsning var forekomst av rask korreksjon av hyponatremi funnet å være høyere enn i kliniske studier.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Enkelt doser på opptil 480 mg og flere doser på opptil 300 mg per dag i 5 dager har vært godt tolerert i kliniske studier blant friske frivillige. Det finnes intet spesifikt antidot mot tolvaptan-forgiftning. Tegn og symptomer på akutt overdose kan forventes å ligne på de ved høy farmakologisk effekt: en stigning i serum natriumkonsentrasjon, polyuri, tørste og dehydrering/hypovolemi (rikelig og langvarig akvarese).

Hos pasienter med mistenkt overdose av tolvaptan, anbefales evaluering av vitale tegn, elektrolyttkonsentrasjoner, EKG og væskestatus. Tilstrekkelig erstatning av vann og/eller elektrolytter må fortsette til akvaresen avtar. Dialyse vil kanskje ikke være effektiv i fjerning av tolvaptan på grunn av den høye bindingsaffiniteten til humant plasmaprotein (> 98 %).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Diuretika: vasopressin-antagonister, ATC-kode C03X A01

## Virkningsmekanisme

Tolvaptan er en selektiv vasopressin-antagonist som spesifikt blokkerer bindingen av arginin vasopressin (AVP) til V2-reseptorene i de distale delene av nefronet. Tolvaptans affinitet til den humane V2-reseptoren er 1,8 ganger høyere enn naturlig AVP.

Oral administrasjon til friske voksne individer på doser av tolvaptan på 7,5 mg til 120 mg ga en økning i urinutskillelseshastighet innen 2 timer etter dosering. Etter orale enkeltdoser på 7,5 mg til 60 mg var økningen i urinvolumet over 24 timer doseavhengig med daglige volumer fra 3 til 9 liter. For alle doser gikk urinutskillingshastigheten tilbake til baseline nivåer etter 24 timer. For enkeltdoser på 60 mg til 480 mg ble en middelerdi på ca. 7 liter skilt ut i løpet av 0 til 12 timer, uavhengig av dose. Markant høyere doser av tolvaptan gir mer vedvarende respons uten å påvirke omfanget av utskillelse, da aktive konsentrasjoner av tolvaptan forekommer over lengre perioder.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Hyponatremi*

I 2 sentrale, dobbelt-blinde, placebo-kontrollerte, kliniske studier, ble totalt 424 pasienter med euvolemisk eller hypervolemisk hyponatremia (natrium i serum < 135 mEq/l) på grunn av en rekke underliggende årsaker (hjertesvikt [HF], skrumplever, SIADH og andre) behandlet i 30 dager med tolvaptan (n = 216) eller placebo (n = 208) med første dose på 15 mg/dag. Dosen kunne økes til 30 mg/dag og 60 mg/dag avhengig av respons ved hjelp av en 3-dagers titreringsplan. Middelerdien for konsentrasjon av natrium i serum ved starten av studien var 129 mEq/l (område 114 mEq/l til 136 mEq/l).

Det primære endepunktet for disse studiene var den gjennomsnittlige daglige AUC for endring av natrium i serum fra basislinje til Dag 4 og basislinje til Dag 30. Tolvaptan var overlegen i forhold til placebo (p < 0,0001) for begge perioder i begge studier. Denne effekten ble sett hos alle pasienter, den sterke (serum-natrium: < 130 mEq/l) og milde (serum-natrium: 130 mEq/l til < 135 mEq/l)-undersett og for alle sykdomsetiologi-undersett (f.eks. HF, skrumplever, SIADH/annet). 7 dager etter at behandling ble seponert, ble natriumverdier redusert til nivåene hos pasienter som ble behandlet med placebo.

Etter 3 dager med behandling, viste den samlede analysen av de to studiene at 5 ganger flere pasienter som fikk tolvaptan oppnådde normalisering av serum natrium-konsentrasjoner (49 % kontra 11 %) enn placebo-pasienter. Denne effekten fortsatte Dag 30, da flere tolvaptan- enn placebo-pasienter fortsatt hadde normale konsentrasjoner (60 % kontra 27 %). Denne responsen ble sett hos pasienter uavhengig av underliggende sykdom. Resultatene av selv-evaluert helsestatus ved hjelp av SF-12 helseskjema for mental scoring viste statistisk signifikante og klinisk relevante forbedringer for tolvaptan-behandling, sammenlignet med placebo.

Data på den langsiktige sikkerheten og effekten av tolvaptan ble evaluert i opptil 106 uker i en klinisk studie hos pasienter (all etiologi) som tidligere hadde gjennomført en av de sentrale hyponatremi-studiene. Totalt 111 pasienter startet tolvaptan-behandling i en åpent-merket forlengelsesstudie, uavhengig av den tidligere randomiseringen. Forbedringer i serumnatriumnivåer ble observert så tidlig som den første dagen etter dosering og vedvarte i behandlingsevalueringer frem til uke 106. Da behandlingen ble seponert, ble natriumkonsentrasjoner i serum redusert til ca. basislinjeverdier, til tross for gjenopptakelse av standard terapi.

I en randomisert (1:1:1), dobbeltblindet pilotstudie hos 30 pasienter med hyponatremi sekundært til SIADH ble farmakodynamikken av tolvaptan vurdert etter enkeltdoser på 3,75 mg, 7,5 mg og 15 mg. Resultatene var svært variable med stor overlapping mellom dosegruppene. Endringene ble ikke signifikant korrelert med tolvaptaneksponering. Maksimale endringer av middelerdi av natrium i serum var høyest etter dosen på 15 mg (7,9 mmol/L), men maksimale endringer av median var høyest for dosen på 7,5 mg (6,0 mmol/L). Individuelle maksimale økninger av natrium i serum ble korrelert negativt med væskebalanse; gjennomsnittlig endring i væskebalanse viste en doseavhengig reduksjon. Gjennomsnittlig endring fra baseline i kumulativt urinvolum og urinutskillingshastigheter var dobbelt

så høy for dose på 15 mg sammenlignet med dosene på 7,5 mg og 3,75 mg som viste liknende responser.

#### *Hjertesvikt*

EVEREST (Effekt av Vasopressin-antagonisme i hjertesviktstudie med tolvaptan) var en langtids, dobbelt-blind, kontrollert klinisk studie hos pasienter som var innlagt med forverret HF og tegn og symptomer på volumoverlast. I den langsiktige studien, mottok totalt 2072 pasienter 30 mg tolvaptan med standard behandling (SC) og 2061 placebo med SC. Det primære målet med studien var å sammenligne effektene av tolvaptan + SC og placebo + SC i forhold til tid til mortalitet og tid til første forekomst av kardiovaskulær (CV) mortalitet eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt. Behandling med tolvaptan hadde ingen statistisk signifikante gunstige eller ugunstige effekter på generell overlevelse eller det kombinerte endepunktet av CV-mortalitet eller HF-sykehusinnleggelse, og viste ikke overbevisende tegn på klinisk relevant nytte.

Det europeiske legemiddelkontoret (*the European Medicines Agency*) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tolvaptan i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved utvanningshyponatremi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Etter oral administrasjon, absorberes tolvaptan raskt med maks plasmakonsentrasjoner ca. 2 timer etter dosering. Den absolutte biotilgjengeligheten av tolvaptan er ca. 56 %. Administrasjon samtidig med mat med mye fett øker toppkonsentrasjoner 1,4 ganger uten endring i AUC og ingen endring av urinproduksjonen. Etter orale enkeltdoser på  $\geq 300$  mg, virker det som om maksimum plasmakonsentrasjoner jevnes ut, muligens på grunn av absorpsjonsmetning.

### Distribusjon

Tolvaptan bindes reversibelt (98 %) til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

Tolvaptan metaboliseres hovedsakelig i leveren. Mindre enn 1 % av intakt aktivt stoff skilles ut uendret i urinen.

*In vitro*-studier indikerer at tolvaptan eller dens oksobutyryl-metabolitt kan ha potensial til å hemme OATP1B1, OAT3, BCRP og OCT1-transportere. Administrering av rosuvastatin (OATP1B1-substrat) eller furosemide (OAT3-substrat) til friske forsøkspersoner med forhøyet plasmakonsentrasjon av oksobutyrylsyre-metabolitt (hemmer av OATP1B1 og OAT3) ga ingen meningsfull endring i farmakokinetikken til rosuvastatin eller furosemide. Se pkt. 4.5.

### Eliminasjon

Den terminale elimineringshalveringstiden er ca. 8 timer og steady-state konsentrasjoner av tolvaptan oppnås etter første dose.

Radiomerkede tolvaptan-eksperimenter viste at 40 % av radioaktiviteten ble gjenfunnet i urinen og 59 % i feces der uendret tolvaptan stod for 32 % av radioaktiviteten. Tolvaptan er bare en mindre komponent i plasma (3 %).

### Linearitet

Tolvaptan har lineær farmakokinetikk for doser på 7,5 mg til 60 mg.

## Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

### *Alder*

Clearance for tolvaptan påvirkes ikke i betydelig grad av alder.

### *Leversvikt*

Effekten av mildt eller moderat svekket hepatisk funksjon (Child-Pugh klasse A og B) på farmakokinetikken til tolvaptan ble undersøkt hos 87 pasienter med leversykdom av forskjellig opphav. Ingen klinisk signifikante endringer er sett i utskillelse for doser fra 5 mg til 60 mg. Det foreligger svært begrenset informasjon i pasienter med alvorlig hepatisk svekkelse (Child-Pugh klasse C).

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter med hepatisk ødem, var AUC for tolvaptan hos pasienter med alvorlig (Child-Pugh klasse C) og mildt eller moderat (Child-Pugh klasse A og B) nedsatt leverfunksjon 3,1 ganger og 2,3 ganger høyere enn hos friske forsøkspersoner.

### *Nyresvikt*

I en analyse av populasjonsfarmakokinetikk for pasienter med hjertesvikt, var tolvaptan-konsentrasjoner på pasienter med mildt (kreatininutskillelse [ $C_{cr}$ ] 50 ml/min til 80 ml/min) eller moderat ( $C_{cr}$  20 ml/min til 50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon ikke signifikant forskjellig fra tolvaptan-konsentrasjoner hos pasienter med normal nyrefunksjon ( $C_{cr}$  80 ml/min til 150 ml/min). Effektiviteten og sikkerheten av tolvaptan hos de med kreatinspaltning  $< 10$  ml/min er ikke evaluert, og er derfor ukjent.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Teratogenisitet ble observert hos kaniner som var gitt 1.000 mg/kg/dag (3,9 ganger eksponeringen for mennesker med en dose på 60 mg basert på AUC). Ingen teratogene effekter ble sett i kaniner ved 300 mg/kg/dag (til 1,9 ganger eksponeringen hos mennesker ved en dose på 60 mg, basert på AUC). I en peri- og postnatal studie i rotter, ble forsinket ossifisering og redusert valpekroppsfett sett ved den høye dosen på 1.000 mg/kg/dag.

To fertilitetsstudier hos rotter viste effekt på foreldregenerasjonen (reduisert matinntak og kroppsvektøkning, spyttsekresjon), men tolvaptan påvirket ikke reproduktiv ytelse hos hannrotte og det var ingen effekt på fostrene. Hos hunnrottene ble unormal egglosningssyklus sett i begge studier. NOAEL-verdien (no observed adverse effect level) for effekt på reproduksjonsevnen hos hunnrotter (100 mg/kg/dag) var ca. 6,7 ganger eksponeringen hos mennesker ved en dose på 60 mg basert på AUC.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

Laktosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Magnesiumstearat  
Krysskarmellosenatrium  
Hydroksypropylcellulose  
Maisstivelse  
Indigokarmin-aluminiumlake (E 132)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletter er tilgjengelige som 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tablett i perforerte PVC/alu-endoseblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1719/001-012

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE  
ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter  
tolvaptan

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 7,5 mg tolvaptan.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett

7x1 tablett  
10x1 tablett  
28x1 tablett  
30x1 tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

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

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Tolvaptan Accord 7,5 mg

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP<br/>ENDOSEBLISTERPAKNINGER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>1.    LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|-------------------------------|

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter  
tolvaptan

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>2.    NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Accord

|                         |
|-------------------------|
| <b>3.    UTLØPSDATO</b> |
|-------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4.    PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                    |
|--------------------|
| <b>5.    ANNET</b> |
|--------------------|

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE  
ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tolvaptan Accord 15 mg tabletter  
tolvaptan

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 15 mg tolvaptan.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett

7x1 tablett  
10x1 tablett  
28x1 tablett  
30x1 tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

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

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Tolvaptan Accord 15 mg

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP<br/>ENDOSEBLISTERPAKNINGER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>1.    LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|-------------------------------|

Tolvaptan Accord 15 mg tabletter  
tolvaptan

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>2.    NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Accord

|                         |
|-------------------------|
| <b>3.    UTLØPSDATO</b> |
|-------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4.    PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                    |
|--------------------|
| <b>5.    ANNET</b> |
|--------------------|

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE  
ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tolvaptan Accord 30 mg tabletter  
tolvaptan

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 30 mg tolvaptan.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett

7x1 tablett  
10x1 tablett  
28x1 tablett  
30x1 tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

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

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Tolvaptan Accord 30 mg

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP<br/>ENDOSEBLISTERPAKNINGER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>1.    LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|-------------------------------|

Tolvaptan Accord 30 mg tabletter  
tolvaptan

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>2.    NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Accord

|                         |
|-------------------------|
| <b>3.    UTLØPSDATO</b> |
|-------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4.    PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                    |
|--------------------|
| <b>5.    ANNET</b> |
|--------------------|

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter**

**Tolvaptan Accord 15 mg tabletter**

**Tolvaptan Accord 30 mg tabletter**

tolvaptan

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Tolvaptan Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tolvaptan Accord
3. Hvordan du bruker Tolvaptan Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tolvaptan Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Tolvaptan Accord er og hva det brukes mot**

Tolvaptan Accord, som inneholder det aktive stoffet tolvaptan, tilhører en gruppe medisiner som kalles vasopressin-antagonister. Vasopressin er et hormon som bidrar til å hindre tap av vann fra kroppen ved å redusere urinproduksjonen. Antagonist betyr at det forhindrer at vasopressin virker på vannansamling i kroppen (vannretensjon). Dette fører til mindre vann i kroppen ved å øke urinproduksjonen, som resulterer i økt nivå eller konsentrasjon av natrium i blodet.

Tolvaptan Accord brukes til å behandle lave serum-natriumnivåer hos voksne. Du er blitt foreskrevet dette legemidlet fordi du har redusert natriumnivå i blodet som en følge av en sykdom som er kalt “syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion” (syndrom for uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon) (SIADH) hvor nyrene holder på for mye vann. Denne sykdommen fører til en uhensiktsmessig produksjon av hormonet vasopressin som har ført til at natriumnivået i blodet er for lavt (hyponatremi). Det kan føre til nedsatt konsentrasjon og hukommelse, eller problemer med å holde balansen.

### **2. Hva du må vite før du bruker Tolvaptan Accord**

#### **Bruk ikke Tolvaptan Accord**

- dersom du er allergisk overfor tolvaptan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller hvis du er allergisk mot benzazepin eller benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin)
- dersom nyrene ikke fungerer (ingen produksjon av urin)
- dersom du har en tilstand som øker saltinnholdet i blodet (“hypernatremi”)
- dersom du har en tilstand som er forbundet med svært lavt blodvolum
- dersom du ikke merker når du er tørst
- dersom du er gravid
- dersom du ammer.

## **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Tolvaptan Accord:

- dersom du ikke kan få nok vann eller får innta begrenset med væske
- dersom du har vanskeligheter med vannlating eller forstørret prostata
- dersom du lider av leversykdom
- dersom du har hatt en allergisk reaksjon til benzazepin, tolvaptan eller andre benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin) eller til noen av de andre ingrediensene i dette legemidlet tidligere (oppført under avsnitt 6)
- dersom du lider av en nyresykdom kalt autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD)
- dersom du har diabetes.

## Drikke nok vann

Tolvaptan Accord fører til vanntap fordi det øker urinproduksjonen. Dette vanntapet kan resultere i bivirkninger som munntørrhet og tørste eller enda alvorligere bivirkninger som nyreproblemer (se punkt 4). Derfor er det viktig at du har tilgang til vann og at du kan drikke nok når du er tørst.

## **Barn og ungdom**

Tolvaptan Accord er ikke eget for barn og ungdom (under 18 år).

## **Andre legemidler og Tolvaptan Accord**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Følgende legemidler kan øke effekten av dette legemidlet:

- ketokonazol (mot soppinfeksjoner)
- makrolidantibiotika
- diltiazem (behandling mot høyt blodtrykk og brystmerter)
- andre produkter som øker saltnivået i blodet eller som inneholder store mengder salt.

Følgende legemidler kan redusere effekten av dette legemidlet:

- barbiturater (brukt til å behandle epilepsi/slag og noen søvnforstyrrelser)
- rifampicin (mot tuberkulose).

Dette legemidlet kan øke effekten av følgende legemidler:

- digoksin (brukt til behandling av uregelmessigheter i hjerteslag og hjertefeil)
- dabigatraneteksilat (brukes som blodfortynnende)
- metformin (brukes til å behandle diabetes)
- sulfasalazin (brukes til å behandle inflammatorisk tarmsykdom eller revmatoid artritt).

Dette legemidlet kan redusere effekten av følgende legemidler:

- desmopressin (brukes til å øke blodets koagulasjonsfaktorer).

Det kan likevel være greit for deg å ta disse legemidlene sammen med Tolvaptan Accord. Din lege vil kunne avgjøre hva som passer best for deg.

## **Inntak av Tolvaptan Accord sammen med mat og drikke**

Tolvaptan Accord skal ikke tas med grapefruktjuice.

## **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

**Bruk ikke** dette legemidlet hvis du er gravid eller hvis du ammer.

Bruk egnet prevensjon ved bruk av dette legemidlet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Tolvaptan Accord har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det kan imidlertid gjøre at du kjenner deg svimmel eller svak av og til, eller du kan besvime i en kort periode.

### **Tolvaptan Accord inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

## **3. Hvordan du bruker Tolvaptan Accord**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Behandling med Tolvaptan Accord vil bli påbegynt på sykehus.
- For behandling av lavt natriumnivå (hyponatremi) vil legen din vil starte med en dose på 15 mg og kan deretter øke til maksimum 60 mg for å oppnå ønsket serumnatriumnivå. For å overvåke effektene av Tolvaptan Accord vil legen din ta regelmessige blodprøver. –For å oppnå ønsket serumnatriumnivå kan legen din i noen tilfeller gi en lavere dose på 7,5 mg.
- Svelg tablettene hel med et glass vann.
- Ta tablettene én gang daglig, helst om morgenen, med eller uten mat.

### **Dersom du tar for mye av Tolvaptan Accord**

Dersom du har tatt flere tabletter enn den foreskrevne dosen, **drikk rikelig med vann og ta straks kontakt med lege eller sykehus**. Husk å ta med deg medisinfopningen så det er tydelig hva du har tatt.

### **Dersom du har glemt å ta Tolvaptan Accord**

Dersom du glemmer å ta medisinen, må du ta dosen så snart du husker det, på samme dag. Dersom du ikke tar tablettene én dag, tar du normal dose neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Tolvaptan Accord**

Hvis du slutter å ta Tolvaptan Accord, kan dette føre til lavt natrium igjen. Derfor bør du bare slutte å ta Tolvaptan Accord hvis du legger merke til bivirkninger som krever øyeblikkelig hjelp (se avsnitt 4) eller hvis legen sier du skal gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Hvis du merker noen av følgende bivirkninger, er det mulig du trenger akutt medisinsk hjelp. Slutt å ta Tolvaptan Accord og ta straks kontakt med lege eller nærmeste sykehus hvis du:**

- finner det vanskelig å urinere
- oppdager hevelse i ansiktet, leppene eller tungen, kløe, generalisert utslett eller sterk hvesing eller åndenød (symptomer på en allergisk reaksjon).

Snakk med lege dersom symptomer som tretthet, tap av matlyst, ubehag til høyre i øvre del av magen, mørk urin eller gulsott (gulfarging av hud eller øyne) forekommer.

## **Andre bivirkninger**

### **Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)**

- kvalme
- tørste
- rask stigning av natriumnivået

### **Vanlige (kan ramme opp til 1 av 10 personer)**

- stort inntak av vann
- vanntap
- høyt nivå av natrium, kalium, kreatinin, urinsyre og blodsukker
- redusert blodsukkernivå
- redusert matlyst
- besvimelse
- hodepine
- svimmelhet
- lavt blodtrykk når du reiser deg
- forstoppelse
- diaré
- munntørrehet
- bloduttredelser i huden
- kløe
- økt trang til å late vannet, eller hyppigere vannlating
- tretthet, generell svakhet
- feber
- generell utilpasshet
- blod i urinen
- økte nivåer av leverenzymmer i blodet
- økte nivåer av kreatinin i blodet.

### **Mindre vanlige (kan ramme opp til 1 av 100 personer)**

- endring i smakssansen
- nyreproblemer

### **Ikke kjent**

Andre bivirkninger har forekommet hos et svært lite antall personer, men deres eksakte frekvens er ukjent.

- allergiske reaksjoner (se ovenfor)
- leverproblemer
- akutt leversvikt
- økning i leverenzymmer

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Tolvaptan Accord**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken og på hver blisterpakning etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Tolvaptan Accord**

- Virkestoff er tolvaptan.  
Hver Tolvaptan Accord 7,5 mg-tablett inneholder 7,5 mg tolvaptan.  
Hver Tolvaptan Accord 15 mg-tablett inneholder 15 mg tolvaptan.  
Hver Tolvaptan Accord 30 mg-tablett inneholder 30 mg tolvaptan.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, maisstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, krysskarmellosenatrium, hydroksypropylcellulose, indigokarmin aluminiumlake (E 132).

### **Hvordan Tolvaptan Accord ser ut og innholdet i pakningen**

Tolvaptan Accord 7,5 mg: Lyseblå til blå, runde, bikonvekse, udrasjerte tabletter, preget med “MT” på den ene siden og “18” på den andre siden, med omtrentlige dimensjoner på 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg: Lyseblå til blå, trekantede, bikonvekse, udrasjerte tabletter, preget med “MT” på den ene siden og “7” på den andre siden, med omtrentlige dimensjoner på 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg: Lyseblå til blå, runde, bikonvekse, udrasjerte tabletter, preget med “MT” på den ene siden og “8” på den andre siden, med omtrentlige dimensjoner på 8,1 mm.

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletter er tilgjengelige som 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tablett i perforerte PVC/alu-endoseblisterpakninger i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

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

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



**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.