

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOLVADİ 15 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tolvaptan 15 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 36,075 mg

Kroskarmelloz sodyum 11,85 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Mavi-mavimsi, yuvarlak, bikonveks tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kalp yetmezliği ve Uygunsuz Antidiüretik Hormonu Sendrom (SIADH) bulunan hastalar da dahil olmak üzere, klinik açıdan anlamlı hipervolemik ve öyvolemik hiponatremi (serum sodyumu <125 mEq/L) veya sıvı kısıtlaması ile rahatsızlığın giderilmesine direnç gösteren semptomatik, daha az belirgin hiponatremi (serum sodyumu 125-134 mEq/L) tedavisinde endikedir.

Sıvı yükü fazla olan ve diğer diüretiklerle (lup diüretikleri gibi) yeterli yanıt alınamayan kalp yetmezliği hastalarında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Hiponatremi:

Hiponatreminin fazla hızlı düzeltilmesi, dizatri, mutizm, disfaji, letarji, afektif değişimler, spastik kuadriparezi, nöbetler, koma ve ölüme neden olan ozmotik demiyelinizasyona yol açabilecek olmasından dolayı, ayrıca terapötik cevabı ölçmek ve değerlendirmek amacıyla, hastalarda ilk defa tedaviye başlanırken ve tedaviye tekrar başlanması durumlarında tedaviye

bir hastanede başlanmalıdır.

TOLVADİ'nin olağan başlangıç dozu, alınan öğünler dikkate alınmaksızın günde bir defa uygulanan 15 mg'dır. En az 24 saatlik aralarla, dozu günde bir defa 30 mg'a ve eğer ihtiyaç duyulursa istenen serum sodyumu seviyesine erişebilmek için maksimum doz olan günde bir defa 60 mg doza artırılır.

Tedavinin ilk 24 saati sırasında sıvı kısıtlaması yapmaktan kaçınılmalıdır. TOLVADİ alan hastalar, susuzluğa cevaben sıvı alımına devam edebilecekleri konusunda bilgilendirilmelidirler.

Kalp yetmezliği:

TOLVADİ diğer diüretiklere (lup veya tiazid diüretikleri, aldosteron antagonistleri gibi) ek olarak kullanılmalıdır. Erişkinlerde başlangıç dozu 15 mg, günde tek doz olarak önerilmektedir. Ancak serum sodyum düzeyi 125 mEq/L altında olanlarda, ani sıvı azalmasının uygun olmadığı kişilerde, yaşlı hastalarda ya da serum sodyum düzeyi 140 mEq/L üzerinde olan hastalarda, hekimler yüksek hipernatremi riskinin bilincinde olmalıdır. Tolvaptan tedavisi hastanede başlanmalı, ilaca ara verip tekrar başlamak gerekirse yine tedavi hastanede başlanmalıdır. Tedavinin ilk gününde serum sodyum düzeyleri sık aralıklarla kontrol edilmelidir. Ancak gece tuvalete kalkma ihtiyacı oluşturmamak için gündüz kullanımı önerilmektedir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Karaciğer hasarı riskini azaltmak için TOLVADİ ile tedavi süresi 30 gün ile sınırlanmalıdır.

Uygulama şekli:

TOLVADİ günün herhangi bir saatinde aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Cinsiyet, ırk, kardiyak veya hepatik fonksiyon açısından dozda bir ayarlama yapılmasına gerek yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Kreatinin klirensi <10 mL/dakika olan hastalarla ilgili klinik çalışma verisi bulunmamaktadır. Tolvaptan serum Na düzeyi üzerine etki gösterdiği için böbrek fonksiyonlarının çok düşük olduğu hastalarda muhtemelen etki göstermeyecektir. Anürik olan hastalarda yarar sağlaması beklenemez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta düzeyde karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez (Child-Pugh A ve B). Ciddi karaciğer yetmezliğindeki hastalarda (Child-Pugh C) kullanımla ilgili veri yoktur. Bu hastalarda dozlamada çok dikkatli olunmalı, elektrolit ve sıvı hacmi izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Tolvaptanın pediyatrik popülasyondaki (18 yaş altı) güvenlilik ve etkililiği ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çocuklarda kullanımı tavsiye edilmez.

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda tolvaptan ile tedavi edilen hiponatremili gönüllülerin toplamının %42'si 65 ve üstü yaşlarda, %19'u ise 75 ve üstü yaşlardadır. Bu gönüllüler ve daha genç gönüllüler arasında güvenlilik veya etkililik açısından genel bir farklılığa rastlanmamıştır ve rapor edilen diğer klinik deneyimlerde, yaşlı ve genç hastalar arasında tedaviye cevap açısından fark belirlenmemiştir, ancak yine de, bazı yaşlı hastalarda görülen daha yüksek sensitivite göz ardı edilemez. Yaş artışının tolvaptan plazma konsantrasyonları üzerinde bir etkisi yoktur.

Kalp yetmezliği olan yaşlı hastalar, hipernatremi için riskli popülasyon olduklarından tolvaptan tedavisinde dikkatli olunmalı ve dikkatle izlenmelidirler.

Konjestif Kalp Yetmezliği:

Hiponatremi:

Kalp yetmezliği tolvaptan biyoyararlanımını artırmakta ve tolvaptan dağılım hacmini azaltmaktadır. Bu değişiklikler hiponatremi tedavisinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

TOLVADİ, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye ya da Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye veya benzazepin veya benzazepin türevlerine (bkz. Bölüm 4.4) karşı aşırı hassasiyeti olanlarda,
- Anürik hastalarda
- Vücut sıvı hacmi düşük olanlar
- Hipovolemik hiponatremi
- Hipernatremik hastalarda
- Susama hissi yeterli olmayan veya susuzluğa uygun yanıt veremeyenlerde
- Gebelerde (bkz. Bölüm 4.6)
- Emzirenlerde (bkz. Bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Serum sodyumunun çok hızlı düzeltilmesi ihtiyacı

Tolvaptan serum sodyumunun çok hızlı düzeltilmesi ihtiyacı durumunda çalışılmamıştır. Bu durumdaki hastalarda başka tedaviler düşünülmelidir.

Suya ulaşım

Tolvaptan, susama, ağız kuruluğu ve dehidratasyon gibi su kaybı ile ilgili durumlarda istenmeyen etkilere yol açabilir. Bu nedenle tolvaptan kullanacak hastalar suya ulaşabilecek ve yeterli suyu alabilecek durumda olmalıdırlar. Eğer sıvı kısıtlaması uygulanacak bir hastaya

tolvaptan başlanacaksa bu hasta daha yakından izlenmeli ve dehidrate duruma gelmemesi sağlanmalıdır.

Dehidratasyon

Tolvaptan alan hastalarda sıvı hacimleri izlenmelidir çünkü ciddi dehidratasyon oluşabilir. Bu da böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir. Eğer dehidratasyon belirgin hale gelirse tolvaptan dozunun azaltılması ya da kesilmesi, sıvı alımının artırılması gibi gerekli önlemler alınmalıdır.

İdrar çıkışını engelleyen durumlar

İdrar çıkışı mutlaka sağlanmalıdır. Prostat hipertrofisi veya işemenin bozulması gibi idrar çıkışında kısmi daralma durumlarında akut birikim riski yükselmektedir.

Sıvı ve elektrolit dengesi

Tüm hastalarda ve özellikle karaciğer ve böbrek bozukluğu olanlarda sıvı ve elektrolit seviyeleri takip edilmelidir. Tolvaptan uygulaması serum sodyum (≥ 12 mmol/L 24 saat) seviyelerinde ani artışlara neden olabilir. Bu nedenle tüm hastalarda tedavi başladıktan en geç 4-6 saat içinde serum sodyumu takibine başlanılmalıdır. Tedavinin ilk 1-2 günü süresince ve tolvaptan dozu stabilize edilinceye kadar, serum sodyum ve sıvı hacmi en az her 6 saatte bir kontrol edilmelidir.

Serum sodyumunun hızlı düzeltilmesi

Başlangıç serum sodyum düzeyi düşük olan hastalar hızlı sodyum düzeltilmesi riskini daha fazla taşıyor olabilirler.

Hiponatreminin aşırı hızlı düzelmesi (≥ 12 mmol/L/24 saatte artış) dizatri, mutizm, disfaji, letarji, afektif değişimler, spastik kuadriparezi, nöbetler, koma ve ölümle sonuçlanabilen ozmotik demiyelinizasyona, neden olabilir. Bu nedenle tedavinin başlamasıyla birlikte serum sodyum düzeyi ve vücut sıvı durumu yakından takip edilmelidir.

Hiponatreminin hızlı düzeltilmesi riskini azaltmak için serum sodyum düzeyindeki artış 24 saatte 10-12 mmol/L'yi ve 48 saatte ise 18 mmol/L'yi aşmamalıdır. Bu nedenle tedavinin erken fazında daha dikkatli limitler uygulanmalıdır.

Eğer sodyum düzeltilmesi ilk 6 saatte 6 mmol/L'den ya da ilk 6-12 saatte 8 mmol/L'den daha hızlı oluyorsa serum sodyumunun hızlı düzelmesi riski düşünülmelidir. Bu hastaların serum sodyum düzeylerinin daha yakından takip edilmesi ve hipotonik sıvı verilmesi tavsiye edilmektedir. Serum sodyum düzeyindeki yükselmenin 24 saatte 12 mmol/L'den, 48 saatte 18 mmol/L'den daha fazla olduğu durumda hipotonik sıvı verilmesinden sonra tolvaptan tedavisine ara verilmeli ya da devam edilmemelidir.

Hipoksi, alkolizm ya da malnutrisyon gibi demiyelinizasyon açısından yüksek risk oluşturan durumlarda serum sodyumunun yükseltilmesi için hedeflerin daha düşük konması ve bu

hastaların daha dikkatli izlenmesi önerilmektedir.

Tolvaptan tedavisine başlamadan önce serum sodyumunu yükselten diğer hiponatremi tedavileri veya ilaçları alan hastalar daha dikkatli takip edilmelidir. Bu hastalar tedavinin ilk 1-2 günlük bölümünde olası arttırıcı etkileri nedeniyle hızlı sodyum yükselmesi açısından daha risklidirler.

Başlangıç tedavisinde veya düşük serum sodyum konsantrasyonuna sahip hastalarda TOLVADİ ile serum sodyumunu yükselten diğer hiponatremi tedavi ve ilaçlarının birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Hipernatremi

Özellikle hiponatremisi olmayan kalp yetmezliği hastalarında tolvaptanla oluşacak güçlü bir akuarez (serbest su atılımı), nörolojik semptomlarla birlikte görülen hipernatremiye yol açabilir. Tedaviye başlandığında sıvı durumu ve serum sodyum düzeyleri yakından izlenmelidir. Eğer serum sodyum düzeyleri normal sınırları aşarsa tolvaptan dozu ayarlanmalı, serum sodyum düzeyleri dikkatlice izlenmeli ve gerekli ölçümler yapılmalıdır.

Diabetes Mellitus

Glukoz düzeyi yükselmiş (300 mg/dL üzeri) diyabetik hastalar psödohiponatremi geliştirebilirler. Tolvaptan tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında bu durumun bulunmadığı kesinleştirilmelidir.

Tolvaptan hiperglisemiye yol açabilir. Bu nedenle diyabetik hastalar tolvaptan tedavisi alırken dikkatli olmalıdır. İyi kontrol edilmeyen tip 2 diyabete neden olabilir.

İdiyosinkratik Karaciğer Toksisitesi

Başka bir olası endikasyonu (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı) araştıran klinik çalışmalarda onaylı endikasyona göre yüksek doz ve uzun süreli kullanım sonunda ilaca bağlı karaciğer hasarı gözlenmiştir.

Tolvaptan ile otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında pazarlama sonrası deneyimlere bakıldığında nakil gerektiren karaciğer hasarı raporlanmıştır.

Bu klinik çalışmalarda tolvaptan kullanan 3 hastada klinik olarak anlamlı, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde (normal sınırın 3 katından daha fazla) ve serum total bilirubin düzeyinde (normal sınırın 2 katından daha fazla) yükselmeler gözlenmiştir. Ek olarak tolvaptan kullanan hastalarda plasebo kullananlarla karşılaştırıldığında ALT yükselmesi daha fazla gözlenmiştir [%4,4 (42/958)]'e karşılık [%1 (5/484)]. Serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde (normal sınırın 3 katından daha fazla) yükselme tolvaptan kullanan hastaların %3,1'inde (30/958) görülürken plasebo kullanan hastalarda bu oran %0,8 (4/484) olmuştur.

Karaciğer enzimlerindeki yükselmelerin büyük bir kısmı tedavinin ilk 18 aylık kısmında gözlenmiştir. Tolvaptanın kesilmesinden sonra enzim düzeyleri kademeli olarak düşmüştür. Bu bulgular tolvaptanın geri dönüşümsüz ve ölümcül karaciğer hasarına neden olma potansiyeli taşıdığını gösterebilir.

SIADH'ye bağlı hiponatremi için yapılan ruhsat sonrası güvenlik çalışmalarında çok fazla karaciğer bozuklukluğu ve transaminaz düzeylerinde artış vakaları gözlenmiştir.

Ciddi karaciğer fonksiyon bozuklukları TOLVADİ tedavisinin erken aşamalarında meydana gelebildiği için kalp yetmezliği tedavisinde, karaciğer fonksiyon testleri TOLVADİ tedavisine başlamadan önce veya en azından tedavinin ilk 2 haftası boyunca sık sık yapılmalıdır. Daha sonra, sürekli bir tedavi gerekli olduğu değerlendirilirse, karaciğer fonksiyon testleri uygun aralıklarla yapılmalıdır.

Halsizlik, anoreksiya, sağ üst abdominal bölgede rahatsızlık hissi, koyu renkli idrar veya sarılık gibi karaciğer hasarını gösteren semptomları olan hastalarda derhal karaciğer enzimlerine bakılmalıdır. Eğer karaciğer hasarından şüphe duyuluyorsa tolvaptan derhal kesilmeli, uygun tedavi başlanmalı, olası neden araştırılmalıdır. Oluşan karaciğer hasarının kesinlikle tolvaptana bağlı olmadığı anlaşıncaya kadar tekrar tolvaptan kullanmaya başlamayın.

Anafilaksi

Pazarlama sonrası deneyimler tolvaptan ile anafilaksin (anafilaktik şok ve yaygın döküntü) çok nadir görüldüğünü göstermektedir. Hastalar tedavi sırasında dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Benzazepin veya benzazepin türevlerine (örneğin; benazepril, konivaptan, fenoldopam mesilat veya mirtazapin) karşı aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalar, tolvaptana karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu riski altında olabilirler (bkz. Bölüm 4.3).

Eğer herhangi bir anafilaktik reaksiyon veya ciddi alerjik reaksiyon oluşursa tolvaptan tedavisi hemen sonlandırılmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır. Aşırı hassasiyet kontrendike bir durum olduğundan, bir anafilaktik reaksiyon ya da başka ciddi alerjik reaksiyonlar sonrasında tedavi asla yeniden başlatılmamalıdır.

Laktoz

TOLVADİ laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hiponatremi tedavisinde kullanılan diğer tedaviler ve serum sodyum konsantrasyonunu yükselten medikal tedaviler ile birlikte kullanım

Tolvaptanın hipertonik sodyum klorid solüsyonları veya oral sodyum preparatları gibi hiponatremi tedavileri ve serum sodyum konsantrasyonunu yükselten ilaçlarla birlikte kullanıldığı kontrollü klinik çalışma deneyimi bulunmamaktadır. Efervesan analjezik preparatlar gibi yüksek miktarda sodyum içeren ilaçlar ve dispepsi tedavisinde kullanılan belli miktarda sodyum içeren preparatlar serum sodyum düzeyini yükseltebilirler. TOLVADİ'nin hiponatremi tedavisinde kullanılan diğer tedaviler ve serum sodyum konsantrasyonunu yükselten medikal tedaviler ile birlikte kullanımı başlangıç tedavisinde ve düşük seviyede serum sodyum konsantrasyonuna sahip hastalarda ozmotik demiyelinizasyonda sodyumun hızlı yükseltilmesi riskini artırdıkları için önerilmemektedirler (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer tıbbi ürünlerin tolvaptan farmakokinetiği üzerine etkileri

CYP3A4 İnhibitörleri

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri uygulamasından sonra tolvaptan plazma konsantrasyonu eğri altı alanı (EAA) 5,4 kata kadar artmaktadır. Tolvaptan ile birlikte güçlü CYP3A4 inhibitörlerini (ketokonazol, makrolid antibiyotikler, diltiazem) kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Greyfurt suyu

Tolvaptanın greyfurt suyu ile birlikte kullanımı tolvaptan maruziyetini 1,8 kat artırmaktadır. Tolvaptan alan hastalar greyfurt suyu tüketmekten kaçınmalıdır.

Ketokonazol

Bir etkileşim çalışmasında güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazol ile birlikte kullanım tolvaptan metabolizmasını güçlü bir şekilde inhibe etmiş, tolvaptan maruziyetinde 5,4 kat artışla sonuçlanmıştır (EAA ile belirlenmiştir).

CYP3A4 İndükleyicileri

CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte verildiğinde tolvaptanın plazma konsantrasyonu %87'ye (EAA) kadar düşmektedir. Tolvaptanı CYP3A4 indükleyicileri (rifampisin, barbitüratlar) ile birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Tolvaptanın Diğer Ürünlerin Farmakokinetik Özellikleri Üzerindeki Etkisi

CYP3A4 Substratları

Bir CYP3A4 substratı olan tolvaptan sağlıklı bireylerde diğer bazı CYP3A4 substratlarının (varfarin veya amiodaron) plazma konsantrasyonlarını değiştirmemektedir. Tolvaptan lovastatinin plazma konsantrasyonunu 1,3-1,5 kat arttırmıştır. Her ne kadar bu artışın klinik olarak bir anlamı olmasa da tolvaptanın CYP3A4 substratlarına maruz kalımı arttırabileceğini göstermektedir.

Transporter substratlar

P-glikoprotein substratlar

In-vitro çalışmalar, tolvaptanın bir P-glikoprotein (P-gp) substratı ve kompetitif inhibitörü olduğunu göstermiştir. Günde bir kez 60 mg'lık çoklu doz tolvaptan ile birlikte kullanımında kararlı durum digoksin konsantrasyonları (maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) 1,3 kat ve plazma eğri altındaki alanı (EAA) 1,2 kat artmıştır. Bundan dolayı, digoksin veya diğer dar terapötik P-gp substratları (örneğin dabigatran) kullanan hastalar tolvaptan ilacıyla tedavi edildiklerinde dikkatli bir şekilde tedavi edilmeli ve aşırı etkiler açısından değerlendirilmelidir.

OATP1B1/OAT3/BCRP ve OCT1

In-vitro çalışmalar, tolvaptan veya onun oksobütirik metabolitinin OATP1B1, OAT3, BCRP ve OCT1 transporterleri inhibe etme potansiyeli olabileceğini göstermiştir. Tolvaptan (90 mg) ile rosuvastatinin (5 mg) birlikte kullanımıyla, BCRP substratı, rosuvastatin C_{maks} değeri %54 ve EAA değeri %69 artmıştır. Eğer BCRP substratları (örneğin sülfasalazin) tolvaptan ile birlikte kullanılırsa, hastalar dikkatlice takip edilmeli ve bu ilaçların aşırı etkileri açısından değerlendirilmelidir.

Diüretikler

Tolvaptanın lup diüretikleri ve tiyazid grubu diüretiklerle birlikte kullanımının birbirlerinin etkisini artırması ya da toplamı kadar etki göstermesi gibi bir özellik gözlenmese de her bir ilaç grubu ciddi dehidratasyon potansiyeli taşımaktadır ki bu durum böbrek fonksiyonlarının bozulması riski oluşturur. Eğer dehidratasyon veya böbrek fonksiyon bozukluğu belirgin hale gelirse tolvaptan ve/veya diüretiklerin kesilmesi ya da dozlarının azaltılması, sıvı alımının artırılması, böbrek yetmezliği veya dehidratasyona neden olabilecek diğer olası nedenleri araştırmak gibi uygun aksiyonlar alınmalıdır.

Vasopresin analogları ile birlikte kullanım

Böbreklerde oluşturduğu serbest su atma etkisine ek olarak tolvaptan, endotel hücrelerinde koagülasyon faktörlerinin (von Willebrand faktörü) salıverilmesine dahil olan damar vasopresin V_2 reseptörlerini bloke etme kapasitesi de taşımaktadır. Bu nedenle desmopresin gibi kanamayı önlemek ya da kontrol etmek için kullanılan vasopresin analoglarının etkileri tolvaptan ile birlikte verildiğinde azalabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tolvaaptan kullandıkları dönemde etkili doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda tolvaaptanın kullanımına ilişkin yapılan uygun ve iyi-kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvan çalışmaları toksisite olduğunu göstermektedir. İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

TOLVADİ'nin gebelerde kullanımı kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Tolvaaptanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan farmakodinamik ve toksikolojik çalışma verileri tolvaaptanın süte geçtiğini göstermektedir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. TOLVADİ'nin emziren annelerde kullanımı kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlarda yapılan iki fertilite çalışması parental gelişim üzerine etkiler olabileceğini göstermiştir (azalmış besin tüketimi ve vücut ağırlığı artışında azalma, salya artışı) fakat tolvaaptan erkek sıçanlarda üremeyi etkilememiş, fetüs üzerine bir etki gözlemlenmemiştir. Dişilerde her iki çalışmada da üreme hormonlarının anormal salgılanmasına yol açmıştır. Dişilerde (100 mg/kg/gün) üreme fonksiyonu üzerine etki için gözlenmeyen advers etki seviyesi (NOAEL), EAA'ya göre, insanlarda 60 mg'lık doz seviyesinin yaklaşık 6,7 katı olmuştur.

100, 300 ve 1000 mg/kg/gün oral tolvaaptan dozlarının gebe tavşanlara organogenez sırasında uygulanması, tüm dozlarda, maternal vücut ağırlığı artışında ve gıda tüketiminde azalmalarla ve orta- ve yüksek-seviye dozlarda düşüklerle bağlantılandırıldı. 1000 mg/kg/gün dozunda (Maksimum önerilen tolvaaptan insan dozunun 324 katı), embriyo-fetal ölüm, fetal mikrofalmi, göz kapaklarının kapanmaması, damak yarığı, brakimeli ve skeletal malformasyon insidanslarında artış gözlemlendi. Hamile kadınlarda tolvaaptan kullanımına ilişkin yapılan uygun ve iyi-kontrollü bir çalışma yoktur. Tolvaaptan, hamilelik sırasında, sadece sağlayacağı potansiyel yarar, fetüse yönelik taşıdığı potansiyel riski haklı çıkaracak düzeydeyse kullanılmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar tolvaaptanın fertilite üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir. İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TOLVADİ'nin araç veya makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya yok sayılacak kadar azdır. Bununla birlikte, araç veya makine kullanırken, zaman zaman baş dönmesi, asteni veya

senkop meydana gelebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profili özeti

Hiponatremik hastalarda raporlanan istenmeyen etkiler;

Tolvaptanın hiponatremik hastalardaki istenmeyen etki profili tolvaptan ile tedavi edilen 3294 hastalık klinik çalışma verilerine dayanmaktadır ve etkin maddenin farmakolojisiyle uyumludur.

Farmakodinamik olarak öngörülebilir ve en sık raporlanan istenmeyen etkiler susama, ağız kuruluğu, pollaküri sırasıyla %18, %9 ve %6 oranlarında gözlenmiştir.

Advers Reaksiyon Tablosu

İstenmeyen etkilerin sıklığı çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklindedir. Sıklık belirtilen her grupta istenmeyen etkiler en ciddi olanı ile başlayıp azalarak devam etmektedir.

Pazarlama sonrası raporlanan istenmeyen etkilerin sıklığı spontan raporlama ile gerçekleştiği için mümkün olamamaktadır. Bu nedenle pazarlama sonrası raporlanan istenmeyen etkilerin sıklığı “bilinmiyor” olarak sınıflanmaktadır.

	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktik şok Yaygın döküntü
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Polidipsi Dehidratasyon Hiperkalemi Hiperglisemi İştahsızlık Hipernatremi* Hipoglisemi* Hiperürisemi*		
Sinir sistemi hastalıkları		Baygınlık* Baş dönmesi* Baş ağrısı*	Disguzi	
Vasküler hastalıklar		Ortostatik hipotansiyon		

Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Kabızlık Ağız kuruluğu Diyare*		
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Ekimoz Pirürit	Kurdeşen (kaşıntılı döküntü)*	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Pollaküri Poliüri	Böbrek yetmezliği	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Susama	Asteni Ateş Kırgınlık*		
Hepato-bilier hastalıklar				Karaciğer bozukluğu** Akut karaciğer yetersizliği***
Araştırmalar		Kan kreatinin düzeyinde artış Alanin aminotransferaz artışı* Aspartat aminotransferaz artışı* Kanda üre varlığı*	Bilirubin artışı (bkz. Bölüm 4.4)*	Transaminaz düzeylerinde artış**
Cerrahi ve tıbbi prosedürler	Hızlı hiponatremi düzelmesi Bazen nörolojik semptomlara yol açılması			

*Diğer endikasyonların araştırılması kapsamındaki klinik çalışmalar sırasında gözlenen istenmeyen etkilerdir.

** SIADH'ye bağlı hiponatremi için yapılan ruhsat sonrası güvenlik çalışmalarında gözlenen etkiler.

*** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında pazarlama sonrası gözlenen etkiler. Karaciğer transplantasyonu gereklidir.

Kardiyak ödemli hastalarda raporlanan istenmeyen etkiler:

Kardiyak ödemli hastalarda yapılan klinik çalışmalarda istenmeyen etkiler raporlanmıştır (hasta sayısı: 213). Aşağıda verilen advers etkiler, tolaptan kullanan hastaların ≥ 2 'sinin raporlandığı etkilerdir.

	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları		Baş dönmesi Baş ağrısı		
Gastrointestinal hastalıklar	Kabızlık	Diye		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Pollaküri		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Susama	Halsizlik		
Araştırmalar	Kan kreatinin düzeyinde artış Kan üre düzeyinde artış Kan ürik asit düzeyinde artış	Kan glukoz düzeyinde artış Kan potasyum düzeyinde artış Kan basıncında düşme Kanda üre varlığı		

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

Hiponatreminin hızlı düzeltilmesi

Yüksek oranda tümörlü hastaların dahil edildiği (özellikle küçük hücreli akciğer kanseri) SIADH'ye bağlı hiponatremi için yapılan ruhsat sonrası tolaptan güvenlilik çalışmalarında, serum sodyumu düşük hastalar ile diüretikler ve/veya sodyum klorid solüsyonlarını birlikte kullanan hastalarda hiponatreminin hızlı düzelmesi oranı klinik çalışmalara göre çok daha yüksek gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, 5 gün boyunca günde bir defa 300 mg'a kadar olan çoklu-dozlar ve 480 mg'a kadar olan tek oral dozlar iyi tolere edildi. Tolaptan entoksikasyonuna yönelik spesifik bir antidot yoktur. Bir akut doz aşımının belirti ve semptomları, aşırı farmakolojik etkinin belirti ve semptomlarının bir göstergesi olabilir: Serum sodyum konsantrasyonunda bir artış, poliüri, susuzluk ve dehidratasyon / hipovolemi (bol ve uzun-süreli akuarez).

Sıçanlarda ve köpeklerde tolvaptanın oral LD₅₀ değeri >2000 mg/kg'dır. 2000 mg/kg tek oral dozlarından (maksimum uygun doz) sonra sıçanlarda ve köpeklerde hiçbir mortalite gözlemlenmedi. 2000 mg/kg tek oral doz farelerde letaldi ve etkilenmiş farelerdeki toksisite semptomları arasında, lokomotor aktivitesi, sendeleyerek yürüme, tremor ve hipotermi bulunmaktaydı.

Aşırı dozdan şüphelenilen hastalarda yaşam belirtilerinin, elektrolit konsantrasyonlarının, EKG ve sıvı durumunun değerlendirilmesi tavsiye edilir. Akürez sonlanana kadar, uygun su ve/veya elektrolit verilmelidir. İnsan plazma proteinine yönelik yüksek bağlanma afinitesinden (>%98) dolayı, diyaliz tolvaptanı vücuttan atma konusunda etkin olmayabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer diüretikler, vazopresin antagonistleri

ATC kodu: C03XA01

Etki mekanizması

Tolvaptan, spesifik olarak nefronun distal kısımlarında bulunan V2 reseptörlerindeki arginin vazopresin (AVP) bağlanmasını bloke eden bir vazopresin antagonistidir. Tolvaptan, insan V2-reseptörleri için doğal AVP'e göre 1,8 kat daha fazla afinite göstermiştir.

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, 7,5-120 mg arası dozlarda tolvaptanın oral uygulanması 2 saat içinde idrar çıkışında belirgin bir artışa neden olmaktadır. 7,5-60 mg arası tek doz oral uygulanmasını takiben dozdan bağımsız olarak 24 saatte idrar çıkışları 3 ila 9 litre arasındadır. Tüm dozlar için idrar çıkışı 24 saat sonunda başlangıç düzeyine dönmektedir. 60 mg ila 480 mg'lık tekli dozlarda, dozdan bağımsız olarak, 0-12 saatte ortalama 7 litre idrar çıkarılmaktadır. Belirgin olarak yüksek doz uygulanması, tolvaptan aktif konsantrasyonlarının daha uzun süre kalmasından dolayı atılım miktarına etki etmeden daha sürdürülebilir yanıtı yol açmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Hiponatremi

Çift kör, plasebo kontrollü, 2 pivot klinik çalışmada, serum sodyum düzeyleri 135 mEq/L altında olan ve altta yatan farklı hastalıklara (kalp yetmezliği, siroz, uygunsuz ADH salınımı ve diğerleri) bağlı olarak övolemik veya hipervolemik hiponatremi gelişmiş 424 hasta, 30 gün boyunca tolvaptan (n=216) ya da plasebo (n=208) ile 15 mg/gün başlangıç dozunda tedavi edilmiştir. Doz hastanın cevabına göre 3 günlük titrasyon şemasına göre 30 ve 60 mg'a yükseltilebilmiştir. Başlangıç ortalama serum sodyum düzeyi 129 mEq/L (114 mEq/L -136 mEq/L) olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmaların birincil bitim noktası başlangıca göre 4. ve 30. günlerde serum sodyum düzeyindeki değişim için ortalama eğri altındaki alanda yer almaktadır (EAA). Tolvaptan her iki çalışmada da plaseboya göre tüm periyotlarda daha üstün bulunmuştur (p<0,0001). Bu etki,

şiddetli (serum sodyum<130 mEq/L) veya orta (serum sodyum=130 mEq/L-<135 mEq/L) düzeyde hiponatremisi olanlarda ve altta yatan hastalıktan (kalp yetmezliği, siroz ve uygunsuz ADH salınımı) bağımsız bir şekilde tüm hastalarda gözlenmiştir. Tedaviyi bıraktıktan 7 gün sonra serum sodyum düzeyleri plasebo ile tedavi edilen hastaların düzeylerine gerilemiştir.

Üç günlük tedaviyi takiben iki çalışmanın havuzlanmış analizleri tolvaptan ile tedavi edilen 5 kat daha fazla hastanın plasebo kullananlara göre serum sodyum düzeyleri normal düzeylere ulaşmıştır (%49'a karşılık %11). Bu etki 30. günde de sürmüştür, serum sodyum düzeyleri normal düzeylere ulaşan hasta oranı (%60'a karşılık %27) tolvaptan grubunda halen daha fazla gözlenmiştir. Bu etki altta yatan hastalık grubundan bağımsız oluşmuştur. Hastanın kendi sağlık durumunu değerlendirdiği SF-12 Sağlık Araştırmasının mental skorları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tolvaptan lehinedir ve tolvaptan kullanan hastalar, plasebo kullananlara göre klinik iyileşme göstermişlerdir.

Tolvaptanın uzun dönem etkililik ve güvenliliği 106 haftaya kadar süren klinik çalışma ile değerlendirilmiştir. Bu açık etiketli, uzatma çalışmasına her iki pivot çalışmadan birine katılmış ve tamamlamış, herhangi bir alt hastalık grubundan olan ve daha önceki çalışmada hangi grupta olduğuna bakılmaksızın, 111 hasta dahil edilmiştir. Serum sodyum düzeylerinde düzelme ilk günden itibaren gözlenmiştir ve çalışma boyunca sürmüştür. Tedavi sonlandırıldığında serum sodyum konsantrasyonları standart tedavi uygulanmasına rağmen başlangıç düzeylerine gerilemiştir.

Kalp yetmezliği

Sıvı yükü fazla olan kalp yetmezliği hastalarında geleneksel diüretik tedavisinin üzerine eklenen 15 mg tolvaptanın 7 gün süreli kullanımının etkililiği çift-kör faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Birincil bitim noktası olan vücut ağırlığındaki değişim tolvaptan grubunda $-1,54 \pm 1,61$ kg, kontrol grubunda ise $-0,45 \pm 0,93$ kg olmuş, tolvaptan kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde vücut ağırlığını düşürmüştür ($p<0,0001$).

Tolvaptan ile anlamlı kilo azalması tedavinin 1. gününden itibaren gözlenmiştir ve 7. güne kadar da azalma devam etmiştir. Juguler venöz genişleme, hepatomegali, alt ekstremitte ödemi gibi diğer kardiyak ödem belirti ve bulgularında da tedavinin sonunda iyileşmeler gözlenmiştir.

Diğer hasta gruplarındaki klinik veriler

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) kötüleşen kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan, volüm yüklenmesi belirti ve bulguları olan hastalarda gerçekleştirilen çift kör, kontrollü, uzun dönem sonucu olan, bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 2072'si 30 mg tolvaptanla birlikte standart tedavi alırken, 2061 hasta standart tedavi ile birlikte plasebo kullanmışlardır. Çalışmanın birincil amacı tolvaptan ve standart tedavinin, plasebo ve standart tedaviye göre tüm nedenlere bağlı ölümlere, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma zamanına olan etkisini değerlendirmedir. Tolvaptan tedavisinin sağkalım veya tüm sonlanım noktalarının birlikte değerlendirilmesinde anlamlılığa ulaşan olumlu ya da olumsuz

bir etkisi gözlenmemiştir, klinik olarak yarar sağlayacağına dair yeterli kanıt oluşmamıştır.

Avrupa Medikal Ajansı (EMA) dilusyonel hiponatremili bazı pediyatrik hasta gruplarında tolvaptan ile yapılacak çalışma sonuçlarının sunulmasını zorunlu tutmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben tolvaptan hızlı bir şekilde emilir ve 2 saat sonunda tepe plazma konsantrasyonuna ulaşır. Tolvaptanın mutlak biyoyararlanımı %56'dır. 60 mg'lık doz, yüksek yağlı yiyecekler ile birlikte alındığında EAA'da ve idrar çıkışında değişiklik olmadan tepe konsantrasyonu 1,4 kat artmıştır. 300 mg'dan yüksek dozlar oral yoldan, günde tek doz olarak verildiğinde muhtemelen emilimin doyması nedeniyle tepe plazma konsantrasyonları plato çizmektedir.

Dağılım:

Tolvaptan plazma proteinlerine geri dönüşümlü olarak %98 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Tolvaptan yaygın bir şekilde karaciğerde metabolize edilir.

In vitro çalışmalar, tolvaptan veya oksobütirik metabolitinin OATP1B1, OAT3, BCRP ve OCT1 taşıyıcılarını inhibe etme potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir. Sağlıklı gönüllülere yüksek oksobütirik asit metaboliti (OATP1B1 ve OAT3 inhibitörü) olan rosuvastatin (OATP1B1 substratı) veya furosemidin (OAT3 substratı) uygulanması, rosuvastatin veya furosemidin farmakokinetiğini anlamlı şekilde değiştirmemiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Eliminasyon:

Terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 8 saattir ve tolvaptan kararlı durum konsantrasyonları ilk doz uygulamasından sonra gözlemlenir.

Radyoaktif etiketleme ile yapılan çalışmalar radyoaktivitenin %40 oranında idrarda, %59 oranında ise feçeste olduğunu göstermiştir ki bunun %32'si değişmeden atılan tolvaptana bağlıdır. Plazmada bulunan tolvaptan sadece %3'lük bölümü oluşturmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tolvaptan 7,5 mg'dan 60 mg'a kadarlık dozlarda doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş: Tolvaptanın eliminasyonu yaşla birlikte belirgin değişiklik göstermemektedir.

Karaciğer yetmezliği: Hafif-orta düzeydeki karaciğer fonksiyon bozukluğunun (Child-Pugh

sınıf A ve B) tolaptan farmakokinetiği üzerine olan etkisi, farklı nedenlere bağı karaciğer hastalığı bulunan 87 hastada araştırılmıştır. 5 mg-60 mg doz aralığında eliminasyonda anlamlı bir değışiklik gözlenmemiştir. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda (Child-Pugh sınıf C) çok sınırlı bilgi bulunmaktadır.

Hepatik ödemi olanlarda yapılan farmakokinetik analizler, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar (Child-Pugh sınıf C) ve hafif-orta düzeydeki karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh sınıf A ve B) olanlarda tolaptanın EAA'sı (eğri altındaki alan) sağlıklı kişilere göre 3,1 kat ve 2,3 kat daha fazla olmuştur.

Böbrek yetmezliği: Kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan analizlerde, hafif (kreatinin klirensi 50-80 mL/dak) veya orta (kreatinin klirensi 20-50 mL/dak) düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu olanlardaki tolaptan konsantrasyonu normal böbrek fonksiyonu olan hastalardakinden (kreatinin klirensi 80-150 mL/dak) anlamlı farklılık göstermemiştir. Kreatinin klirensi 10 mL/dak altında olan hastalarda tolaptanın etkililik ve güvenliliği bilinmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite veya karsinojenik potansiyelini değerlendiren klinik öncesi verileri insanlar için özel bir zarar verici etkisinin olmadığını göstermektedir. Tavşanlarda 1000 mg/kg/gün uygulanması (EAA'ya göre insanlarda 60 mg dozda 3,9 kat) teratojenik etki oluşturmıştır. Tavşanlarda 300 mg/kg/gün uygulanması (insanlarda 60 mg dozda yaklaşık 1,9 kat) teratojenik etki oluşturmamıştır.

Sıçanlarda perinatal ve postnatal 1000 mg/kg/gün uygulanması ossifikasyonda gecikme ve kilo alımında azalma oluşturmıştır.

Sıçanlarla yapılan iki adet fertilite çalışması, ilacın parenteral jenerasyon üzerindeki etkilerini (besin tüketimi ve kilo almada azalma, salivasyon (tükürük salgılama)) göstermiştir, ancak tolaptan erkeklerde üreme performansını etkilememiştir ve fetüs üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Her iki çalışmada da, dişilerde anormal östro döngüleri gözlemlenmiştir.

Dişilerde (100 mg/kg/gün) üreme fonksiyonu üzerine etki için gözlenmeyen advers etki seviyesi (NOAEL), EAA'ya göre, insanlarda 60 mg'lık doz seviyesinin yaklaşık 6,7 katı olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz

Mısır nişastası

Kroskarmelloz sodyum

Indigo karmin alüminyum lak

Kolloidal susuz silika
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ı ışık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliğı ve içeriğı

Ürünümüz için primer ambalaj malzemesi olarak şeffaf PVC-ACLAR ve alüminyum folyodan oluşan blister kullanılmaktadır. Blisterler karton kutular içerisine paketlenir. Bir kutu içerisinde 10 veya 30 adet tablet içeren blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğ er özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliğı’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliğı’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç Sanayii ve Ticaret A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2025/611

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.12.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ