

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SAMSCA 15 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Tolvaptan 15 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 36.913 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Bir tarafında "OTSUKA" ve "15" baskılı, mavi, üçgen tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Kalp yetmezliği, siroz ve Uygunsuz Antidiüretik Hormonu Sendrom (SIADH) bulunan hastalar da dahil olmak üzere, klinik açıdan anlamlı hipervolemik ve övolemik hiponatremi (serum sodyumunun < 125 mEq/L seviyesinde olması ya da sıvı kısıtlaması yöntemiyle rahatsızlığın giderilmesine karşı direnç göstermiş ve semptomatik olan daha az belirgin hiponatreminin bulunması hali) tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Hiponatreminin fazla hızlı düzeltilmesi, dizartri, 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.

SAMSCA 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. Tedavi başlangıcı ve titrasyonu esnasında, serum elektrolitleri ve hacimdeki değişimleri sık sık izlenmeli, tedavinin ilk 24 saati sırasında sıvı kısıtlaması yapmaktan kaçınılmalıdır. SAMSCA alan hastalar, susuzluğa cevaben sıvı alımına devam edebilecekleri konusunda bilgilendirilmelidirler.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin ne kadar devam edeceğine hekim karar vermelidir.

**Uygulama şekli:**

SAMSCA günün herhangi bir saatinde aç veya tok karnına alınabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

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

**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlanmasına gerek yoktur. Kreatinin klirensi <10mL/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:**

Orta ve şiddetli hepatik yetmezlik, tolvaptan maruziyetini klinik açıdan anlamlı bir boyutta etkilemez. Tolvaptan dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**

Tolvaptan'ın pediyatrik hastalardaki emniyet ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

**Konjestif Kalp Yetmezliği:**

Konjestif kalp yetmezliği, tolvaptan maruziyetini klinik açıdan anlamlı bir boyutta artırmaz. Tolvaptan dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

**Geriyatrik popülasyon:**

Klinik çalışmalarda tolvaptan ile tedavi edilen hiponatremi deneklerin toplamının %42'si 65 ve üstü yaşlarda, %19'u ise 75 ve üstü yaşlardadır. Bu denekler ve daha genç denekler arasında emniyet veya etkinlik 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.

**İlacın Kesilmesi**

Tolvaptanın kesilmesinin ardından hastalara sıvı kısıtlamasına devam etmeleri tavsiye edilmeli ve serum sodyum düzeyleri ve hacim açısından takip edilmeliler.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

SAMSCA, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Serum sodyumunu akut arttırmaya yönelik acil ihtiyacın bulunduğu durumlarda  
Bu durumdaki hastalarda SAMSCA ile çalışma yapılmamıştır.
- Susama hissi yeterli olmayan veya susuzluğa uygun yanıt veremeyenlerde  
Sıvı dengesini sağlayamayan hastalar serum sodyum düzeyinin hızlı düzelmesi, hipernatremi ve hipovolemi açısından yüksek risk taşırlar.
- Hipovolemik Hiponatremi  
Hipotansiyon, böbrek yetmezliğinin dahil olduğu kötüleşen hipovolemiye bağlı riskler olası yararlardan daha fazla olabilmektedir.

- Güçlü CYP 3A inhibitörleri ile birlikte kullanımı  
Ketokanazol 200 mg tolvaptan ile birlikte kullanıldığında tolvaptan maruziyetini 5 katına çıkarmaktadır. Daha yüksek dozların daha fazla tolvaptan maruziyetine yol açabileceği beklenir. Tolvaptanın doz ayarlaması yapılarak klaritromisin, ketakonazol, itrakonazol, ritonavir, indonavir, nelfinavir, saquinavir, nefazodon ve telitromisin gibi güçlü CYP 3A inhibitörleri ile birlikte güvenle kullanılabilmesine ilişkin yeterli deneyim bulunmamaktadır.
- Anürik hastalarda  
Anürik hastalarda klinik fayda beklenmemektedir.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Serum sodyumunun çok hızlı düzeltilmesi ciddi nörolojik sekillere neden olabilir.

Ozmotik demiyelinasyon sendromu, hiponatreminin aşırı hızlı düzelmesiyle bağlantılı bir risktir (örneğin, >12mEq/L/24 saat). Ozmotik demiyelinasyon, dizatriye, mutizme, disfajiye, letarjiye, afektif değişimlere, spastik kuadripareziye, nöbetlere, komaya ve ölüme neden olur. Şiddetli beslenme bozukluğu, alkolizm veya ileri evre karaciğer hastalığı bulunan hasta gruplarının da dahil olduğu duyarlı hasta gruplarında, daha yavaş hızlarda düzeltme yapılması daha makuldür. Günde bir defa 15 mg'dan başlayan dozlarda titre edilen tolvaptan, kontrollü klinik çalışmalarda, serum sodyum değeri <130mEq/L olan ve tolvaptanla tedavi edilen deneklerin %7'sinde yaklaşık 8. saatte 8mEq/L'den daha yüksek bir seviyede serum sodyumunda bir artış ve %2'sinde, 24. saatte 12mEq/L'den daha yüksek bir seviyede serum sodyumunda bir artış gözlemlendi. Serum sodyum seviyesi <130mEq/L olan ve plasebo verilen deneklerin yaklaşık %1'inde 8. saatte 8mEq/L'den daha yüksek bir seviyeye tekabül eden bir artış görüldü ve hiçbir denekte 12mEq/L/24 saat değerinden daha yüksek bir değere tekabül eden bir artış görülmedi. Bu çalışmalarda yer alan hastaların hiçbirinde, ozmotik demiyelinasyon sendromu veya ilgili nörolojik sekillere ilişkin bir bulguya rastlanmadı, ancak bu gibi komplikasyonlar, serum sodyumunun aşırı hızlı düzeltilmesinden sonra rapor edildi. Serum sodyum konsantrasyonlarını ve nörolojik durumu, özellikle başlangıç esnasında ve titrasyondan sonra tolvaptan ile tedavi edilen hastalar da izlenmelidirler. SIADH'si (Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sendromu) veya çok düşük başlangıç serum sodyum konsantrasyonları bulunan denekler, serum sodyumunun aşırı hızlı düzelmesine yönelik daha yüksek bir risk altında olabilirler. Serum sodyumunda çok hızlı bir artış görülen ve tolvaptan verilen hastalarda, tolvaptan ile tedavi yarıda bırakılmalı veya kesilmelidir ve hipotonik sıvı uygulaması düşünülmelidir. Tolvaptan ile tedavinin ilk 24 saati esnasındaki sıvı kısıtlaması, serum sodyumunun aşırı hızlı düzelleme olasılığını arttırabilir; dolayısıyla, bu gibi bir uygulamadan genellikle kaçınılmalıdır.

Sirozlu hastalarda gastrointestinal kanama

Hiponatremi çalışmalarında tolvaptanla tedavi edilen sirozlu hastalarda, tolvaptanla tedavi edilen 63 hastanın 6 tanesinde (%10) ve plasebo verilen 57 hastanın 1 tanesinde (%2) gastrointestinal kanama rapor edildi. Tedaviye yönelik ihtiyaç, bu risk karşısında ağır basmadığı müddetçe, sirotik hastalarda SAMSCA kullanılmamalıdır.

Dehidratasyon ve Hipovolemi

Tolvaptan tedavisi, bol akuarez (elektrolit kaybı olmaksızın su kaybı) indükler ve bu, genelde, sıvı alımı neticesinde kısmen dengelenir. Özellikle, diüretikleri alan veya sıvı alımları

kısıtlanmış olan potansiyel olarak hacim deplesyonlu hastalarda dehidratasyon ve hipovolemi ortaya çıkabilir. Tolvaptanla tedavi edilen 607 hiponatremik hastanın yer aldığı çoklu-doza, plasebo-kontrollü çalışmalarda dehidratasyon insidansı, tolvaptanla tedavi edilen hastalar için %3,3 ve plasebo verilen hastalar için %1,5 idi. Tıbbi açıdan anlamlı hipovolemi belirti veya semptomları gösteren ve SAMSCA verilen hastalarda, tedavi yarıda bırakılmalı veya kesilmelidir ve yaşamsal göstergeler, sıvı dengesi ve elektrolitler dikkatle kontrol altında tutularak destekleyici tedavi sağlanmalıdır. SAMSCA ile tedavi esnasında yapılan sıvı kısıtlaması, dehidratasyon ve hipovolemi riskini arttırabilir. SAMSCA alan hastalar, susuzluğa cevaben sıvı alımına devam etmelidirler.

#### Hipertonik salinle birlikte uygulama

Tolvaptanın hipertonik salinle eşzamanlı uygulanması ile elde edilmiş bir deneyim yoktur. Hipertonik salinle eşzamanlı uygulama yapılması tavsiye edilmemektedir.

#### Laktoz ve galaktoz intoleransı

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### Hiperkalemi ve serum potasyum düzeyini arttıran ilaçlar

Tolvaptan tedavisiyle ekstraselüler sıvı hacmindeki akut azalmanın sonucu olarak serum potasyum düzeyinde bir artış gözlenebilir. Serum potasyum düzeyi  $> 5$  mEq/L olan ya da serum potasyum düzeyini arttıran ilaç kullanan hastalarda tolvaptan tedavisi başlandıktan sonra serum potasyum düzeyleri takip edilmelidir.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

#### Ketokonazol ve Diğer Kuvvetli CYP 3A İnhibitörleri

Tolvaptan, esas olarak CYP 3A aracılığıyla metabolize olur. Ketokonazol, kuvvetli bir CYP 3A inhibitörü ve ayrıca, bir P-gp inhibitörüdür. Tolvaptan ve günde 200 mg ketokonazolün birlikte uygulanması, tolvaptana maruziyette 5-katlık bir artışa yol açar. Tolvaptan ve günde 400 mg ketokonazol veya etikette belirtilen en yüksek dozda diğer kuvvetli CYP 3A inhibitörlerinin (örneğin, klaritromisin, itrakonazol, telitromisin, sakuinavir, nelfinavir, ritonavir ve nefazodon) birlikte uygulanmasının tolvaptan maruziyetinde daha yüksek artışlara dahi neden olabileceği beklenmektedir. Dolayısıyla, SAMSCA ve kuvvetli CYP 3A inhibitörleri birlikte uygulanmamalıdır.

#### Orta Kuvvette CYP 3A İnhibitörleri

Orta kuvvette CYP 3A inhibitörlerinin (örneğin, eritromisin, flukonazol, aprepitant, diltiazem ve verapamil) birlikte uygulanan tolvaptana maruziyet üzerindeki tesiri değerlendirilmemiştir. SAMSCA, orta kuvvette CYP 3A inhibitörleriyle birlikte uygulandığında, tolvaptan maruziyetinde büyük bir artış olması beklenmektedir. Dolayısıyla, SAMSCA'nın orta kuvvette CYP 3A inhibitörleriyle birlikte uygulanmasından genellikle kaçınılmalıdır.

## Greyfurt Suyu

SAMSCA ve greyfurt suyunun birlikte uygulanması, tolvaptan maruziyetinde 1,8-katlık bir artışa neden olur.

## P-gp İnhibitörleri

Siklosporin gibi P-gp inhibitörleriyle eşzamanlı SAMSCA tedavisi gören hastalarda, klinik cevaba bağlı olarak dozun azaltılması gerekebilir.

## Rifampin ve Diğer CYP 3A İndükleyicileri

Rifampin, bir CYP 3A ve P-gp indükleyicisidir. Rifampin ve SAMSCA ilacının birlikte uygulanması, tolvaptan maruziyetini %85 oranında düşürür. Dolayısıyla, rifampin ve diğer indükleyicilerin (örneğin, rifabutin, rifapentin, barbituratlar, fenitoin, karbamazepin ve St. John's wort) var olduğu durumda tolvaptanın beklenen klinik etkileri, olağan tolvaptan dozları ile gözlemlenmeyebilir. Tolvaptan dozunun artırılması gerekebilir.

## Lovastatin, Digoksin, Furosemid ve Hidroklorotiazid

Lovastatin, digoksin, furosemid ve hidroklorotiazidin tolvaptan ile birlikte uygulanmasının tolvaptan maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı bir tesiri yoktur.

Tolvaptan, zayıf bir CYP 3A inhibitörüdür. Lovastatin ve SAMSCA'nın birlikte uygulanması, lovastatin ve aktif metaboliti lovastatin- $\beta$  hidroksiasit maruziyetini sırasıyla 1,4-kat ve 1,3-kat artırır. Bu artış, klinik açıdan anlamlı bir değişime tekabül etmemektedir.

## Digoksin

Digoksin, bir P-gp substratıdır ve tolvaptan bir P-gp inhibitörüdür. SAMSCA ve digoksinin birlikte uygulanması, digoksin maruziyetinde 1,3 katlık bir artışa neden olur.

## Varfarin, Amiodaron, Furosemid ve Hidroklorotiazid

Tolvaptan'la eşzamanlı uygulamanın varfarin, furosemid, hidroklorotiazid veya amiodaronun (veya aktif metaboliti desetilamidaronun) farmakokinetiğini klinik açıdan anlamlı düzeyde değiştirmedeği görülmektedir.

## Farmakodinamik Etkileşimler

Tolvaptan, furosemidden veya hidroklorotiazidten daha yüksek bir "24-saatlik idrar hacmi atılımı hızı" üretir. Tolvaptan'ın furosemid veya hidroklorotiazidle eşzamanlı uygulaması, tek başına tolvaptan uygulamasından sonra görülen 24-saatlik idrar hacmi atılımı hızına benzer bir hız görülmesine yol açar.

Spesifik etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiş olsa da, tolvaptan, klinik çalışmalarda, beta-blokerler, anjiyotensin reseptörü blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve potasyum koruyucu diüretiklerle eşzamanlı uygulandı. Hiperkalemi advers reaksiyonları, tolvaptanla anjiyotensin blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve potasyum koruyucu diüretikler birlikte uygulandığında, bu ilaçlar plaseboyla birlikte uygulandığı

duruma göre yaklaşık %1-2 daha yüksekti. Eşzamanlı ilaç tedavisi esnasında serum potasyum seviyeleri izlenmelidir.

#### **4.6 Gebelik ve Laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermektedir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

SAMSCA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Hamile kadınlarda SAMSCA kullanımına ilişkin yapılan uygun ve iyi-kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvan çalışmalarında, yarı damak, brakimeli, mikroftalmi, iskelet malformasyonları, fetus ağırlığında azalma, fetus osifikasyonunda gecikme ve embriyo-fetal ölüm görülmüştür. SAMSCA, hamilelik sırasında, sadece sağlayacağı potansiyel yarar, fetusa yönelik taşıdığı potansiyel riski haklı çıkaracak düzeydeyse kullanılmalıdır.

Embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, gebe sıçanlar ve tavşanlara organogenez esnasında oral tolvaaptan verildi. Maksimum önerilen tolvaaptan insan dozunun (vücut yüzeyi alanı bazında) 2-162 katı sıçanlara uygulandı. Maksimum önerilen tolvaaptan insan dozunun 162 katı uygulandığında, fetal ağırlıklarda azalma ve fetal osifikasyonda gecikme görüldü. Maksimum önerilen tolvaaptan insan dozunun 16 ve 162 katında, maternal toksisite belirtileri (vücut ağırlığı artışında ve gıda tüketiminde azalma) gözlemlendi. Gebe tavşanlara maksimum önerilen tolvaaptan insan dozunun 32 ilâ 324 katına karşılık gelen seviyelerde oral tolvaaptan verildiğinde (vücut yüzeyi alanı bazında), tüm dozlarda maternal vücut ağırlığı artışında ve gıda tüketiminde azalma görüldü ve orta ve yüksek düzeydeki dozlarda (maksimum önerilen tolvaaptan insan dozunun yaklaşık 97 ve 324 katı) düşük vakalarında artış gerçekleşti. Maksimum önerilen tolvaaptan insan dozunun 324 katında, embriyo-fetal ölüm, fetal mikroftalmi, göz kapağının kapanmaması (open eyelids), yarı damak, brakimeli ve iskelet malformasyon oranlarında artış gözlemlendi

##### **Laktasyon dönemi**

Tolvaaptan'ın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Tolvaaptan, emziren sıçanların sütüne geçmektedir. Birçok ilaç insan sütüne geçtiği ve emzirilen infantlarda Tolvaaptan'dan dolayı ciddi advers reaksiyonlar görülme potansiyeli olduğu için, SAMSCA'nın anne açısından önemini dikkate alınarak, emzirmeyi veya SAMSCA uygulamasını kesme yönünde bir karar verilmelidir.

#### **4.6 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanılırken zaman zaman baş dönmesi, asteni veya senkop meydana gelebileceği gön önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Tolvaptan'ın istenmeyen etki profili tolvaptan ile tedavi edilen 3294 hastalık klinik çalışma verilerine dayanmaktadır ve etkin maddenin farmakolojisiyle uyumludur.

İstenmeyen etkilerin sıklığı çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ) şeklindedir. Sıklık belirtilen her grupta istenmeyen etkiler en ciddi olanı ile başlayıp azalarak devam etmektedir.

Hiponatremik hastalarda raporlanan istenmeyen etkiler;

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

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Polidipsi, dehidratasyon, hiperkalemi, hiperglisemi, iştahsızlık

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Tat alma bozukluğu

#### **Vasküler hastalıkları**

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kabızlık, ağız kuruluğu

#### **Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Yaygın: Ekimoz, kaşıntı

#### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın: Pollaküri, poliüri

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Susama

Yaygın: Asteni, ateş

#### **Araştırmalar**

Yaygın: Kreatinin düzeyinde artış

#### **Cerrahi ve medikal uygulamalar**

Yaygın: Hiponatreminin hızlı düzeltilmesi bazen nörolojik semptomlara neden olabilmektedir

Diğer endikasyonları araştıran klinik çalışmalarda şu istenmeyen etkiler gözlenmiştir;

Yaygın: Hipernatremi, hipoglisemi, hiperürisemi, senkop, sersemlik, baş ağrısı, keyifsizlik, diare, kan üre artışı.

Yaygın olmayan: Kaşıntılı döküntü

## 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı deneklerde 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. Tolvaptan entoksikasyonuna yönelik spesifik bir antidot yoktur. Bir akut dozaşımının belirti ve semptomları, aşırı farmakolojik etkinin belirti ve semptomlarının bir göstergesi olabilir: serum sodyum konsantrasyonunda bir artış, poliüri, susuzluk ve dehidratasyon / hipovolemi.

Sıçanlarda ve köpeklerde tolvaptanın oral LD<sub>50</sub> 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.

Dozaşımının gerçekleştiği durumlarda, zehirlenme şiddetinin kestirimi, tedavide önemli bir başlangıç basamağıdır. Dozaşımının tam bir geçmişi ve ayrıntıları elde edilmelidir ve bir fiziksel inceleme gerçekleştirilmelidir. Birden çok ilacın dozaşımı vakasında yer almış olma olasılığı değerlendirilmelidir.

Tedavi, semptomatik olmalı ve destekleyici uygulamaları içermelidir: gerektiğinde ve gerektiğinde, solunum, EKG ve kan basıncı izleme ve su / elektrolit destekleyici maddeleri, bol ve uzun-sürelili akuarez uygulanmalıdır; bu uygulama oral sıvı alımıyla eşleşmezse, intravenöz hipotonik sıvılarla değiştirilmelidir ve aynı zamanda elektrolitler ve sıvı dengesi yakından izlenmelidir.

EKG takibi hemen başlatılmalı ve EKG parametreleri normal aralıklara gelene kadar devam ettirilmelidir. İnsan plazma proteinine yönelik yüksek bağlanma afinitesinden (> %99) dolayı, diyaliz, tolvaptanı vücuttan atma konusunda etkin olmayabilir. Hasta iyileşene kadar, yakın tıbbi denetim ve izlemeye devam edilmelidir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Farmakoterapötik grup: Selektif vazopresin V<sub>2</sub>-reseptör antagonisti  
ATC Kodu: C03XA01

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Tolvaptan, bir selektif vazopresin V<sub>2</sub>-reseptör antagonistidir ve V<sub>2</sub>-reseptörü için doğal arginin vazopresinden (AVP) 1.8-kat daha fazla afinite gösterir. V<sub>2</sub>-reseptörüne yönelik tolvaptan afinitesi, V<sub>1a</sub>-reseptörüne yönelik afinitesinden 29-kat daha yüksektir. Oral yolla alındığında, 15 ilâ 60 mg tolvaptan dozları, vazopresin etkisini antagonize eder ve ürin su atılımında bir artışa yol açarak, serbest su klirensinde bir artış (akuarez), ürin ozmolalitesinde bir azalma ve serum sodyum konsantrasyonlarında bir artış olmasını sağlar. Üriner sodyum ve potasyum atılımı ve plazma potasyum konsantrasyonlarını istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değiştirmez. Tolvaptana kıyasla, tolvaptan metabolitlerinin insan V<sub>2</sub>-reseptörlerine yönelik antagonist etkinliği ya yoktur ya da çok zayıftır. Tolvaptan uygulamasıyla, doğal AVP'nin plazma konsantrasyonları artabilir (ortalama 2-9 pg/mL).

60 mg tek doz tolvaptan verilen sağlıklı deneklerde, akuaretik ve sodyum arttırıcı etkilerin başlangıcı, dozlama sonrası 2 ilâ 4 saatte gerçekleşir. Dozlama sonrası 4 ilâ 8 saatte, serum

sodyumunda yaklaşık 6 mEq artış ve üre atılım hızında yaklaşık 9 mL/dakika artışa tekabül eden bir pik etkisi gözlemlenir; dolayısıyla, farmakolojik etkinlik, plazma tolvaptan konsantrasyonlarının arkasında kalır. Serum sodyumu üzerindeki yaklaşık %60'a tekabül eden pik etkisi, dozlama sonrası 24. saatte de devam eder, ancak üriner atılım hızı, bu zaman noktasından sonra daha fazla artış göstermez. 60 mg tolvaptandan yüksek dozlar, akuarezi veya serum sodyumunu daha fazla arttırmaz. Önerilen doz aralığı olarak, günde bir defa 15 ilâ 60 mg seviyesinde verilen tolvaptanın etkilerinin akuarezle ve sodyum konsantrasyonunda elde edilen artışla sınırlı olduğu görülmüştür.

Çift-kör (tolvaptan ve plasebo), paralel kollu, plasebo ve pozitif kontrollü çalışmada, 172 sağlıklı denek, tolvaptan 30mg, tolvaptan 300 mg, plasebo veya moksifloksasin 400 mg almak üzere randomize edildiler. Tolvaptan 30 mg ve 300mg ile birinci ve beşinci günlerde QTc üzerine belirgin etki saptanmadı. 300mg tolvaptan ile tolvaptan doruk plazma konsantrasyonu 30 mg'a göre 4 kat fazlaydı. Moksifloksasin uygulandığında, QT mesafesini birinci günde, 2 saat sonra 12 ms, beşinci günde 1 saat sonra 17 ms uzattı. Bu durum çalışma metodunun yeterli olduğunu göstermektedir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

Emilim: Sağlıklı deneklerde, 480 mg'a kadar olan tek dozlar ve günde bir defa 300 mg'a kadar olan multipl-dozlarla uygulamadan sonra tolvaptanın farmakokinetiği incelenmiştir. Eğri altındaki alan (AUC), doza orantılı olarak artar. Ancak  $\geq 60$  mg dozların uygulanmasından sonra, Cmax, doz orantısallığından daha düşük bir düzeyde artış gösterir. Tolvaptan'ın farmakokinetik özellikleri stereospesifiktir ve S-(-) ve R-(+) enantiyomerleri arasındaki sabit-durum oranı yaklaşık 3'tür. Tolvaptan'ın mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir. Dozun en az %40'ı tolvaptan veya metabolitleri olarak emilir. Tolvaptanın pik konsantrasyonları, dozlama sonrası 2 ve 4 saat arasında gözlemlenir. Gıda alımının tolvaptan biyoyararlanımı üzerinde bir tesiri yoktur.

Dağılım: İn vitro ortamda elde edilen veriler, tolvaptanın bir P-gp substratı ve inhibitörü olduğunu göstermektedir. Tolvaptan, plazma proteinine yüksek düzeyde bağlanır (%99) ve yaklaşık 3 L/kg'a tekabül eden bir görünür dağılım hacmiyle dağılır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon: Oral dozlamadan sonra, klerens yaklaşık 4 mL/dakika/kg'dır ve terminal faz yarı-ömrü yaklaşık 12 saattir. Günde tek doz uygulamalı kullanımda tolvaptanın birikme faktörü 1.3 ve vadi konsantrasyonu doruk konsantrasyonunun %16'sından azdır ki baskın yarılanma ömrünün bir bakıma 12 saatten kısa olduğunu gösterir. Doruk ve ortalama tolvaptana maruz kalma aynı kişide belirgin değişkenlik gösterebilmektedir ki bu %30-%60 arasında değişebilmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler :Herhangi bir nedene dayanan hiponatremisi bulunan hastalarda, tolvaptanın klirensi yaklaşık 2 mL/dakika/kg düşer. Orta şiddette veya şiddetli hepatik yetmezlik veya konjestif kalp yetmezliği, klirensi düşürür ve tolvaptanın dağılım hacmini artırır, ancak ilgili değişimler, klinik açıdan anlamlı değildir. Kreatinin klirensi 79 ve 10 mL/dakika arasında değişen deneklerde ve normal renal fonksiyonları bulunan hastalarda tolvaptana maruziyet ve cevap farklı değildir.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tolvaptan'ın erkek ve dişi sıçanlara oral 1000 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (vücut yüzeyi alanı bazında, maksimum önerilen insan dozunun 162 katı ve erkek farelere 60 mg/kg/gün'e (Maksimum önerilen tolvaptan insan dozunun 5 katı) kadar olan dozlarda ve dişi farelere 100 mg/kg/gün'e (Maksimum önerilen tolvaptan insan dozunun 8 katı) kadar olan dozlarda en fazla iki yıl boyunca uygulanması, tümör insidansını arttırmadı.

Tolvaptan, in vitro (Çin hamsteri akciğer fibroblast hücrelerinde bakteriyel ters mutasyon testi ve kromozomal anormallik testi) ve in vivo (sıçan mikronükleus testi) test sistemlerinde genotoksisite açısından negatif sonuçlar verdi.

Tolvaptan'ın oral 100, 300 veya 1000 mg/kg/gün dozlarında erkek ve dişi sıçanlara uygulandığı bir fertilité çalışmasında, uygulanan en yüksek doz seviyesi, kontrole kıyasla, istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha az korpora lutea ve implantla ilişkilendirildi.

### Üreme yeteneği / Fertilité

Gebe sıçanlarda, oral 10, 100 ve 1000 mg/kg/gün tolvaptan dozlarının organogenez sırasında uygulanması, 100 ve 1000 mg/kg/gün dozlarında maternal vücut ağırlığı artışında ve gıda tüketiminde bir azalmayla ve 1000 mg/kg/gün dozunda (vücut yüzeyi alanı bazında, Maksimum önerilen tolvaptan insan dozunun 162 katı) fetal ağırlıkta azalma ve fetusların osifikasyonunda gecikmeyle ilişkilendirildi. 100, 300 ve 1000 mg/kg/gün oral tolvaptan 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 tolvaptan insan dozunun 324 katı), embriyo-fetal ölüm, fetal mikroftalmi, göz kapaklarının kapanmaması, damak yarığı, brakimeli ve skeletal malformasyon insidanslarında artış gözlemlendi. Hamile kadınlarda tolvaptan kullanımına ilişkin yapılan uygun ve iyi-kontrollü bir çalışma yoktur. Tolvaptan, hamilelik sırasında, sadece sağlayacağı potansiyel yarar, fetusa yönelik taşıdığı potansiyel riski haklı çıkaracak düzeydeyse kullanılmalıdır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropilselüloz  
Laktoz monohidrat  
Mısır nişastası  
Mikrokristalin selüloz  
Magnezyum stearat  
Indigo karmin (E 132) alüminyum lak

### 6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

### 6.3 Raf ömrü

48 ay

#### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C altındaki oda sıcaklığında ışık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız  
Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

#### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

10 ve 30 tabletlik PVC/Al folyo blister ambalajlarda.

#### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve  
“Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Otsuka Pharmaceutical Co.Ltd/ Japonya lisansıyla  
Abdi İbrahim Otsuka İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Kore Şehitleri Cad. No:19 Zincirlikuyu-İstanbul

### **8. RUHSAT NUMARASI**

247/20

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk Ruhsat Tarihi: 24.12.2012  
Ruhsat Yenileme Tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**