

## 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 ve Uygunuz Antidiüretik Hormonu Sendrom (SIADH) bulunan hastalar da dahil olmak üzere, klinik açıdan anlamlı hipervolemik ve öyvolemik 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.

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

**Kalp yetmezliği:**

SAMSCA diğer diüretiklere (lup veya tiazid diüretikleri, aldosteron antagonistleri gibi) ek olarak kullanılmalıdır. Erişkinlerde başlangıç dozu 15mg, günde tek doz olarak önerilmektedir. Serum sodyum düzeyi 125 mEq/L altında olanlarda ya da ani sıvı azalmasının uygun olmadığı kişilerde 7.5 mg ile başlanması önerilir. Gece tuvalete kalkma ihtiyacı oluşturmamak için gündüz kullanımı önerilmektedir. Tolvaptan tedavisi hastanede başlanmalı, ilaca ara verip tekrar başlamak gerekirse yine tedavi hastanede başlanmalıdır. Tedavinin ilk gününde serum sodyum düzeyleri sık aralıklarla kontrol edilmelidir.

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

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

**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:**

Hafif veya orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğunda 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:**

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) emniyet ve etkinliği ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çocuklarda kullanımı tavsiye edilmez.

**Geriatrik 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.

**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

SAMSCA, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Tolvaptan, benzazepin deriveleri veya içeriğindeki katkı maddelerinden herhangi birine karşı bilinen veya şüphelenilen bir aşırı duyarlılığı olanlarda
- Anürik hastalarda
- Vücut sıvı hacmi düşük olanlar
- Hipovolemik Hiponatremi
- Hipernatremik hastalarda
- Susama hissi yeterli olmayan veya susuzluğa uygun yanıt veremeyenlerde
- Gebelerde
- Emzirenlerde

### 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 ( $\geq 12$  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 ( $\geq 12$  mEq/L/24 saat) dizatri, mutizm, disfaji, letarji, afektif değişimler, spastik kuadriparezi, nöbetler, koma ve ölümlü 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 mEq/L'yi, 48 saatte ise 18 mEq/L'yi aşmamalıdır. Bu nedenle tedavinin erken fazında daha dikkatli limitler uygulanmalıdır.

Eğer sodyum düzeltilmesi ilk 6 saatte 6 mEq/L'den ya da ilk 6-12 saatte 8 mEq/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 mEq/L'den, 48 saatte 18 mEq/L'den daha fazla olduğu durumda tolvaptan tedavisinin kesilmeli ya da bırakılmalı ve hipotonik sıvı verilmelidir.

Hipoksi, alkolizm ya da malnutrisyon gibi demiyelinizasyon açısından yüksek risk oluşturan durumlarda serum sodyum yükseltilmesi için hedeflerin daha düşük konması ve bu hastaların daha dikkatli izlenmesi önerilmektedir.

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

SAMSCA ve diğer serum sodyumunu yükselten tedavilerin birlikte uygulanması önerilmemektedir.

#### 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 başlanmadan 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.

#### 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. Bu klinik çalışmalarda tolvaptan kullanan 3 hastada klinik olarak anlamlı, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde (normal sınırın 3 katından daha fazla) ve serum total bilirübin 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 [%1.0 (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 tolvaaptanın geri dönüşümsüz karaciğer hasarına neden olma potansiyeli taşıdığını gösterebilir.

Ciddi karaciğer fonksiyon bozuklukları SAMSCA tedavisinin erken aşamalarında meydana gelebildiği için kalp yetmezliği tedavisinde, karaciğer fonksiyon testleri SAMSCA 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 renk idrar veya sarılık gibi karaciğer hasarını gösteren semptomları olan hastalarda derhal karaciğer enzimlerine bakılmalıdır. Eğer karaciğer hasarından şüphe duyuluyorsa tolvaaptan derhal kesilmeli, uygun tedavi başlanmalı, olası neden araştırılmalıdır. Oluşan karaciğer hasarının kesinlikle tolvaaptana bağlı olmadığı anlaşılıncaya kadar tekrar tolvaaptan kullanmaya başlamayın.

#### Anafilaksi

Pazarlama sonrası deneyimler SAMSCA ile anafilaksin (anafilaktik şok ve yaygın döküntü) çok nadir görüldüğünü göstermektedir. Hastalar tedavi sırasında dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Eğer herhangi bir anafilaktik reaksiyon veya ciddi alerjik reaksiyon oluşursa SAMSCA tedavisi hemen sonlandırılmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır.

#### Laktoz ve galaktoz intoleransı

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

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

#### CYP3A4 İnhibitörleri

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımda tolvaaptan plazma konsantrasyonu 5.4 kata kadar artmaktadır. Tolvaaptan ile birlikte güçlü CYP3A4 inhibitörlerini (ketokanazol, makrolid antibiyotikler, diltiazem) kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Greyfurt suyu tolvaaptan maruziyetini 1.8 kat artırmaktadır. Tolvaaptan alan hastalar greyfurt suyu tüketmekten kaçınmalıdır.

#### CYP3A4 İndükleyicileri

CYP3A4 İndükleyicileri ile birlikte verildiğinde tolvaaptan plazma konsantrasyonu %87'ye kadar düşmektedir. Tolvaaptanı CYP3A4 İndükleyicileri (rifampisin, barbitüratlar) ile birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır.

#### CYP3A4 Substratları

Bir CYP3A4 substratı olan tolvaaptan sağlıklı bireylerde diğer bazı CYP3A4 substratlarının (varfarin veya amiodaron) plazma konsantrasyonlarını değiştirmemektedir. Tolvaaptan lovastatinin plazma konsantrasyonunu 1.3-1.5 kat artırmıştır. Her ne kadar bu artışın klinik olarak bir anlamı olmasa da tolvaaptanın CYP3A4 substratlarına maruz kalımı artırabileceğini göstermektedir.

#### Diüretikler

Tolvaaptanın lup diüretikleri ve tiyazid grubu diüretiklerle birlikte kullanımının birbirlerinin etkisini artırması ya da toplamları kadar etki göstermesi gibi bir özellik gözlenirse 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 alımını artırılması, böbrek yetmezliği veya dehidratasyona neden olabilecek diğer olası nedenleri araştırmak gibi uygun aksiyonlar alınmalıdır.

#### Digoksin

Kararlı durum digoksin konsantrasyonlarında (Cmaks'da 1.3 kat artış ve dozlama aralığında, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinde eğri altındaki alanda 1.2 kat artış) günde tek doz, çoklu tablet 60 mg tolvaptan ile birlikte verildiğinde, artış gözlenmiştir. Digoksin kullanan hastalar tolvaptan tedavisi alacağı zaman aşırı digoksin etkisi açısından değerlendirilmelidirler.

#### Varfarin

Varfarin ile belirgin bir klinik etkileşim olduğunu gösteren bir kanıt bulunmamaktadır.

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

SAMSCA'nın hipertonic salin ve oral sodyum preparatları gibi hiponatremi tedavisinde kullanılan tedavilerle ve serum sodyum konsantrasyonunu yükselten ilaçlarla birlikte kullanıldığı kontrollü klinik çalışma deneyimi bulunmamaktadır. Bazı efervesan analjezikler, sodyum içeren dispepsi tedavisinde kullanılan preparatlar yüksek sodyum içeriği buldukları için serum sodyum düzeyini yükseltebilirler. SAMSCA'nın hiponatremi tedavisinde kullanılan diğer tedaviler ve serum sodyum konsantrasyonunu yükselten medikal tedaviler ile birlikte kullanımı sodyumun hızlı yükseltilmesi riskini artırdıkları için önerilmemektedirler.

#### 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<sub>2</sub> 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.

## 4.6 Gebelik ve Laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi C'dir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tolvaptan kullandıkları dönemde uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

### Gebelik dönemi

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

SAMSCA gebelerde kullanımı kontrendikedir.

### **Laktasyon dönemi**

Tolvaptan'ın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçan çalışmaları tolvaptanın, süte geçtiğini göstermektedir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. SAMSCA'nın emziren annelerde kullanımı kontrendikedir.

### **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 düşüklemlerle 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.

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

Araç ve makine kullanılırken zaman zaman baş dönmesi, asteni veya senkop meydana gelebileceği göz 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  $< 1/100$ ); 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.

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.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anafilaktik şok, yaygın döküntü

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Polidipsi, dehidratasyon, hiperkalemi, hiperglisemi, iştahsızlık

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Disguzi

### **Damar hastalıkları**

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

**Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kabızlık, ağız kuruluğu, gastrointestinal kanama

**Deri ve deri-altı doku hastalıkları**

Yaygın: Ekimoz, pruritus

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Pollaküri, poliüri

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Susama

Yaygın: Asteni, ateş

**Araştırmalar**

Yaygın: Kan kreatinin düzeyinde artış

**Cerrahi ve medikal işlemler**

Yaygın: Hızlı hiponatremi düzelmesi, bazen nörolojik semptomlara yol açılması

Kardiyak ödemli hastalarda raporlanan istenmeyen etkiler (hasta sayısı:213):

Aşağıda verilen advers etkiler, tolvaptan kullanan hastaların  $\geq 2\%$ 'sinin raporlandığı etkilerdir.

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

**Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Kabızlık

Yaygın: Diyare

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Pollaküri

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Susama

Yaygın: Kırgınlık

**Araştırmalar:**

Çok yaygın: Kan kreatinin düzeyinde artış, kan üre düzeyinde artış, kan ürik asit düzeyinde artış

Yaygın: Kan glukoz düzeyinde artış, kan potasyum düzeyinde artış, kan basıncında düşme, kanda üre varlığı

Diğer endikasyonların araştırılması kapsamındaki klinik çalışmalar sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler gözlenmiştir:

Yaygın: Alanin aminotransferaz artışı (bkz. Bölüm 4.4), aspartat aminotransferaz artışı (bkz. Bölüm 4.4), hipernatremi, hipoglisemi, hiperürisemi, baygınlık, baş dönmesi, baş ağrısı, kırgınlık, kanda ürin varlığı, kurdeşen

Yaygın olmayan: Bilirubin artışı (bkz. Bölüm 4.4).



### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://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 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 letaldı ve etkilenmiş farelerdeki toksisite semptomları arasında, lokomotor aktivitesi, sendeleyerek yürüme, tremor ve hipotermi bulunmaktaydı.

Doz aşımının 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 gerektiğince, 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**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

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

Tolvaptan, bir selektif vazopresin V<sub>2</sub>-reseptör antagonistidir ve V<sub>2</sub>-reseptörü için doğal arginin vazopresinden (AVP) 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 ila 60 mg tolvaptan dozları, idrar su atılımında bir artışa yol açarak, serbest su klirensinde bir artış (akuarez), idrar ozmolalitesinde bir azalma ve serum sodyum konsantrasyonlarında bir artış olmasını sağlar. Üriner sodyum ve potasyum atılımını anlamlı düzeyde değiştirmez. Tolvaptan metabolitlerinin insanlardaki klinik konsantrasyonları benzer farmakolojik aktiviteyi göstermemektedir.

15-120 mg arası dozlarda tolvaptanın oral uygulanması 2 saat içinde idrar çıkışında belirgin bir artışa neden olmaktadır. 24 saatlik idrar hacmindeki artış dozdan bağımsızdır. 15-60 mg arası dozları tek doz oral uygulanmasını takiben idrar çıkışları 24 saat sonunda başlangıç düzeyine dönmektedir. Dozdan bağımsız olarak 0-12 saatte ortalama 7 litre idrar çıkarılmaktadır. Belirgin olarak yüksek doz uygulanması, tolvaptan aktif konsantrasyonlarının daha uzun süre kalmasına ve dolayısıyla daha sürdürülebilir yanıtı yol açmakta ama toplam atılımı değiştirmemektedir.

#### Hiponatremi

Çift kör, plasebo kontrollü, 2 pivot klinik çalışmaya serum sodyum düzeyleri 135 mEq/L altında olan, altta yatan farklı hastalıklara (kalp yetmezliği, siroz, uygunsuz ADH salınımı ve diğerleri) bağlı övolemik veya hipervolemik hiponatremi gelişmiş 424 hasta 30 gün boyunca tolvaptan (n=218) ya da plasebo (n=216) ile tedavi edilmişlerdir. Tolvaptan başlangıç dozu 15 mg/gün olarak kullanılmış, doz hastanın cevabına göre 3 günlük titrasyon şemasına göre 30 ve 60 mg'a yükseltilebilmiştir. Başlangıç ortalama serum sodyum düzeyi 129 mEq/L (114-136 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= $130$ - $<135$  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 etkinlik 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 etkinliği 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 ( $p<0.0001$ ).

SAMSCA ile anlamlı kilo azalması tedavinin 1.gününden itibaren gözlendi ve 7.güne kadar da azalma devam etti.

Juguler venöz genişleme, hepatomegali, alt ekstremitte ödemi gibi diğer kardiyak ödem belirti ve bulgularında da tedavinin sonunda iyileşmeler gözlemlendi.

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 değerlendirmektir. 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 SAMSCA ile yapılacak çalışma sonuçlarının sunulmasını zorunlu tutmuştur.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### Emilim ve Dağılım:

Oral uygulamayı takiben tolvaptan hızlı bir şekilde emilir ve 2 saat sonunda tepe plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yiyeceklerle birlikte alınması plazma konsantrasyonunu değiştirmez. 300 mg'dan yüksek dozlar oral yoldan, günde tek doz olarak verildiğinde muhtemelen emilimin doyması nedeniyle tepe plazma konsantrasyonları plato çizmektedir. Tolvaptan plazma proteinlerine geri dönüşümlü olarak %98 oranında bağlanır.

### Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Tolvaptan yaygın bir şekilde karaciğerde metabolize edilir. Aktif maddenin %1'den daha azı idrarla değişmeden atılır. Radyoaktif etiketleme ile yapılan çalışmalar radyoaktivitenin %40 oranında idrarda, %59 oranında ise feçesde olduğunu göstermiştir ki bunun %32'si değişmeden atılan tolvaptana bağlıdır. Plazmada bulunan tolvaptan sadece %3'lük bölümü oluşturmuştur.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tolvaptan 15 mg'dan 60 mg'a kadarlık dozlarda doğrusal farmakokinetik gösterir.

### Özel popülasyonlardaki Farmakokinetik:

Tolvaptanın eliminasyonu yaşla birlikte belirgin değişiklik göstermemektedir.

Hafif-orta düzeydeki karaciğer fonksiyon bozukluğunun (Child-Pugh sınıf A ve B) tolvaptan farmakokinetiği üzerine olan etkisi, farklı nedenlere bağlı karaciğer hastalığı bulunan 87 hastada araştırıldı. 5-60 mg doz aralığında eliminasyonda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. 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 tolvaptanın EAA'sı (eğri altındaki alan) sağlıklı kişilere göre 3.1 ve 2.3 kat daha fazlaydı.

Kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan analizlerde, hafif (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) veya orta (kreatinin klerensi 20-50 ml/dak) düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu olanlardaki tolvaptan konsantrasyonu normal böbrek fonksiyonu olan hastalardakinden (kreatinin klerensi 80-150 ml/dak) anlamlı farklılık göstermemiştir. Kreatinin klerensi 10 ml/dak altında olan hastalarda tolvaptanın etkinlik ve güvenliliği bilinmemektedir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Tolvaptanın 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 arttırmamıştır.

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 vermiştir.

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Hidroksipropilselüloz  
Laktoz monohidrat  
Mısır nişastası  
Mikrokristalin selüloz  
Magnezyum stearat  
İndigo 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.  
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad.  
No.4 34467 Maslak/Sarıyer-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**