KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

JİDREN 45 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tolvaptan……45 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen)…....135,82 mg
Kroskarmelloz sodyum…….....13,13 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.
Mavi renkli, kare, bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

JİDREN, hızlı ilerlediği kanıtlanmış 1 ilâ 4. evre kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan yetişkinlerde tedavi başlangıcında otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) kistlerinin gelişiminin ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatmak için endikedir (bölüm 5.1'e bakınız).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tolvaptan tedavisi, ODPBH'yi tedavi etme konusunda uzmanlığa sahip ve hepatik toksisite de dahil olmak üzere, tolvaptan tedavisinin risklerini ve izleme gerekliliklerini tamamen kavramış olan doktorların gözetimi altında başlatılmalı ve izlenmelidir (bölüm 4.4'e bakınız).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

JİDREN, 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg ya da 90 mg + 30 mg'lık bölünmüş doz rejimleri hâlinde günde iki kez uygulanmalıdır. Sabah dozu, kahvaltıdan en az 30 dakika önce alınmalıdır. İkinci

doz tok veya aç karna alınabilir. Bu bölünmüş doz rejimlerine göre, günlük toplam dozlar 60, 90 veya 120 mg'dır.

Doz titrasyonu:
45 mg + 15 mg'lık bir bölünmüş doz rejimine göre, başlangıç dozu günde 60 mg tolvaptandır (uyandıktan hemen sonra ve kahvaltıdan önce alınan 45 mg ve bundan 8 saat sonra alınan 15 mg). Başlangıç dozu, tolere edilmesi durumunda, titrasyonlar arasında en az bir hafta ara olması kaydıyla, günlük 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) bölünmüş doz rejimine ve ardından, günlük 120 mg tolvaptan (90 mg + 30 mg) hedef bölünmüş doz rejimine yukarı doğru titre edilir. Yüksek dozlara karşı aşırı hızlı titrasyon hızı nedeniyle zayıf tolerans gösterilmesini önlemek amacıyla, doz titrasyonu dikkatli yapılmalıdır. Tolerans düzeyine göre, hastalara verilen dozlar aşağı titre edilebilir. Hastalara, tolere edilebilen en yüksek tolvaptan dozları verilmeli ve doz seviyesi korunmalıdır.

Doz titrasyonunun amacı, bir yandan sıvı dengesini korurken, diğer yandan renal V2 reseptöründeki vazopresin aktivitesini, mümkün olduğunca, tamamen ve sürekli olarak bloke etmektir (bölüm 4.4'e bakınız).

Vazopresin inhibisyonunun yeterli olup olmadığını izlemek için idrar ozmolalitesinin ölçülmesi tavsiye edilir. Hastanın su tüketiminin yetersiz olması durumunda, tolvaptanın akuaretik etkilerine bağlı olarak görülebilecek dehidrasyon riskini izlemek amacıyla plazma ozmolalitesi veya serum sodyum (plazma ozmolalitesini ölçmek için) ve/veya vücut ağırlığı periyodik olarak takip edilmelidir.

JİDREN'in 5. evre KBY hastaları için güvenliliği ve etkililiği ile ilgili araştırma yapılmamıştır ve dolayısıyla, böbrek yetmezliği, 5. evre KBY'ye ilerlerse tedavi durdurulmalıdır (bölüm 4.4'e bakınız).

Su içme kabiliyeti ya da suya erişim kısıtlıysa, tedavi kesilmelidir (bölüm 4.4'e bakınız). Tolvaptan greyfurt suyuyla birlikte alınmamalıdır (bölüm 4.5'e bakınız). Hastalara, yeterli miktarda su içmeleri veya başka aköz sıvılar tüketmeleri söylenmelidir (bölüm 4.4'e bakınız).

Güçlü CYP3A inhibitörleri alan hastalar için doz ayarlaması:
Tolvaptan dozları, güçlü CYP3A inhibitörleri (bölüm 4.5'e bakınız) alan hastalarda şu şekilde düşürülmelidir:

Günlük tolvaptan bölünmüş dozu	Düşürülmüş doz (günde bir kez)
90 mg + 30 mg	30 mg (30 mg'a karşı iyi tolerans gösterilmezse, 15 mg'a düşürülür)
60 mg + 30 mg	30 mg

	(30 mg'a karşı iyi tolerans gösterilmezse, 15 mg'a düşürülür)
45 mg + 15 mg	15 mg

Orta dereceli CYP3A inhibitörleri alan hastalar için doz ayarlaması:
Tolvaptan dozları, orta dereceli CYP3A inhibitörleri alan hastalarda şu şekilde düşürülmelidir:

Günlük tolvaptan bölünmüş dozu	Düşürülmüş bölünmüş doz
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Eğer hastalar düşürülmüş tolvaptan doz seviyelerini tolere edemezlerse, doz seviyelerinin daha fazla düşürülmesi düşünülmelidir.

Uygulama şekli:
Oral yoldan kullanım.
Tabletler çiğnenmeden, bir bardak suyla yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Tolvaptan, anürik hastalarda kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).

Böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Glomerüler filtrasyon hızı indeksi <10 mL/dk olan denekler veya diyalize giren hastalarla hiçbir klinik deney yapılmamıştır. Böbrek fonksiyonları ciddi düzeyde azalmış hastalar için (yani tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <20) karaciğer hasarı riski artabilir; bu hastalar karaciğer toksisitesi açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir. 1., 2. veya 3. evredeki hastalar için elde edilen verilerle kıyaslandığında, erken 4. evre KBY hastaları için elde edilen veriler daha kısıtlıdır (bölüm 5.1'e bakınız). Geç 4. evre KBY (eGFR <25 mL/dk/1,73 m^2) hastaları için kısıtlı veri bulunmaktadır. 5. evre KBY hastaları için veri bulunmamaktadır. Böbrek yetmezliği 5. evre KBY'ye ilerlemesi durumunda tolvaptan tedavisi durdurulmalıdır (bölüm 4.4'e bakınız).

Karaciğer yetmezliği:
JİDREN tedavisinin fayda ve riskleri şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastalar dikkatle takip edilerek tedavi edilmeli ve karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmelidir (bölüm 4.4'e bakınız).

JİDREN, tolvaptan tedavisinin tamamen kesilmesi koşullarını içeren tedaviye başlamadan önce yüksek karaciğer enzimleri olan ve/veya karaciğer hasarı belirtileri ve semptomları olan hastalarda kontrendikedir (bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız).

Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalar için hiçbir doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (Child-Pugh Sınıf A ve B).

Pediyatrik popülasyon:

Tolvaptan ilacının çocuk ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Bu konuda hiçbir veri yoktur. Pediyatrik yaş grubunun tolvaptan kullanması tavsiye edilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaş artışının tolvaptan plazma konsantrasyonları üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Tolvaptan ilacının 55 yaş üzeri ODPBH hastalarındaki güvenliliği ve etkililiğine dair sınırlı veriler bulunmaktadır (bölüm 5.1'e bakınız).

4.3. Kontrendikasyonlar

JİDREN, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye veya benzazepin veya benzazepin türevlerine (bölüm 4.4'e bakınız) karşı aşırı hassasiyeti olanlarda,
- Tolvaptan tedavisinin kalıcı olarak kesilme koşulları: tedavi öncesinde karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve/veya karaciğer hasarı belirtileri ve semptomları (bölüm 4.4'e bakınız)
- Hacim deplesyonu
- Hipernatremi
- Susadığını hissedemeyen veya hissettiğinde bir tepki vermeyen hastalarda
- Hamilelik (bölüm 4.6'ya bakınız)
- Emzirme (bölüm 4.6'ya bakınız)
- Anüri

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İdiyosenkratik karaciğer toksisitesi

Tolvaptan, nadir görülen vakalarda total bilirubin (BT) seviyesindeki eşzamanlı yükselmelerle birlikte, kan alanin ve aspartat aminotransferaz (ALT ve AST) seviyelerinin idiyosenkratik yükselmesiyle ilişkilendirilir.

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

ODPBH'si bulunan hastalarla yapılan bir çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, hepatoselüler hasarın başlama periyodu (>3 x ULN ALT yükselmelerine bağlı), tedavinin başlamasından itibaren 3-14 ay içerisindedir ve bu artışlar 1– 4 ay içerisinde ALT'nin <3 x ULN seviyesine dönmesiyle reversibldır. Her ne kadar bu eşzamanlı yükselmeler tolvaptan tedavisinin kesilmesiyle reversibl olsa da, önemli ve anlamlı karaciğer hasarı potansiyeli gösterirler. Diğer

tıbbi ürünlerle gözlemlenen benzer değişiklikler, irreversibl ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici karaciğer hasarına neden olma potansiyeliyle ilişkilendirilir (bölüm 4.8'e bakınız).

İlacı yazan doktorların aşağıda belirtilen güvenlik tedbirlerine harfiyen uyması gerekir.

Önemli ve/veya irreversibl karaciğer hasarı riskini hafifletmek için, JİDREN tedavisine başlamadan önce hepatik transaminazlar ve bilirubin için kan testleri yapılmalı ve 18 ay boyunca ayda bir kez ve sonrasında düzenli 3 aylık aralıklarla bu testlere devam edilmelidir. Karaciğer hasarı olduğunu gösterebilecek semptomların (örneğin; halsizlik, anoreksi, mide bulantısı, sağ üst abdominal bölgede rahatsızlık hissi, kusma, ateş, döküntü, kaşıntı, koyu renkli idrar veya sarılık) eşzamanlı olarak izlenmesi tavsiye edilir.

Eğer bir hasta tedaviye başlamadan önce tedavinin kalıcı olarak kesilmesi kriterlerini (aşağıya bakınız) karşılayan anormal ALT, AST veya BT seviyeleri gösterirse, tolvaptan kullanılması kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız). Tedaviyi kalıcı olarak kesmek için belirlenmiş limitlerin altında kalan anormal taban çizgisi seviyeleri gözlemlenmesi durumunda, tedavi, ancak tedavinin potansiyel faydalarının potansiyel risklere ağır basması şartıyla başlatılabilir ve karaciğer fonksiyon testlerine sıklığı arttırılarak devam edilmelidir. Bir karaciğer uzmanına danışılması tavsiye edilir. Tedavinin ilk 18 ayı boyunca, JİDREN, sadece doktorları karaciğer fonksiyonlarının tedaviyi kaldırabileceğini belirten hastalara verilmelidir.

Karaciğer hasarıyla tutarlı semptom veya belirtilerin başlangıcında ya da tedavi süresince ALT veya AST seviyelerinde anormal yükselişler olduğu tespit edilirse, JİDREN uygulamaları kesilmeli ve ALT, AST, BT ve alkalin fosfataz (AP) testleri de dahil olmak üzere, mümkün olan en kısa zamanda testler tekrarlanmalıdır (tercihen 48-72 saat içerisinde).

Semptomlar/ belirtiler/ laboratuvar anormallikleri stabilize edilene veya tamamen çözülene kadar, testlerin sıklığı arttırılarak devam edilmelidir ve ancak bundan sonra JİDREN tedavisi tekrar başlatılabilir.

ALT ve AST seviyelerinin normal üst limitin (ULN) 3 kat altında olması durumunda, aynı veya daha düşük doz seviyeleri verilen hastalar daha sık yapılan ölçümlerle izlendiğinde, JİDREN tedavisine dikkatli bir şekilde tekrar başlanabilir, çünkü sürekli tedavi sırasında transaminaz seviyelerinin bazı hastalarda stabilize olduğu görünmektedir.

Güncel klinik uygulama, transaminaz seviyelerinin aynı kaldığının veya arttığının teyit edilmesi üzerine, JİDREN tedavisinin yarıda kesilmesi ve anlamlı artışların ve/veya karaciğer hasarına yönelik klinik semptomların kalıcı olması durumunda, tedavinin tamamen kesilmesi gerektiğini belirtmektedir.

Tedavinin tamamen kesilmesiyle ilgili tavsiye edilen kılavuzlar şunları içerir:
- ALT veya AST > ULN'nin 8 katı,
- ALT veya AST > ULN'nin 5 katı, 2 haftadan daha uzun bir süre boyunca,
- ALT veya AST > ULN'nin 3 katı ve (BT > ULN'nin 2 katı ya da Uluslararası Normalize Edilmiş Oran [NR] > 1,5),
- ALT veya AST > ULN'nin 3 katı, yukarıda da bahsi geçen karaciğer hasarıyla ilgili kalıcı semptomlarla birlikte.

Su tüketimi
Tolvaptan, örneğin; susuzluk, poliüri, noktüri ve pollaküri (bölüm 4.8'e bakınız) gibi su kaybına bağlı advers reaksiyonlara sebep olabilir. Bundan dolayı, hastaların suya (veya diğer aköz sıvılara) erişimi olmalı ve bu sıvıları yeterli miktarda tüketmelidir. Hastalara, aşırı susuzluk veya dehidrasyonu önlemek için, ilk susuzluk belirtisinde su içmeleri veya diğer aköz sıvıları tüketmeleri söylenmelidir.

Buna ek olarak, hastalar, susadıklarını hissetseler de hissetmeseler de yatmadan önce 1-2 bardak sıvı tüketmeli ve gece idrara kalktıktan sonra yeniden sıvı almalıdırlar.

Dehidrasyon
Tolvaptan kullanan hastalarda hacim durumu izlenmelidir, çünkü tolvaptan tedavisi renal bozukluk için bir risk faktörü teşkil eden aşırı dehidrasyona sebep olabilir. Vücut kilosunun doğru takibi önerilmektedir. İlerleyen kilo kaybı, ilerleyen dehidrasyonun erken belirtisi olabilir. Dehidrasyon durumu belirgin hâle gelirse, uygun tedbirler alınmalıdır. Bu tedbirler, tolvaptan tedavisinin yarıda bırakılması veya tolvaptan doz seviyesinin düşürülmesini ve sıvı tüketiminin arttırılmasını içerebilir. Uygun düzeyde sıvı tüketmesini engelleyen hastalıkları olanlarda ya da örneğin; kusma veya ishal gibi durumlara bağlı olarak su kaybetme riski artan hastalarla özel olarak ilgilenilmelidir.

İdrar çıkışını engelleyen durumlar
İdrar çıkışı sürmelidir. Örneğin; prostatik hipertrofi veya miktürisyon bozukluğu olan hastalar gibi kısmı idrar çıkışı obstrüksiyonu olan hastaların akut idrar retansiyonu geliştirme riski artmaktadır.

Sıvı ve elektrolit dengesi
Tüm hastaların sıvı ve elektrolit durumu izlenmelidir. Tolvaptan uygulaması bol akuarez indükler; dehidrasyona neden olabilir; serum sodyum seviyesini yükseltir ve hipernatramik hastalarda kontrendikedir. Bundan dolayı, dehidrasyon durumunu izlemek amacıyla, serum kreatinin, elektrolitler ve elektrolit dengesizliğine yönelik semptomlar (örneğin; baş dönmesi, baygınlık, palpitasyon, kafa karışıklığı, halsizlik, yürüyüş bozukluğu, reflekslerde aşırı artış, nöbetler, koma gibi) tolvaptan tedavisi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmelidir.

Uzun süreli tedavi sırasında, elektrolitler en az her üç ayda bir kez ölçülmeli ve izlenmelidir.

Serum sodyum anormallikleri
Tedavi öncesinde gözlemlenen sodyum anormallikleri (hipoantremi veya hiperantremi), tolvaptan tedavisine başlamadan önce tedavi edilerek düzeltilmelidir.

Anafilaksi
Pazarlama sonrası tecrübelerde, tolvaptan uygulaması sonrasında rapor edilen anafilaksi (anafilaktik şok ve genel olarak döküntü de dahil) vakası çok nadirdir. Bu tür reaksiyonlar, ilk tolvaptan uygulaması sonrasında görülmüştür. Hastalar tedavi süresince dikkatle gözlenmelidir. Benzazepin veya benzazepin türevlerine (örneğin; benazepril, konivaptan, fenoldopam mesilat veya mirtazapin) karşı aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalar, tolvaptana karşı aşırıduyarlılık reaksiyonu riski altında olabilirler (bölüm 4.3'e bakınız).

Bir anafilaktik reaksiyon ya da başka ciddi alerjik reaksiyon gözlemlenmesi halinde, tolvaptan uygulaması derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Aşırı hassasiyet kontrendike bir durum olduğundan, bir anafilaktik reaksiyon ya da başka ciddi alerjik reaksiyonlar sonrasında tedavi asla yeniden başlatılmamalıdır.

Diabetes mellitus
Glukoz konsantrasyonu seviyesi yüksek olan (örneğin, 300 mg/dL'den fazla) şeker hastaları psödo hiponatremi gösterebilirler. Bu durum, tolvaptan tedavisi öncesinde ve sırasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Tolvaptan hiperglisemiye neden olabilir (bölüm 4.8'e bakınız). Bundan dolayı, tolvaptan ilacıyla tedavi edilen şeker hastaları dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir. Bu durum, özellikle, yeterli şekilde kontrol edilmeyen tip II diyabet hastaları için geçerlidir.

Ürik asit artışları
Böbreklerin ürik asit klirensinde azalma tolvaptan ilacının bilinen bir etkisidir. ODPBH'si olan hastalarla yapılan bir çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, plasebo ile tedavi edilen hastalara (%1,7) kıyasla, tolvaptan ile tedavi edilen hastalarda (%6,2) potansiyel olarak klinik açıdan anlamlı düzeyde artmış ürik asit (10 mg/dL'den fazla) daha yüksek oranda rapor edildi. Gut advers reaksiyonları plasebo verilen hastalara (7/483, %1,4) kıyasla, tolvaptan ile tedavi edilen hastalarda (28/961, %2,9) daha sık rapor edildi. Buna ek olarak, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada, gut hastalığını tedavi etmek için kullanılan allopurinol seviyesinde artış olduğu ve başka tıbbi ürünler de kullanıldığı gözlemlendi. Serum ürik asit üzerinde gözlemlenen etkiler, tolvaptanın idrar ozmolalitesi üzerindeki etkilerine karşı meydana gelen reversibl renal hemodinamik değişikliklere atfedilir ve klinik açıdan ilgili olabilir. Bununla birlikte, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada

gözlemlenen ürik asitte artış ve/veya gut vakaları ciddi değildi ve tedavinin kesilmesine neden olmadı.

Ürik asit konsantrasyonları, JİDREN tedavisi öncesinde ve semptomlara bağlı olarak tedavi sırasında belirtildiği şekilde değerlendirilmelidir.

Tolvaptanın glomerular filtrasyon hızı (GFR) üzerindeki etkisi
Tolvaptan tedavisi başlangıcında, ODPBH çalışmalarında, GFR düzeyinde reversibl bir azalma gözlemlenmiştir.

Kronik böbrek hastalığı
Geç 4. evre KBY (eGFR <25 mL/dk/1,73 m^2) hastaları için kısıtlı veri bulunmaktadır. 5. evre KBY hastaları için veri bulunmamaktadır. Böbrek yetmezliği 5. evre KBY'ye ilerlemesi durumunda tolvaptan tedavisi durdurulmalıdır.

Laktoz intoleransı
JİDREN, yardımcı madde olarak laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç, tablet başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Diğer tıbbi ürünlerin tolvaptan farmakokinetiği üzerine etkileri
CYP3A4 tolvaptan metabolizmasındaki baskın enzimdir. Tolvaptan diğer CYP3A4 substratlarının farmakokinetiğini anlamlı olarak değiştirmemektedir.

CYP3A inhibitörleri
Orta dereceli (örneğin; amprenavir, aprepitant, atazanavir, siprofloksasin, krizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromisin, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) veya güçlü (örneğin; itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromisin) CYP3A inhibitörleri olan tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanılması tolvaptan maruziyet düzeyini arttırır.

Ketokonazol
Tolvaptan ve ketokonazol ilaçlarının birlikte uygulanması, tolvaptan için eğri altında kalan alanda (EAA) %440'lık bir artış ve maksimum plazma konsantrasyonunda (C_{maks}) %248'lik bir artış ile sonuçlanır.

Tolvaptan ve orta dereceli CYP3A inhibitörü flukonazol ilaçlarının birlikte uygulanması, C_{maks} ve EAA değerlerinde sırasıyla %80 ve %200 artış ile sonuçlanmıştır.

Greyfurt suyu
Tolvaptan ile birlikte orta dereceli ve güçlü CYP3A inhibitörü greyfurt suyu tüketimi tolvaptan zirve konsantrasyonunun (C_{maks}) iki katına çıkması ile sonuçlanmıştır.

Orta dereceli veya güçlü CYP3A inhibitörleri aldıkları süre boyunca hastalara verilen tolvaptanın doz seviyesinin düşürülmesi tavsiye edilir (bölüm 4.2'ye bakınız). Orta dereceli veya güçlü CYP3A inhibitörleri alan hastalar, özellikle de bu inhibitörleri günde bir defadan daha sık alıyorlarsa, dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir.

CYP3A indükleyiciler
Güçlü CYP3A indükleyicileri (örneğin, rifampisin) olan tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanılması, tolvaptan maruziyet seviyesini ve etkililiğini azaltacaktır. Tolvaptan ve rifampisin ilaçlarının birlikte alınması, tolvaptan için ölçülen C_{maks} ve EAA değerlerini yaklaşık %85 oranında azaltmıştır. Bundan dolayı, tolvaptanın güçlü CYP3A indükleyicileriyle (örneğin; rifampisin, rifabutin, rifapentin, fenitoin, karbamazepin ve St John's Wort (sarı kantaron)) eşzamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Serum sodyum konsantrasyonunu arttıran tıbbi ürünlerle birlikte kullanılması
Tolvaptanın hipertonik salin, oral sodyum formülasyonları ve serum sodyum konsantrasyonunu arttıran tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığı klinik çalışmalardan elde edilmiş hiçbir deneyim ve bilgi yoktur. Efervesan analjezik preparatlar gibi yüksek sodyum içerikli tıbbi ürünler ve dispepsi için sodyum içeren belirli tedaviler de serum sodyum konsantrasyonunu arttırabilir. Tolvaptanın serum sodyum konsantrasyonunu arttıran tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanılması, daha yüksek bir hipernatremi geliştirme riskiyle sonuçlanır ve bundan dolayı tavsiye edilmez.

Diüretik
Diüretik kombinasyonuyla birlikte tolvaptan ODPBH hastalarında geniş ve kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır. Her ne kadar tolvaptan ile loop ve tiazid grubu diüretiklerin eşzamanlı kullanılmasının bir sinerjik veya aditif etkisi varmış gibi görünmese de, her ilaç sınıfının şidddetli dehidrasyona sebep olma potansiyeli vardır – ki bu da, renal bozukluk açısından bir risk teşkil eder. Dehidrasyon veya renal bozukluk belirgin hale gelirse; uygun tedbirler alınmalıdır ve bu tedbirler, tolvaptan tedavisinin yarıda kesilmesini ya da tolvaptan ve/veya diüretik doz seviyelerinin düşürülmesini ve su tüketiminin arttırılmasını içerebilir. Renal bozukluğun veya dehidrasyonun potansiyel diğer nedenleri ele alınarak değerlendirilmelidir.

Tolvaptanın Diğer Ürünlerin Farmakokinetik Özellikleri Üzerindeki Etkisi
CYP3A substratlar
Sağlıklı deneklerde, bir CYP3A substratı olan tolvaptanın bazı diğer CYP3A substratlarının (örneğin; varfarin veya amiodaron) plazma konsantrasyonları üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Tolvaptan, lovastatin plazma seviyelerini 1,3-1,5 kat arttırmıştır. Her ne kadar bu artış klinik

açıdan ilgili olmasa da, tolvaptanın CYP3A4 substratlarına karşı maruziyet seviyesini potansiyel olarak arttırabileceğini göstermektedir.

Transporter substratlar
P-glikoprotein substratlar: *İn-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-pg substratları (örneğin, dabigatran) kullanan hastalar tolvaptan ilacıyla tedavi edildiklerinde dikkatli bir şekilde tedavi edilmeli ve aşırı etkiler açısından değerlendirilmelidir.

OATP1B1/OAT3/BCRP ve OCT1: *İn-vitro* çalışmalar, tolvaptan veya onun oksobütirik metabolitinin OATP1B1, OAT3, BCRP ve OCT1 transporterleri inhibe etme potansiyeli olabileceğini göstermiştir. Tolvaptan (90 mg) ile rosuvastatin (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.

Oksobutirik asit metabolit (OATP1B1 ve OAT3 inhibitörleri) plazma konsantrasyonu yükselmiş sağlıklı hastalarda, rosuvastatin (OATP1B1 substratı) veya furosemid (OAT3 substratı) kullanımı rosuvastatin veya furosemid farmakokinetiğini anlamlı olarak değiştirmemiştir. Tolvaptan faz 3 yönlendirici deneyde sıklıkla kullanılan statinler (örneğin; rosuvastatin ve pitavastatin), OATP1B1 veya OATP1B3 substratlarıdır; bununla birlikte, ODPBH hastalarıyla tolvaptan için yapılan faz 3 yönlendirici deneyi sırasında advers etki profilinde hiçbir değişiklik gözlemlenmemiştir.

Eğer OCT1 substratları (örneğin, metformin) tolvaptan ile birlikte uygulanırsa, hastalar dikkatli bir şekilde tedavi edilmeli ve bu ilaçların aşırı etkilerine karşı değerlendirilmelidir.

Diüretik veya diüretik olmayan anti-hipertansif ilaç(lar)
ODPBH hastalarıyla yapılan deneylerde ayakta tansiyon ölçümü rutin olarak yapılmadı; bundan dolayı, tolvaptanla farmakodinamik bir etkileşime bağlı bir ortostatik/postural hipotansiyon riski göz ardı edilemez.

Vazopresin analogları ile birlikte kullanım
Tolvaptan, renal akuaretik etkisinin yanı sıra, endotelyal hücrelerden koagülasyon faktörleri (örneğin, von Willebrand faktörü) salınımında yer alan vasküler vazopresin V2 reseptörlerini bloke edebilir. Bundan dolayı, tolvaptanla birlikte uygulandığında, örneğin, desmopresin gibi vazopresin analoglarının etkisi, bu tür analogları kanamayı önlemek veya kontrol etmek amacıyla kullanan hastalarda azalabilir. JİDREN'in vazopresin analoglarıyla birlikte uygulanması tavsiye edilmez.

Sigara ve alkol kullanımı
ODPBH deneylerinde sigara ve alkol geçmişiyle ilgili elde edilen veriler, sigara ve alkol kullanımının tolvaptanla ODPBH tedavisinin etkililiği ve güvenliliğinde olan muhtemel etkileşimini tespit etmek için oldukça kısıtlıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
JİDREN'in doğum kontrolü uygulamayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı önerilmez.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda tolvaptan kullanımıyla ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarla yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir.

JİDREN'in gebelerde kullanımı kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).

Laktasyon dönemi
Tolvaptanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlarla yapılan çalışmalar tolvaptanın süte geçtiğini göstermiştir. Yenidoğanlar için risk gözardı edilmemelidir. JİDREN, emzirme döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Hayvanlarla yapılan çalışmalar, fertilite üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir (bölüm 5.3'e bakınız). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
JİDREN'in araç veya makine kullanımı üzerindeki etkisi azdır. Bununla birlikte, araç veya makine kullanırken, ara sıra baş dönmesi, asteni veya halsizlik meydana gelebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlik profili özeti

Farmakodinamik olarak tahmin edilen ve çoğunlukla rapor edilen advers reaksiyonlar; susuzluk, poliüri, noktüri ve polaküri sırasıyla hastaların %55, %38, %29 ve %23'ünde gözlenmektedir. Ayrıca tolvaptan, seyrek olan toplam-bilirubin (BT; %0,2) yükselmelerinin beraberinde kan alanin aminotransferaz (ALT; %4,4) ve aspartat aminotransferaz (AST; %3,1) ayrı ayrı yükselmeleri ile ilişkilidir.

Advers Reaksiyon Tablosu

Tolvaptan tedavisi ile ilişkili advers ilaç reaksiyonları sıklıkları aşağıdaki tabloda verilmektedir. Tablo, klinik çalışma veya pazarlama sonrası raporlanan advers ilaç reaksiyonlarını içermektedir.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler daha ciddi istenmeyen etkilerle başlanıp istenmeyen olayın ciddiyeti azalacak şekilde devam edilmiştir.

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 Hipernatremi İştahsızlık Hiperürisemi Hiperglisemi Gut hastalığı		
Psikiyatrik hastalıkları		Uykusuzluk		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı Baş dönmesi	Disguzi Senkop		
Kardiyak hastalıkları		Çarpıntı		
Solunum göğüs bozuklukları, mediastinal hastalıkları		Dispne		
Gastrointestinal hastalıkları	İshal Ağızda kuruluk	Karın ağrısı		

		Abdominal distansiyon Kabızlık Dispepsi Gastroözofajeal reflü		
Hepato-bilier hastalıkları		Anormal hepatik fonksiyon		Akut hepatik yetmezliği*
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kuru cilt Döküntü Kaşıntı Ürtiker		
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Artralji Kas spazmları Miyalji		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Noktüri Pollaküri Poliüri			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Halsizlik Susuzluk	Asteni		
Araştırmalar		Alanin aminotransferaz seviyesinde artış Aspartin aminotransferaz seviyesinde artış Ağırlıkta azalma Ağırlıkta artış	Bilirubin seviyesinde artış	Kanda kreatin kinaz seviyesiynde artış

*Tolvaptanın ODPBH'de pazarlama sonrası araştırması sırasında gözlenmiştir. Karaciğer transplantasyonu gerek görülmüştür.

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

Laboratuvar sonuçları

Tolvaptan alan hastaların %4,4'ünde (42/958) ve plasebo alan hastaların %1'inde (5/484) ALT seviyesinin yükseldiği (>3 x normal [ULN] üst sınırı) gözlemlenirken, tolvaptan alan hastaların %3,1'inde (30/958) ve plasebo alan hastaların %0,8'inde (4/484) AST seviyesinin yükseldiği (>3 x ULN) gözlemlenmiştir. Tolvaptan ile tedavi edilen bu hastalardan ikisi (2/957, %0,2) ve bu çalışmanın uzantısı olarak yapılan açık etiketli çalışmada yer alan bir hastayla birlikte toplam üç

hasta, BT seviyesinde gözlemlenen eşzamanlı yükselmeyle (>2 x ULN) birlikte karaciğer enzimleri seviyesinde artış (>3 x ULN) gösterdi.

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 (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 deneklerde yapılan çalışmalarda, 480 mg'a kadar olan tek oral dozlar (tavsiye edilen maksimum günlük dozun 4 katı) ve 5 gün boyunca günde bir defa 300 mg'a kadar olan çoklu-dozlar iyi tolere edilmiştir. Tolvaptan entoksikasyonuna yönelik spesifik bir antidot yoktur. Bir akut doz aşımının belirti ve semptomları, aşırı farmakolojik etkinin belirti ve semptomlarının bir göstergesi olabilir. Bunlar: serum sodyum konsantrasyonunda bir artış, poliüri, susuzluk ve dehidratasyon / hipovolemi.

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 aktivitede azalma, sendeleyerek yürüme, tremor ve hipotermi bulunmaktaydı.

Aşırı dozdan şüphelenilen hastalarda yaşam belirtilerinin, elektrolit konsantrasyonlarının, EKG ve sıvı durumunun değerlendirilmesi tavsiye edilir. Akuarez 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: Diüretikler, vazopressin 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.

Farmakodinamik etkiler
Sağlıklı deneklerde ve ODPBH görülen hastalarda KBY evleri 1 ilâ 4 boyunca tolvaptanın farmakodinamik etkileri değerlendirilmiştir. Tolvaptanın serbest su klirensi ve idrar hacmi üzerindeki etkileri, daha sonraki safhalarda gözlemlenen daha az mutlak etkiyle tüm KBY evreleri boyunca aşikardır – ki bu da, tam işleyen nefron sayısının azalmasıyla tutarlıdır. Ayrıca, 3 haftalık tedaviyi takiben, tüm KBY evrelerinde ortalama toplam böbrek hacminde akut azalmalar gözlemlenmiş ve bu azalmalar KBY evre 1 için %-4,6 değerinden KBY evre 4 için %-1,9 değerine kadar çeşitlilik göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Tolvaptan tabletlerin ODPBH tedavisi için geliştirilmesine yönelik klinik programın asli odak noktası bir tek pivotal, çok uluslu, faz 3, randomize, plasebo kontrollü çalışmadır ve bu çalışmada oral yoldan bölünmüş dozlar halinde uygulanan tolvaptan tedavi rejimlerinin (60 mg/gün ve 120 mg/gün arasında titre edilmiş) uzun süreli güvenlilik ve etkililiği ODPBH'ı olan 1.445 hastada plasebo ile karşılaştırılır. ODPBH endikasyonunda endikasyonunda, ABD'de 8, Hollanda'da 1, Japonya'da 3, Kore'de 1 adet çalışma ve birçok uluslu faz 3 pivotal klinik çalışma olmak üzere dünya çapında toplam 14 tane tolvaptan içeren klinik çalışma tamamlanmıştır.

Faz 3 pivotal klinik çalışmada (TEMPO 3:4, 156-04-251) Amerika kıtası, Japonya, Avrupa ve diğer ülkelerdeki 129 merkezden denekler yer almıştır. Bu çalışmanın temel amacı, plasebo ile tedavi edilen deneklere kıyasla, tolvaptanla tedavi edilen denekler için ölçülen toplam böbrek hacmindeki (TBH) değişiklik (yüzdelik olarak; %) oranı kullanılarak tolvaptanın ODPBH hastalarındaki uzun süreli etkililiği değerlendirimiştir. Bu çalışmada hızlı ilerleyen, erken ODPBH (modifiye edilmiş Ravine kriterlerini karşılayan TBH ≥750 mL, tahmin edilen kreatinin klirensi ≥ 60 mL/dk) kanıt ve bulgularını gösteren toplam 1.445 yetişkin (18-50 yaş) hasta, 2:1 oranıyla tolvaptan ve plasebo tedavilerine randomize edilmiştir. Hastalar 3 yıla kadar tedavi edilmiştir. Tolvaptan (n=961) ve plasebo (n=484) grupları, 39 olan yaş ortalamasıyla cinsiyet açısından iyi eşleştirilmiştir. Dahil etme kriterleri, başlangıçta erken hastalık ilerlemesi kanıt ve bulgularını gösteren hastaları tanımlamıştır. Başlangıçta, hastalar, 82 mL/dk/1,73 m^2'lik (Kronik böbrek hastalığı – epidemiyoloji işbirliği; CKD-EPI) ortalama tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızına (eGFR) sahipti ve hastaların %79'unun hipertansiyonu ve 1692 mL'lik bir ortalama TBH'si (972 mL/m'ye ayarlanan yükseklik) vardı. Deneklerin yaklaşık %35'i kronik böbrek hastalığı (KBY) evre 1, %48'i KBY evre 2 ve %17'si KBY evre 3 ($eGFR_{CKD-EPI}$) hastalarından seçilmiştir. Her ne kadar bu kriterler çalışma popülasyonunun hastalığı hızlı progresyon gösteren hastalarla zenginleştirilmesi açısından faydalı olsa da, stratifikasyon kriterlerini (yaş, TBH, GFR, Albüminüri, Hipertansiyon) esas alan alt-grup analizleri, bu tür risk faktörlerinin genç yaştaki hastalardaki mevcudiyetinin daha hızlı hastalık progresyonu öngördüğünü göstermektedir.

Primer sonlanım noktasına ait sonuçlar ve plasebo grubundaki denekler için TBH'de ölçülen değişiklik oranına kıyasla, tolvaptan grubuna randomize edilen (yüzde cinsinden normalize edilen) denekler için ölçülen değişiklik oranı istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı. 3 yıl boyunca

gözlemlenen TBH artış oranı, plasebo kullanan deneklerle kıyaslandığında, tolvaptanla tedavi edilen denekler için anlamlı düzeyde daha düşüktü: sırasıyla yılda %5,51'e kıyasla yılda %2,80 (geometrik ortalama oranı 0.974; %95 GA 0.969 – 0.980; p<0.0001).

Önceden belirlenmiş sekonder sonlanım noktaları sırayla test edildi. Bileşik ikincil sonlanım noktası (ODPBH progresyonu), aşağıda belirtilenlerin çoklu klinik progresyon vakalarına kadar geçen zamandı:

1) Kötüleşen böbrek fonksiyonu (tedavi süresince [titrasyon işleminin bitişinden son ilaç vizitesine kadar] resiprokal serum kreatinin seviyesinde %25'lik kalıcı [en az 2 hafta boyunca tekrarlandı] bir azalma olarak tanımlandı),
2) Medikal olarak anlamlı böbrek ağrısı (hastalık izni, son-çare analjezikler, narkotik ve anti-nosiseptif ilaçlar, radyolojik veya cerrahi müdahale gerektiren durumlar),
3) Kötüleşen hipertansiyon,
4) Kötüleşen albüminüri.

ODPBH'ye bağlı vakaların nispi oranı, tolvaptanla tedavi edilen hastalarda %13,5 azaldı (tehlike oranı, 0,87; %95 GA, 0,78 – 0,97; p=0.0095).

Bileşik sekonder sonlanım noktasının sonuçları, öncelikle kötüleşen böbrek fonksiyonu ve medikal olarak anlamlı böbrek ağrısı üzerindeki etkilere atfedilir. Plaseboyla kıyaslandığında, tolvaptanla tedavi edilen hastalarda renal fonksiyon vakası gözlemleme olasılığı %61,4 oranıyla daha azdı (tehlike oranı, 0,39; %95 GA, 0,26 – 0,57; nominal p <0.0001); öte yandan, tolvaptanla tedavi edilen hastalarda böbrek ağrısı vakası gözlemleme olasılığı %35,8 oranıyla daha azdı (tehlike oranı, 0,64; %95 GA, 0,47 – 0,89; nominal p=0.007). Buna karşılık, tolvaptanın ne hipertansiyon ne de albüminüri progresyonu üzerinde hiçbir etkisi yoktu.

TEMPO 4:4; 13 ülke ve 106 merkezden 871 hastanın katılımıyla tamamlanmış olan TEMPO 3:4 Çalışmasının açık-etiketli uzatma çalışmasıdır. Bu çalışmada tolvaptanın, 5 yıl boyunca (erken tedavi edilen) aktif tedavi alan hastalar ile 3 yıl süreyle plasebo alıp sonradan 2 yıl süreyle aktif tedaviye döndürülen (geç tedavi edilen) hastalar üzerinde güvenlilik, TBH (toplam böbrek hacmi) ve eGFR üzerine etkililiği karşılaştırılmıştır.

Birincil sonlanım noktası olan TBH'de 5 yıllık sürede, erken tedavi alan ve geç tedavi alan grupta değişimde, önceden belirlenen istatistiksel anlamlılık eşiğine (p=0.358) ulaşan bir fark oluşmamıştır (-%1,7). Her iki grupta da TBH'deki büyüme yavaşlamıştır, bu ilk 3 yılda plaseboya göre olmuştur. Hem erken hem geç tedavideki hastalar tolvaptan tedavisinden benzer düzeyde fayda görmüşlerdir.

Böbrek fonksiyonları üzerine olan olumlu etkilerin kalıcılığının değerlendirildiği ikincil sonlanım noktasına bakıldığında; TEMPO 3:4 pivot çalışmasının sonunda eGFR'de gözlenen koruma, (takip

viziti 1 ve 2'de 3,01'den 3,34 mL/dk/1,73 m^2'ye) açık etiketli çalışmada da devam etti. Önceden belirlenmiş karışık etki modeli tekrarlama ölçümü (MMRM) analizinde (3,15 mL/dk/1,73 m^2, %95 GA 1,462'den 4.836'ya, p = 0.0003) ve başlangıç eGFR verisinin ileriye taşındığı duyarlılık analizinde (2,64 mL/dk./1,73 m^2, %95 GA 0.672'den 4.603'e, p = 0.0086) fark devam etti. Bu veriler tolvaptanın böbrek fonksiyonundaki bozulmayı yavaşlatabileceğini ve bu faydaların tedavi süresini aşarak kalacağını gösterebilecektir.

JİDREN tedavisi ile böbrek fonksiyonlarındaki yavaşlama oranının sürüp sürmeyeceği ve son dönem böbrek yetmezliğinin başlamasını geciktirme gibi ODPBH'nin klinik sonuçlarına etkisi ile ilgili daha uzun süreli veriler şu anda bulunmamaktadır.

PKD1 ve PKD2 genotiplemesi açık etiketli uzatma çalışmasına (TEMPO 4:4) dahil edilen hastaların çoğunda yapılmıştır fakat sonuçlar henüz bilinmemektedir.

2 yıllık ilave tolvaptan tedavisi sonrasındaki toplam 5 yıllık tolvaptan terapisi sonucunda yeni güvenlilik uyarısı tanımlanmamıştır.

Çok uluslu, çok merkezli, randomize bırakmalı, plasebo kontrollü, çift kör faz 3 çalışmada (156-13-210) tolvaptan 45 mg/gün -120 mg/gün tedavinin plaseboya karşı etkinliği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Bu hastalar çalışma öncesi beş haftalık dönemde yukarıya doğru titre edilen tolvaptan dozlarını tolere edebilen hastalardı. Çalışmada randomize bırakılma metodundan yararlanılmasının nedeni iki haftası randomizasyon öncesi tek kör doz titrasyonu dönemi ve üç haftası çalışmaya alınma dönemi olmak üzere toplam beş haftalık dönemde hastaların tolvaptanı daha fazla tolere etmesini sağlamaktı. Çalışma metodu tedavinin erken bırakılması ve çalışma bitim noktası verilerinde eksik verileri en aza indirgemeye yönelikti.

Kronik böbrek yetmezliği bulunan (18-65 yaş arası) 1370 hasta, eGFR düzeyi 25-65 mL/dk/1,73 m^2 olan 56 yaştan küçük hastalar veya eGFR düzeyi 25-44 mL/dk/1,73 m^2 olan ve ek olarak yıllık eGFR düşüş hızı 2 mL/dk/1,73 m^2 üzerinde olan 56-65 yaş arası hastalar, 12 aylık bir süreçte tolvaptan (n=683) veya plasebo (n=687) almak üzere randomize edildiler. Randomize edilen hastaların başlangıç ortalama eGFR düzeyleri 41 mL/dk/1,73 m^2 (KBY-EPI) idi ve 318 kişinin (%23'ünün) geçmiş TBH (toplam böbrek hacmi) değerleri bulunmaktaydı, ortalama 2.026 mL. Yaklaşık olarak %5'inin eGFR düzeyleri 60 mL/dk/1,73 m^2 veya daha büyük (KBY evre 2), %75'inin eGFR düzeyi 30-60 mL/dk/1,73 m^2 arasında (KBY evre 3) %20'sinin eGFR düzeyi 15-30 mL/dk/1,73 m^2 arasında (KBY evre 4).
KBY evre 3, %30'u evre 3a (eGFR 45-60 mL/dk/1,73 m^2 arasında) ve %45'i 3b (eGFR 30- 45 mL/dk/1,73 m^2 arasında) olarak iki alt gruba ayrılabilir.

Çalışmanın birincil bitim noktası eGFR düzeyinde başlangıca göre tedavi sonundaki değişimdi. Tolvaptan ile tedavi edilen hastalarda eGFR düzeyindeki azalma plasebo ile tedavi edilen hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü (p< 0.0001). Bu çalışmada eGFR düzeyindeki 1,27

mL/dk/1,73 m^2'lik tedavi farkı %35'lik bir azalmaya tekabül ediyor. Tolvaptan grubunda bir yıl sonunda eGFR düzeyindeki azalma -2,34 mL/dk/1,73 m^2, plasebo grubunda ise -3,61 mL/dk/1,73 m^2 olarak gözlendi. Kilit ikincil bitim noktası tolvaptan tedavisi ile plasebo tedavisinin etkinliğinin çalışma boyunca yıllık eGFR eğrisindeki tüm ölçüm noktalarında karşılaştırılmasıydı. Bu verilerde de tolvaptan plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin fayda gösterdi ($p< 0.0001$).

Birincil ve ikincil bitim noktalarının altgrup analizlerine bakıldığında plaseboya göre tedavi etkinliği tüm KBY evrelerinde 2, 3a, 3b ve erken 4 (eGFR 25-29 mL/dk/1,73 m^2) olmak üzere istikrarlı bir şekilde benzerdi.

Önceden tanımlanmış bir altgrubun analizi tolvaptanın, nispeten daha yavaş eGFR düşüşü olan 55 yaş üstündeki hastaların olduğu bu küçük grupta tolvaptanın daha az etkili olduğunu gösterdi.

Pediyatrik popülasyon
Avrupa İlaç Ajansı, polikistik böbrek hastalığı olan bir veya birden fazla pediyatrik popülasyon altkümesinde tolvaptanla yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tolvaptan, oral uygulamayı takiben, hızla emilerek dozlama işleminden yaklaşık 2 saat sonra pik plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Tolvaptanın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %56'dır.

Tolvaptan yağ oranı yüksek yemeklerle birlikte uygulandığında, tolvaptan pik konsantrasyonları 2 kata kadar arttı, ancak EAA değeri değişmedi. Her ne kadar bu bulgunun klinik olarak ilgili olup olmadığı bilinmese de, maksimal maruziyet düzeyini arttırma riskini asgari düzeye indirmek amacıyla, sabah dozları aç karnına alınmalıdır (bölüm 4.2'ye bakınız).

Dağılım:

Pik plazma konsantrasyonlarının, ≥300 mg'lık tek oral dozları takiben, muhtemelen emilim satürasyonu nedeniyle stabil duruma geldiği görülmektedir. Tolvaptan plazma proteinlerine reversibl olarak (%98) bağlanır.

Biyotransformasyon:

Tolvaptan, neredeyse sadece CYP3A ile karaciğerde kapsamlı olarak metabolize edilir. Tolvaptan zayıf bir CYP3A4 substratıdır ve herhangi bir inhibitör aktivitesi olduğu görülmemiştir.

İn-vitro çalışmalar tolvaptanın CYP3A'ya yönelik hiçbir aktivitesi olmadığını göstermiştir. Plazma, idrar ve dışkıda 14 adet metabolit tayin edilmiştir; biri dışında hepsi CYP3A ile

metabolize edilmiştir. Sadece oksobütirik asit metaboliti toplam plazma radyoaktivitesinin %10'undan daha fazla bir düzeyde mevcuttur; diğer tüm metabolitlerin konsantrasyonları tolvaptanınkinden daha azdır.

Tolvaptan metabolitlerinin tolvaptan farmakolojik etkisine katkısı ya çok azdır ya da hiçbir katkısı yoktur; tolvaptanla kıyaslandığında, tüm metabolitlerin insan V2 reseptörlerine yönelik antagonist aktivitesi ya hiç yoktur ya da zayıftır. Terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 8 saattir ve ilk dozun ardından tolvaptan kararlı durum konsantrasyonları elde edilir.

Eliminasyon:
İntakt etkin maddenin %1'inden daha azı idrarda değişmeden atılır. Değişmemiş tolvaptanın, radyoaktivitenin %32'sine tekabül ettiği radyoaktif etiketli tolvaptan deneyleri, radyoaktivitenin %40'ının idrarda ve %59'unun dışkıda geri kazanıldığını göstermiştir. Tolvaptan plazmada sadece küçük bir bileşendir (%3).

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:
Tek oral dozları takiben, C_{maks} değerleri 30 mg'dan 240 mg'a kadar olan dozlarda doz orantılı artışlardan daha az artış göstermiş ve ardından, 240 mg'dan 480 mg'a kadar olan dozlarda stabil durumda kalmıştır; EAA doğrusal olarak artmıştır.

Tolvaptan maruziyet düzeyi, 30 mg'lık bir doza kıyasla, günlük 300 mg'lık çoklu dozları takiben sadece 6,4 kat arttı. Tolvaptan maruziyet düzeyi (EAA), ODPBH hastalarında 30 mg/gün, 60 mg/gün ve 120 mg/gün'lük bölünmüş doz rejimleri için doğrusal olarak artmıştır.

Özel Popülasyonlardaki Farmakokinetik Özellikleri
Yaş:
Hastanın yaşı tolvaptan klirensini anlamlı düzeyde etkilememiştir.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif ya da orta derecede zarar görmüş hepatik fonksiyonun (Child-Pugh sınıf A ve B) tolvaptanın farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkisi, farklı sebeplere bağlı karaciğer hastalığı olan 87 hastada araştırıldı. 5 mg'dan 60 mg'a kadar çeşitlilik gösteren dozlar için klirenste klinik olarak anlamlı hiçbir değişiklik görülmemiştir. Şiddetli hepatik bozuklukları olan hastalar için mevcut bilgiler oldukça kısıtlıdır (Child-Pugh sınıf C). Hepatik ödemi olan hastalarla yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizinde, tolvaptan EAA değeri, sağlıklı deneklere kıyasla, şiddetli (Child-Pugh sınıf C) ve hafif veya orta dereceli (Child-Pugh sınıf A ve B) hepatik bozukluğu olan hastalarda 3,1 kat ve 2,3 kat daha yüksekti.

Böbrek yetmezliği:
Bir popülasyon farmakokinetik analizinde, sağlıklı deneklerle kıyaslandığında, ODPBH'si olan hastaların tolvaptan konsantrasyon seviyeleri yükselmiştir, çünkü renal fonksiyon 60 mL/dk/1,73

m^2'lik eGFR değerinin altına düşmüştür. $eGFR_{CKD-EPI}$ için 72,2'den 9,79'a (mL/dk/1,73 m^2) doğru gerçekleşen bir azalma, toplam vücut klirensindeki %32'lik bir azalmayla ilişkilendirilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite veya karsinojenik potansiyele yönelik geleneksel çalışmalar temelinde, klinik dışı veriler insanlara yönelik özel hiçbir tehlike göstermemiştir.

1000 mg/kg/gün (120 mg/gün önerilen maksimum insan dozuna maruz kalınan ilacın 2,6 katı) doz verilen tavşanlarda teratojenisite olduğu kaydedilmiştir. 300 mg/kg/gün (EAA bazında, 120 mg/gün önerilen maksimum insan dozuna maruz kalınan ilacın 1,2 katı) doz verilen tavşanlarda hiçbir teratojenik etki görülmemiştir.

Sıçanlarla yapılan bir peri- ve postnatal çalışmada, 1000 mg/kg/gün'lük yüksek dozlarda osifikasyonun geciktiği ve yavrunun vücut ağırlığının azaldığı görülmüştür.

Sıçanlarla yapılan iki adet fertilite çalışması, ilacın parenteral jenerasyon üzerindeki etkilerini (besin tüketimi ve vücut ağırlığında gözlemlenen azalma, salivasyon) göstermiştir, ancak tolvaptan erkeklerde üreme performansını etkilememiştir ve fetüs üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Her iki çalışmada da, dişilerde anormal östroz döngüleri gözlemlenmiştir.

Dişilerde (100 mg/kg/gün) üreme fonksiyonuna ilişkin hiçbir advers etki gözlemlenmeme düzeyi (NOAEL), insanlar için tavsiye edilen 120 mg/gün düzeyindeki maksimum doz seviyesinin yaklaşık 4,4 katı olarak gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen)
Mikrokristalin selüloz
Mısır nişastası
Povidon K-30
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Pigment karışımı PB-205042 mavi:
FD&C mavi no:2 indigo karmin alüminyum lak
Prejelatinize nişasta
Demir oksit sarı

6.2. Geçimsizlikler
Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü
24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 tablet içeren PVC/PE/PVDC alüminyum folyo blister ambalajda sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No: 156
Sancaktepe/İstanbul
Telefon: (0216) 398 10 63
Faks: (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
2024/247

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 02.08.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ