

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JİDREN 15 mg + 45 mg tablet, tedavi paketi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

JİDREN 15 mg tablet

Tolvaptan.....15 mg

JİDREN 45 mg tablet

Tolvaptan.....45 mg

Yardımcı maddeler:

JİDREN 15 mg tablet

Laktoz monohidrat (sıgır sütünden elde edilen).....45,27 mg

JİDREN 45 mg tablet

Laktoz monohidrat (sıgır sütünden elde edilen).....135,82 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

JİDREN 15 mg tablet

Tablet

Mavi renkli, üçgen bikonveks tablet

JİDREN 45 mg tablet

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'yı 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 aç karnına alınmalı, ikinci doz ilk dozdan 8 saat sonra aç veya tok karnına alınmalıdır. Bölünmüş doz rejimleri 60, 90 veya 120 mg/gün toplam dozlarında alınmalıdır.

Doz titrasyonu:

Tolvaptan başlangıç dozu: 45 mg + 15 mg bölünmüş doz rejiminde 60 mg/gün (uyandıktan hemen sonra veya kahvaltıdan önce alınan 45 mg ve bu dozdan 8 saat sonra alınan 15 mg) şeklinde olmalıdır. Başlangıç dozunun tolere edilmesi durumunda, en az birer hafta arayla bölünmüş dozlar şeklinde, 90 mg/gün (60 mg + 30 mg) ve hedef 120 mg/gün (90 mg + 30 mg) doz için yukarı doğru titre edilmelidir. Aşırı hızlı titrasyon sonucu yüksek doza karşı zayıf tolerans gelişmesini önlemek amacıyla, doz titrasyonu dikkatli yapılmalıdır. Hastalarda oluşabilecek tolerans durumuna göre, kullanılan doz bir düşük doz rejimine düşürülebilir. Hastalar tolere edebilecekleri en yüksek tolvaptan doz rejimi ile tedavi edilmelidir.

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 sıvı atılımını arttırıcı etkisine bağlı olarak görülebilecek dehidrasyon riskini izlemek amacıyla plazma ozmolalitesi veya serum sodyum düzeyi ve/veya vücut ağırlığı periyodik olarak takip edilmelidir.

JİDREN'in 5. evre KBY hastaları için güvenliliği ve etkililiği ile ilgili araştırma yapılmamıştır, dolayısıyla 5. evre KBY'ye ilerleyen hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır (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 içmesi veya başka sıvıları tüketmesi 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 tolerans gösteremeyen hastalarda doz 15 mg'a düşürülmelidir)
60 mg + 30 mg	30 mg (30 mg'a karşı tolerans gösteremeyen hastalarda doz 15 mg'a düşürülmelidir)
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 kullanılır.

Tabletler çiğnenmeden, bir bardak suyla alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Tolvaptan, anürik hastalarda kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Glomerüler filtrasyon hızı indeksi <10 mL/dk olan kişiler veya diyalize giren hastalarla hiçbir klinik deney yapılmamıştır. Böbrek fonksiyonu ciddi düzeyde azalmış (yani tahmini glomerüler

filtrasyon hızı (eGFR) <20) hastalarda karaciğer toksisitesi riski artacağından, bu hastalarda dikkatli olunmalıdır. Erken 4. evre KBY hastalarındaki veriler, 1, 2 veya 3. evre KBY hastalarında elde edilen verilere göre daha kısıtlı bulunmuştur (bölüm 5.1'e bakınız). Geç 4. evre KBY (eGFR <25 mL/dk/1,73 m²) 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 (Child-Pugh Sınıf A ve B) olan hastalarda, doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Tolvaptanın, çocuk ve adolesan hastalarda etkililik ve güvenliliği ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu yaş grubu hastalarda tolvaptan kullanması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaş artışının tolvaptan plazma konsantrasyonları üzerine etkisi bulunmamaktadır. Tolvaptanın 55 yaş üzeri otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında güvenlilik ve etkililiği ile ilişkili 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 depleyonu
- 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 seviyesindeki eş zamanlı 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 ($>3 \times \text{NÜS ALT}$ yükselmelerine bağlı), tedavinin başlamasından itibaren 3-14 ay içerisinde ve ALT'deki bu artış, 1-4 ay içerisinde normal seviyesine geri dönmektedir. Her ne kadar ALT'de meydana gelen yükselmeler tolvaptan tedavisinin kesilmesiyle geriye dönse de, bu hastalarda potansiyel karaciğer hasarı olabilmektedir. 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) eş zamanlı olarak izlenmesi tavsiye edilir.

Şayet hastada tedaviye başlamadan önce tedavinin kalıcı olarak kesilmesi kriterlerini (aşağıya bakınız) destekleyen anormal ALT, AST veya total bilirubin seviyeleri gözlenirse, 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 artırılarak devam edilmelidir. Bu durumdaki hastalar için hepatolog ya da gastroenteroloğa danışılması tavsiye edilir. JİDREN tedavisi, tedavinin ilk 18 ayı boyunca sadece doktorları karaciğer fonksiyonlarının tedaviyi kaldırabileceğini belirten hastalarda kullanılmalıdır.

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, böbrek hacmi (BH) ve alkalın fosfataz (AP) testleri de dahil olmak üzere, mümkün olan en kısa zamanda testler tekrarlanmalıdır (tercihen 48-72 saat içerisinde).

Semptomlar, belirtiler ve laboratuvar stabilize edilene veya tamamen çözülene kadar, testlerin sıklığı artırarak devam edilmelidir. JİDREN tedavisine testler normale döndükten sonra devam edilebilir.

ALT ve AST seviyelerinin normal üst sınırı (NÜS) 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 görülmektedir.

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.

Kılavuzlar, tolvaaptan tedavisinin tamamen sonlandırılması için aşağıdaki tavsiyeleri sunmaktadır.

- ALT veya AST $>8 \times \text{NÜS}$ olması,
- ALT veya AST >2 haftadan daha uzun bir süre boyunca $5 \times \text{NÜS}$ olması,
- ALT veya AST $>3 \times \text{NÜS}$ ve böbrek hacmi (BH) $>2 \times \text{NÜS}$ ya da $>1,5 \times \text{Uluslararası Normalize Oran}$ ın olması,
- ALT veya AST $>3 \times \text{NÜS}$ ve karaciğer hasarıyla ilgili kalıcı semptomlar ile birlikte olması.

Su tüketimi

Tolvaptan, örneğin susuzluk, poliüri, noktüri ve pollaküri (bölüm 4.8'e bakınız) gibi sıvı kaybına bağlı advers reaksiyonlara sebep olabilir. Bundan dolayı, hastaların suya (veya diğer sıvılara) erişimi olmalı ve bu sıvıları yeterli miktarda tüketmelidir. Hastalara, aşırı susuzluk veya dehidrasyonu önlemek için, ilk susuzluk belirtisinde su içmeleri veya diğer 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 kısmi idrar çıkışı obstrüksiyonu olan hastaların akut idrar retansiyonu geliştirme riski artmaktadır.

Sıvı ve elektrolit dengesi

Tüm hastaların sıvı ve elektrolit durumu izlenmelidir. Tolvaptan uygulaması sıvı atılımını tetikler ve dehidrasyona neden olabilir. Bu duruma bağlı olarak serum sodyum seviyesi yükselebileceğinden, hipernatramik hastalarda kontrendikedir. Bundan dolayı, dehidrasyon durumunu izlemek amacıyla, serum kreatinin, elektrolitler ve elektrolit dengesizliğine yönelik semptomlar (Örn. baş dönmesi, baygınlık, palpasyon, kafa karışıklığı, halsizlik, yürüyüş bozukluğu, reflekslerde aşırı artış, nöbetler, koma gibi) tolvaptan tedavisi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmelidir.

Uzun süreli tedavi sırasında, en az her üç ayda bir elektrolit düzeyleri ölçülmeli ve izlenmelidir.

Serum sodyum anormallikleri

Tolvaptan tedavisine başlamadan önce sodyum anormallikleri (hipo ya da hipernatremi), tedavi edilmelidir.

Anafilaksi

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

Anafilaktik 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

Kan glukoz düzeyi yüksek (>300 mg/dL) olan diyabet hastalarında psödohiponatremi durumu gözlenebilir. Tolvaptan tedavisi öncesi ve tedavi sırasında bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Tolvaptan hiperglisemiye neden olabilir (bölüm 4.8'e bakınız). Bundan dolayı, tolvaptan ile tedavi edilen diyabet hastaları dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. 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 çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, plasebo ile tedavi edilen hastalara (%1,7) kıyasla, tolvaptan ile tedavi edilen hastalarda (%6,2) potansiyel olarak artmış (>10 mg/dL) ürik asit seviyeleri, daha yüksek oranda rapor edilmiştir. Gut advers reaksiyonu plasebo verilen hastalara (7/483, %1,4) kıyasla, tolvaptan ile tedavi edilen hastalarda (28/961, %2,9) daha sık rapor edilmiştir. Çalışmada buna ek olarak, 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 çalışmada gözlenen ürik asit miktarındaki artış ve/veya gut vakaları ciddi düzeyde olmamış ve tedavinin devamına engel teşkil etmemiştir.

JİDREN tedavisi öncesinde ve semptomlara bağlı olarak tedavi sırasında ürik asit konsantrasyonları 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 (GFR <25 mL/dk/1,73 m²) hastaları için kısıtlı veri bulunmaktadır. 5. evre KBY hastaları için veri bulunmamaktadır. Böbrek yetmezliğinin 5. evreye ilerlemesi durumunda tolvaptan tedavisi durdurulmalıdır.

Laktoz intoleransı

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

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 (Örn. amprenavir, aprepitant, atazanavir, siprofloksasin, krizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromisin, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) veya güçlü (Örn. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromisin) CYP3A inhibitörü olan ilaçlarla birlikte kullanılması, tolvaptan konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır.

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 gözlenmiştir.

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 veya güçlü derecede CYP3A inhibitörü etkisini gösteren greyfurt suyunun tüketimi, tolvaptan maksimum konsantrasyonunun (C_{maks}) iki katına çıkması ile sonuçlanmıştır.

Orta veya güçlü derecede CYP3A inhibitörü aldıkları süre boyunca hastalara verilen tolvaptanın doz seviyesinin düşürülmesi tavsiye edilir (bölüm 4.2'ye bakınız). Günde bir defadan sık orta veya güçlü derecede CYP3A inhibitörü ilaç kullananlarda, tolvaptan tedavisi dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

CYP3A indükleyiciler

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

Serum sodyum konsantrasyonunu arttıran tıbbi ürünlerle birlikte kullanılması

Tolvaptanın hipertonic salin, oral sodyum formülasyonları ve serum sodyum konsantrasyonunu arttıran tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığı klinik çalışmalardan elde edilmiş deneyim ve bilgi

bulunmamaktadır. 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 eş zamanlı kullanılması sonrasında, hipernatremi gelişme riskinden dolayı tavsiye edilmemektedir.

Diüretik

Diüretik kombinasyonuyla birlikte tolvaptan ODPBH hastalarında geniş ve kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır. Her ne kadar tolvaptan ile loop veya tiazid grubu diüretiklerin eş zamanlı kullanılmasının bir sinerjik veya aditif etkisi varmış gibi görünmese de, bu ilaç sınıflarının dehidrasyona yol açma potansiyelinden dolayı, renal bozukluk açısından risk teşkil edebilmektedir. Dehidrasyon veya renal bozukluk gelişmesi halinde; tolvaptan tedavisinin yarıda kesilmesi, tolvaptan ve/veya diüretik dozlarının düşürülmesi, su tüketiminin arttırılması, renal bozukluk veya dehidrasyonun potansiyel nedenleri değerlendirilmelidir. 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 (Örn. 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: *In-vitro* çalışmalar, tolvaptanın bir P-glikoprotein (P-gp) substratı ve kompetitif inhibitörü olduğunu göstermiştir. Tolvaptan 60 mg/gün dozu ile birlikte digoksinin maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) 1,3 kat ve plazma eğri altındaki alanı (EAA) 1,2 kat artmıştır. Bundan dolayı, digoksin veya diğer dar terapötik P-gp substratları (Örn. dabigatran) kullanan hastalar, tolvaptan ile tedavi edildiğinde dikkatli olunmalı ve yan etkiler açısından değerlendirilmelidir.

OATP1B1/OAT3/BCRP ve OCT1: *In-vitro* çalışmalar, tolvaptan veya onun oksobütirik metabolitinin OATP1B1, OAT3, BCRP ve OCT1 transporterlarını 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 (Örn. sülfasalazin) ile tolvaptan uygulanan hastalar iyi değerlendirilmeli ve yan etkilere karşı dikkatli olunmalıdır.

Oksobütirik 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. ODPBH

hastalarında yapılan faz 3 klinik çalışmalarda, tolvaptan ile birlikte kullanılan statinler (Örn. rosuvastatin ve pitavastatin), (OATP1B1 ve OAT3P1B3 substratları) advers etki profilinde değişiklik gözlemlenmemiştir.

Eğer OCT1 substratları (Örn. metformin) ile tolvaptan uygulanan hastalar iyi değerlendirilmeli ve yan etkilere karşı dikkatli olunmalıdır.

Diüretik veya diüretik olmayan anti-hipertansifler

ODPBH hastalarıyla yapılan klinik rutin tansiyon ölçümü değerlendirilmemiştir. Bundan dolayı, farmakodinamik etkileşime bağlı olarak tolvaptan ile ortostatik/postural hipotansiyon riski göz ardı edilmemelidir.

Vazopresin analogları ile birlikte kullanım

Tolvaptan, renal sıvı atılımı etkisinin yanı sıra, endotelial hücrelerden koagülasyon faktörleri (Örn. von Willebrand faktörü) salınımında yer alan vasküler vazopresin V2 reseptörlerini bloke edebilir. Bundan dolayı, tolvaptan ile birlikte kanamayı önlemek veya kontrol etmek amacıyla vazopresin analogları (Örn. desmopressin) kullanan hastalarda, vazopressin analoglarının etkisi azalabilir. JİDREN'in vazopresin analoglarıyla birlikte uygulanması tavsiye edilmez.

Sigara ve alkol kullanımı

ODPBH'li hastalarda yapılan klinik çalışmalar, tolvaptan ile sigara ve alkol kullanımının tedavinin etkililiği ve güvenliliğindeki etkisini tespit etmek için oldukça kısıtlıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

JİDREN'in doğum kontrolü uygulamayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı önerilmemektedir.

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 çalışmalarda tolvaptanın süte geçtiği gösterilmiştir. Yenidoğan için bu risk göz ardı 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 (%55), poliüri (%38), noktüri (%29) ve polaküri (%23) olarak bildirilmiştir. Ayrıca tolvaptan, total bilirubin (%0,2), alanin aminotransferaz (ALT; %4,4) ve aspartat aminotransferaz (AST; %3,1) yükselmeleri ile ilişkili bulunmuştur.

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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). 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
Bağıışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktik şok Yaygın döküntü

Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Polidipsi	Dehidratasyon Hipernatremi İştahsızlık Hiperürisemi Hiperglisemi Gut hastalığı		
Psikiyatrik hastalıklar		Uykusuzluk		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı Baş dönmesi	Disguzi Senkop		
Kardiyak hastalıklar		Çarpıntı		
Solunum sistemi bozuklukları, göğüs ve mediasten hastalıkları		Dispne		
Gastrointestinal hastalıklar	İshal Ağızda kuruluk	Karın ağrısı Abdominal distansiyon Kabızlık Dispepsi Gastroözofajeal reflü		
Hepato-bilier hastalıklar		Anormal hepatik fonksiyon		Akut karaciğer yetmezliği*
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kuru cilt Döküntü Kaşıntı Ürtiker		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Artralji Kas spazmları Miyalji		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Nöktüri Pollaküri Poliüri			
Genel bozukluklar ve uygulama	Halsizlik Susuzluk	Asteni		

bölgesine ilişkin semptomlar				
Klinik çalışmalarda (faz-3) gözlenen semptomlar		ALT ya da AST düzeylerinde artış Vücut ağırlığında azalma ya da artış	Bilirubin seviyesinde artış	

*Tolvaptan ile ODPBH hastalarında pazarlama sonrası klinik çalışmalar sırasında gözlenmiştir. Bu hastalara karaciğer transplantasyonu ihtiyacı olmuştur.

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 ($>3 \times \text{normal}$ [NÜS] üst sınırı) gözlemlenirken, tolvaptan alan hastaların %3,1'inde (30/958) ve plasebo alan hastaların %0,8'inde (4/484) AST seviyesinin yükseldiği ($>3 \times \text{NÜS}$) 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, böbrek hacmi (BH) seviyesinde gözlemlenen eş zamanlı yükselmeyle ($>2 \times \text{NÜS}$) birlikte karaciğer enzimleri seviyesinde artış ($>3 \times \text{NÜS}$) gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: 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 antidotu bulunmamaktadır. Akut doz aşımının belirti ve semptomları (serum sodyum konsantrasyonunda artış, poliüri, susuzluk ve dehidratasyon/hipovolemi), aşırı farmakolojik etkinin bir göstergesi olabilir.

Tolvaptan 2000 mg/kg oral dozdan (kabul edilen maksimum doz) sonra, sıçan ve köpeklerde mortalite gözlemlenmemiştir. 2000 mg/kg oral doz farelerde letal bulunmuştur. Farelerde toksisite semptomları arasında, lokomotor aktivitede azalma, sendeleyerek yürüme, tremor ve hipotermi gözlenmiştir.

Aşırı dozdan şüphelenilen hastalarda; vital bulgular, elektrolit konsantrasyonları, EKG ve sıvı durumu değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Sıvı atılımı normal düzeye gelinceye kadar, uygun sıvı ve/veya elektrolit verilmelidir. Tolvaptanın plazma proteinlerine yüksek bağlanma (> %98) afinitesinden dolayı, diyaliz etkili olmayabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diüretikler, diğer 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 1 ilâ 4. evre boyunca tolvaptanın farmakodinamik etkileri değerlendirilmiştir. Tolvaptanın serbest sıvı klirensi ve idrar hacmi üzerindeki mutlak etkileri, daha sonraki safhalarda gözlemlenen tüm KBY evrelerinde boyunca benzer bulunmuştur. Bu durum, işlev gösteren nefron sayısının azalmasıyla tutarlıdır. Ayrıca, 3 haftalık tedaviyi takiben, tüm KBY evrelerinde ortalama toplam böbrek hacminde akut azalmalar gözlemlenmiş ve evre 1 KBY hastalarında %4,6 ve evre 4 hastalarda %1,9 oranında azalma gözlenmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Tolvaptan tabletlerin ODPBH tedavisi için geliştirilmesine yönelik klinik programda, çok uluslu, faz 3, randomize, plasebo kontrollü pivotal çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 1.445 hastada bölünmüş (6-120 mg/gün arasında titre edilmiş) dozda tolvaptan ile plasebo tedavisinin, uzun dönem güvenlik ve etkililiği karşılaştırılmıştır. Dünya çapında ODPBH hastalarında tolvaptan ile yapılmış 14 (ABD 8, Hollanda 1, Japonya 3, Kore 1 ve çok uluslu faz 3 pivotal) klinik çalışma tamamlanmıştır.

TEMPO 3:4 klinik çalışmasına (faz 3 pivotal), Amerika kıtası, Japonya, Avrupa ve diğer ülkelerden olmak üzere toplam 129 merkezden hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmada plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla, tolvaptan tedavisi alan hastalarda, tolvaptanın ODPBH hastalarındaki uzun süreli etkililiği, böbrek hacmindeki toplam değişiklik oranı (yüzdelik olarak; %) ile değerlendirilmiştir. 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 edilmiş ve 3 yıl kadar tedavi almışlardır. Hastalar 3 yıla kadar tedavi edilmiştir. Tolvaptan (n=961) ve plasebo (n=484) grupları, cinsiyet ve yaş (ortalama 39) açısından

benzer düzeyde eşleştirilmiştir. Dahil etme kriteri olarak, tedavi başlangıcında erken hastalık ilerlemesi kanıt ve bulgularını gösteren hastalar tanımlanmıştır. Çalışma başlangıcında, hastaların ortalama glomerüler filtrasyon hızı 82 mL/dk/1,73 m² (kronik böbrek hastalığı), ortalama toplam böbrek hacmi (TBH) 1692 mL ve %79'da hipertansiyon tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilenlerin %35'i evre 1, %48'i evre 2 ve %17'si evre 3 KBY hastalarından seçilmiştir. Bu kriterler çalışma popülasyonunda hızlı progresyon gösteren hastalarda zenginleştirilmesi açısından faydalı olsa da, genç hastalarda stratifikasyon (yaş, TBH, GFR, albüminüri, hipertansiyon) kriterlerinin daha hızlı progresyon olduğu gösterilmiştir.

Primer sonlanım noktasına ait sonuçlar ve total böbrek hacmi (TBH)'de, plasebo alan gruba kıyasla tolvaptan grubunda düzelme oranı istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur. Çalışmada 3 yıl boyunca gözlemlenen TBH artış oranı, plasebo kullanan deneklere (yılda %5,51) kıyasla, tolvaptan tedavisi alanlarda (yılda %2,8) anlamlı derecede (geometrik ortalama oranı 0,974; %95 GA: 0,969–0,98; p<0,0001) daha düşük bulunmuştur.

Sekonder sonlanım noktaları: bileşik ikincil sonlanım noktası (ODPBH progresyonu) ve aşağıda belirtilen çoklu klinik progresyon vakalarına kadar geçen zaman olarak değerlendirilmiştir:

- 1) Titrasyon işlemi bitiminden son ilaç vizitine kadar (2 haftada bir tekrarlanan) serum kreatinin seviyesinde %25'lik kalıcı azalma olarak tanımlanan böbrek fonksiyonunda kötüleşme,
- 2) Medikal olarak tanımlanan (hastalık izni, analjezik, narkotik ve anti-nosiseptif ilaç kullanımı, radyolojik veya cerrahi müdahale gerektiren durumlar) böbrek ağrısı,
- 3) Kötüleşen hipertansiyon,
- 4) Kötüleşen albüminüri.

Tolvaptan ile tedavi edilen hastalarda, ODPBH'ye bağlı vaka oranı %13,5 azalmıştır (HR: 0,87 %95 GA: 0,78–0,97 p=0,0095).

Bileşik sekonder sonlanım noktası, öncelikle kötüleşen böbrek fonksiyonu ve medikal olarak anlamlı böbrek ağrısı üzerindeki etkilere atfedilmiştir. Tolvaptan ile tedavi edilen hastalarda kötüleşen renal fonksiyon görülme olasılığı, plaseboya kıyasla %61,4 daha düşük olmuştur. (HR: 0,39; %95 GA 0,2 –0,57; p<0,0001); Tolvaptan ile tedavi edilen hastalarda böbrek ağrısı görülme olasılığı, plaseboya kıyasla %35,8 daha düşük olmuştur. (HR: 0,64; %95 GA, 0,47–0,89; p=0,007). Öte yandan tolvaptanın hipertansiyon ve albüminüri progresyonu üzerine etkisi olmamıştır.

TEMPO 4:4 çalışması; 13 ülke, 106 merkezden 871 hastanın katılımıyla tamamlanmış olan TEMPO 3:4 çalışmasının uzatılmış açık etiketli değerlendirmesidir. 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 toplam böbrek hacmi (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 tolvaaptan 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 m²'ye) açık etiketli çalışmada da devam etti. Önceden belirlenmiş karışık etki modeli tekraralama ölçümü analizinde (3,15 mL/dk/1,73 m² %95 GA: 1,462–4,836, $p=0,0003$) ve başlangıç eGFR verisinin ileriye taşındığı duyarlılık analizinde (2,64 mL/dk/1,73 m² %95 GA: 0,672–4,603 $p=0,0086$) fark devam etmiştir. Bu veriler tolvaaptanın böbrek fonksiyonundaki bozulmayı yavaşlatabileceğini ve bu faydaların tedaviden sonrada devam edebileceğini göstermektedir.

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.

Tempo 4:4 açık etiketli uzatma çalışmasına dahil edilen hastaların çoğunda, PKD1 ve PKD2 genotipleme yapılmış, fakat sonuçları henüz açıklanmamıştır.

2 yıllık ilave tolvaaptan tedavisi sonrasındaki toplam 5 yıllık tolvaaptan tedavisi sonrasında sonucunda yeni güvenlilik uyarısı tanımlanmamıştır.

Çok uluslu, çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör, faz 3 çalışmada, tolvaaptan 45–120 mg/gün tedavisinin plaseboya karşı etkililik ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya tedavi öncesindeki 5 haftalık dönemde tolvaaptan dozları yukarıya doğru titre edilen ve bu doz şemasını tolere edebilen hastalar dâhil edilmişlerdir. Çalışmada tedavi bırakma metodundan yararlanılmasının nedeni; randomizasyondan önceki 2 hafta tek kör doz titrasyonu ve çalışmaya alınma dönemi 3 hafta olmak üzere toplam 5 haftalık dönemde, hastaların tolvaaptanı daha fazla tolere etmesini sağlamak amaçlanmıştır. Çalışma metodu, tedavinin erken bırakılması ve çalışma sonlanım noktasındaki eksik verilerin en aza indirgenmesine yönelik olmuştur.

Kronik böbrek yetmezliği bulunan (18-65 yaş arası) 1370 hasta, (eGFR düzeyi 25-65 mL/dk/1,73 m² olan <56 yaş veya 56-65 yaş arası eGFR düzeyi 25-44 mL/dk/1,73 m² ve yıllık eGFR düşüş hızı >2 mL/dk/1,73 m²), 12 ay boyunca tolvaaptan ($n=683$) veya plasebo ($n=687$) almak üzere randomize edilmişlerdir. Randomize edilen hastalardan 318 hastanın (%23) başlangıç ortalama eGFR düzeyleri 41 mL/dk/1,73 m² ve TBH (toplam böbrek hacmi) ortalama değeri 2,026 mL ölçülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastaların %5'inin eGFR düzeyi >60 mL/dk/1,73 m² (evre 2

KBY), %75'inin eGFR düzeyi 30-60 mL/dk/1,73 m² (evre 3 KBY) %20'sinin eGFR düzeyi 15-30 mL/dk/1,73 m² arasında (evre 4 KBY) ölçülmüştür.

KBY evre 3 olan hastaların, %30'u evre 3a (eGFR 45-60 mL/dk/1,73 m²) ve %45'i 3b (eGFR 30-45 mL/dk/1,73 m²) olarak iki alt gruba ayrılmıştır.

Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak, başlangıç noktasına göre tedavi sonunda eGFR düzeyinde değişim belirlenmiştir. Tolvaptan ile tedavi edilen hastalarda eGFR düzeyinde azalma plasebo ile tedavi edilen hastalara göre anlamlı olarak (p<0,0001) daha düşük bulunmuştur. Çalışmada eGFR düzeyinde 1,27 mL/dk/1,73 m²'lik azalma ve tolvaptan alan hastalarda plasebo alanlara göre %35 daha fazla azalmaya denk gelmiştir. Birinci yılın sonunda tolvaptan alan grupta eGFR düzeyindeki azalma -2,34 mL/dk/1,73 m², plasebo grubunda ise -3,61 mL/dk/1,73 m² olarak gözlenmiştir. Çalışmanın birleşik ikincil sonlanım noktası; çalışma boyunca yıllık eGFR eğrisindeki tüm ölçüm değerlerinde tolvaptan ile plasebonun etkinliğinin karşılaştırılması olmuştur. Bu veriler değerlendirildiğinde tolvaptan plaseboya göre belirgin fayda (p<0,0001) göstermiştir.

Çalışmanın birinci, ikinci sonlanım noktaları ve alt grup analizlerine bakıldığında; KBY'nin tüm (2, 3a, 3b ve erken 4 (eGFR 25-29 mL/dk/1,73 m²)) evrelerinde, tedavi etkinliği plasebo ile benzer bulunmuştur.

Önceden tanımlanmış bir alt grup analizinde, >55 yaş ve nispeten daha yavaş GFR düşüşü olan hastaların olduğu alt grupta tolvaptanın daha az etkili olduğu gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, polikistik böbrek hastalığı olan bir veya birden fazla pediyatrik popülasyon altkütlesinde 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.

Yağ oranı yüksek yemeklerle birlikte uygulandığında, tolvaptanın maksimum konsantrasyonu (C_{maks}) 2 kat kadar artmakta, ancak EAA değeri değişmemektedir. Klinik çalışmalarda bu durumun ilacın emilimi üzerine olumsuz etkisi olmadığı bilinse de, maksimal etki için tolvaptanın sabah dozu aç karnına alınmalıdır (bölüm 4.2'ye bakınız).

Dağılım:

Tolvaptanın emilim saturasyonu nedeniyle ≥ 300 mg oral dozu takiben, maksimum plazma konsantrasyonu stabil duruma gelmektedir. Tolvaptan, plazma proteinlerine %98 oranında reversibl olarak bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

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

Tolvaptanın CYP3A'ya yönelik hiçbir aktivitesinin olmadığı *in-vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. Plazma, idrar ve dışkıda tayin edilen 14 metabolitten birisi dışında hepsi, CYP3A enzimi ile metabolize edilmektedir. Toplam plazma radyoaktivitesinin %10'dan daha fazlası oksobütirik asit metabolitinde bulunmuş, diğer metabolitlerin konsantrasyonları ise tolvaptandan daha düşük saptanmıştır.

Tolvaptan metabolitlerinin farmakolojik etkiye katkısı çok az ya da yoktur. Tolvaptan ile kıyaslandığında, metabolitlerin insan V2 reseptörlerine yönelik antagonist aktivitesi hiç yok ya da zayıf bulunmuştur. 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. Tolvaptan ile yapılan radyoaktif etiket çalışmalarında, tolvaptanın değişmeden atılan kısmının %40'ının idrarda ve %59'unun dışkıda geri kazanıldığı gösterilmiş; küçük bir kısmı plazmada bulunmuştur. Tolvaptanın yalnızca %3'lük bileşeni plazmada bulunmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tolvaptan 30-240 mg dozlarda C_{maks} değerinde daha az artış gözlenmiş, 240-480 mg dozlarda EAA doğrusal olarak artmış, C_{maks} stabil kalmıştır.

Tolvaptan 30 mg doza kıyasla, 300 mg/gün çoklu dozunu takiben EAA sadece 6,4 kat artmıştır. ODPBH hastalarında Tolvaptan 30 mg, 60 mg ve 120 mg bölünmüş günlük doz rejimlerinde, EAA doğrusal olarak artmıştır.

Özel Popülasyonlardaki Farmakokinetik Özellikleri

Yaş:

Hastanın yaşı tolvaptan klirensini anlamlı düzeyde etkilememiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Tolvaptanın hafif ya da orta derecede hepatik yetmezliği (Child-Pugh A ve B) olan hastalardaki farmakokinetik etkisi, farklı nedenlere bağlı karaciğer hastalığı olan 87 hastada değerlendirilmiştir.

Klinik olarak 5-60 mg'a kadar çeşitlilik gösteren dozlarda klirenste anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalar için mevcut bilgiler oldukça kısıtlıdır. Hepatik ödemi olan hastalarla yapılan popülasyon farmakokinetik analizinde, sağlıklı deneklere kıyasla tolvaaptan alan şiddetli (Child-Pugh C) ve hafif veya orta dereceli (Child-Pugh A ve B) hepatik bozukluğu olan hastalarda, EAA değer 3,1 kat ve 2,3 kat daha yüksek bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği:

Bir popülasyon farmakokinetik analizinde, sağlıklı deneklerle kıyaslandığında, ODPBH'si olan renal fonksiyon 60 mL/dk/1,73 m² eGFR değerinin altına düşmüş hastalarda tolvaaptan seviyeleri yüksek bulunmuştur. KBY hastalarında eGFR'de 72,2'den 9,79 mL/dk/1,73 m²'ye doğru düşüş, vücut klirensinde %32'lik azalma ile ilişkilendirilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite veya karsinojenik potansiyele yönelik geleneksel çalışmalar temelinde, klinik dışı veriler insanlara yönelik özel hiçbir tehlike göstermemiştir.

Tavşanlarda 1000 mg/kg/gün (insanlarda önerilen maksimum (120 mg/gün) dozun 2,6 katı) dozunda uygulandığında, teratojenik etki kaydedilmiştir. Yine tavşanlarda 300 mg/kg/gün (insanlarda önerilen maksimum (120 mg/gün) dozun 1,2 katı) dozunda teratojenik etki gözlenmemiştir.

Peri ve postnatal sıçanlarda tolvaaptan 1000 mg/kg/gün doz uygulanan çalışmada, yavruda kemik gelişiminin geciktiği ve vücut ağırlığının azaldığı gözlenmiştir

Sıçanlarla yapılan iki adet fertilite çalışmasında yeni doğan yavrular üzerinde (besin tüketimi, vücut ağırlığında azalma ve salivasyon) etkiler gözlenmiştir. Ancak tolvaaptan erkeklerde üreme performansını etkilememiş ve fetüs üzerinde etkisi olmamıştır. Her iki çalışmada da, dişilerde anormal östrojen döngüleri gözlenmiştir.

Dişi sıçanlarda (100 mg/kg/gün dozunda) üreme fonksiyonuna ilişkin ortaya çıkan advers etki, insanlarda önerilen maksimum doz (120 mg/gün) yaklaşık 4,4 katında 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

Geçerli değil.

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 saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 adet 15 mg tablet ve 28 adet 45 mg tablet içeren, toplamda 56 tabletlik PVC/PE/PVDC alüminyum folyo blister ambalajlarda kullanıma sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”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)

2024/245

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.08.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ