



## República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

### Disposición

**Número:** DI-2022-481-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 17 de Enero de 2022

**Referencia:** 1-0047-2000-000125-21-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000125-21-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

#### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GADOR SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GADOR SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TOBLAPTIN 15 - TOBLAPTIN 30 y nombre/s genérico/s TOLVAPTAN, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma GADOR SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 24/08/2021 09:32:15, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 24/08/2021 09:32:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 05/03/2021 11:34:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 05/03/2021 11:34:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 05/03/2021 11:34:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 05/03/2021 11:34:57.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma GADOR SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 14/12/2021 16:50:45 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de

cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000125-21-8

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.01.17 12:54:54 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

## **PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO**

**TOBLAPTIN® 30**  
**TOLVAPTAN 30 mg**  
**Comprimidos**

**Venta bajo receta**

**Industria Argentina**

**CONTENIDO:** 30 comprimidos

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de TOBLAPTIN® 30 contiene:

Tolvaptan	30,000 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilcelulosa EXF	19,026 mg
Lactosa monohidrato	69,276 mg
Almidón de maíz	20,000 mg
Celulosa microcristalina PH101	20,000 mg
Indigotina	0,008 mg
Hidroxipropilcelulosa LH22	9,564 mg
Estearato de magnesio vegetal	2,126 mg

**POSOLOGIA:** Según prescripción médica.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral

### **CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL**

**LOS NIÑOS** Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**GADOR S.A.**

Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farr

E.M.A.M.S. Certificado N°

HILAL Rosana María  
CUIL 27213100233



## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **TOBLAPTIN® 15 - TOBLAPTIN® 30**

**TOLVAPTAN 15 mg**

**TOLVAPTAN 30 mg**

**Comprimidos**

Industria Argentina

Venta bajo receta

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de TOBLAPTIN® 15 contiene:

Tolvaptan	15,000 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilcelulosa EXF	9,513 mg
Lactosa monohidrato	34,638 mg
Almidón de maíz	10,000 mg
Celulosa microcristalina PH101	10,000 mg
Indigotina	0,004 mg
Hidroxipropilcelulosa LH22	4,782 mg
Estearato de magnesio vegetal	1,063 mg

Cada comprimido de TOBLAPTIN® 30 contiene:

Tolvaptan	30,000 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilcelulosa EXF	19,026 mg
Lactosa monohidrato	69,276 mg
Almidón de maíz	20,000 mg
Celulosa microcristalina PH101	20,000 mg
Indigotina	0,008 mg
Hidroxipropilcelulosa LH22	9,564 mg
Estearato de magnesio vegetal	2,126 mg

*TOBLAPTIN® está sujeto a un plan de seguimiento adicional, que incluye medidas tendientes a agilizar la detección y la difusión de nueva información sobre su seguridad. Usted puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera tener. En este prospecto encontrará los datos para la comunicación de cualquier inconveniente que tuviera con el producto.*

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, y cada vez que se lo vuelvan a recetar, pues puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a hablar con su médico sobre su estado de salud o su tratamiento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **CONSULTE A SU MÉDICO**.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos no deseados, **CONSULTE A SU MÉDICO**, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## **CONTENIDO DEL PROSPECTO**

- **¿Qué es TOBLAPTIN® y para qué se utiliza?**
- **¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar TOBLAPTIN®?**
- **¿Cómo utilizar TOBLAPTIN®?**
- **Posibles efectos adversos de TOBLAPTIN®**
- **Recordatorio**
- **Conservación de TOBLAPTIN®**
- **Contenido del envase e información adicional**

- **¿Qué es TOBLAPTIN® y para qué se utiliza?**

TOBLAPTIN® es un medicamento que se utiliza para tratar distintas enfermedades.

El principio activo de TOBLAPTIN® es tolvaptán.

**TOBLAPTIN® se utiliza para tratar la hiponatremia** (niveles de sodio bajos en la sangre).

TOBLAPTIN® aumenta los niveles de sodio bajos en sangre, en adultos con insuficiencia cardíaca y/o con ciertos desequilibrios hormonales. TOBLAPTIN® cumple su función eliminando el exceso de agua corporal por la orina.

**TOBLAPTIN® se utiliza para tratar una enfermedad conocida como «poliquistosis renal autosómica dominante» (PQRAD).** Esta enfermedad da lugar al desarrollo de quistes rellenos de líquido en los riñones, lo que causa presión sobre los tejidos circundantes y reduce la función renal, llegando incluso a la insuficiencia renal. TOBLAPTIN® se usa para tratar la PQRAD en adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 1 a 4 con signos de progresión rápida de la enfermedad.

El principio activo tolvaptán bloquea el efecto de la vasopresina, una hormona que participa en la formación de quistes en los riñones de los pacientes con PQRAD. Al bloquear el efecto de la vasopresina, TOBLAPTIN® enlentece el desarrollo de quistes renales en los pacientes con PQRAD, reduce los síntomas de la enfermedad y aumenta la producción de orina.

- **¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar TOBLAPTIN®?**

**No tome TOBLAPTIN®**

- Si es alérgico a tolvaptán o a alguno de los demás componentes de este medicamento o si es alérgico a la benzazepina o los derivados de la benzazepina (por ejemplo, benazepril, conivaptán, mesilato de fenoldopam o mirtazapina).
- Si se le ha dicho que tiene unas concentraciones elevadas de enzimas hepáticas en la sangre y que esto impide que reciba tratamiento con tolvaptán.
- Si sus riñones no funcionan (no hay producción de orina)

- Si sufre un trastorno asociado a un volumen sanguíneo muy bajo (por ejemplo, deshidratación grave o hemorragia).
- Si tiene un trastorno que aumenta la cantidad de sodio en su sangre.
- Si el nivel de sodio en su sangre debe aumentar inmediatamente.
- Si no siente la sensación de sed o no puede beber líquidos.
- Si está embarazada.
- Si está dando el pecho.

### **Advertencias y precauciones**

#### **Consulte a su médico antes de empezar a tomar TOBLAPTIN®:**

- Si sufre enfermedad hepática.
- Si no puede beber agua suficiente o si tiene que limitar su ingesta de líquidos.
- Si no puede sentir sed.
- Si tiene dificultades para orinar (por ejemplo, tamaño aumentado de la próstata).
- Si presenta una concentración sanguínea de sodio demasiado elevada o demasiado baja.
- Si ha sufrido en el pasado alguna reacción alérgica a benzazepina, tolvaptán u otros derivados de benzazepina (por ejemplo, benazepril, conivaptán, mesilato de fenoldopam o mirtazapina), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene diabetes.
- Si se le ha indicado que tiene una concentración elevada de ácido úrico en la sangre (lo que quizás le haya causado gota).
- Si tiene una enfermedad renal avanzada.
- Si está o planea quedar embarazada. No se sabe si TOBLAPTIN® puede dañar al feto.
- Si está amamantando. No se sabe si TOBLAPTIN® pasa a la leche materna. Su médico decidirá junto a usted si tomará TOBLAPTIN® o amamantará. No debe hacer ambas cosas.
- Si está tomando desmopresina (dDAVP).

**Cuando TOBLAPTIN® se usa para tratar la hiponatremia, puede hacer que el nivel de sodio en su sangre aumente demasiado rápido.** Esto puede aumentar el riesgo de una afección grave llamada síndrome de desmielinización osmótica (SDO). El SDO puede provocar coma o muerte, o síntomas como:

- Dificultad para hablar.
- Problemas para tragar.
- Somnolencia.
- Confusión.
- Cambios de humor.
- Problemas para controlar el movimiento del cuerpo (movimiento involuntario) y debilidad en los músculos de los brazos y las piernas.
- Convulsiones.

**Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos o cualquier otro síntoma nuevo** mientras toma TOBLAPTIN®.

Puede tener mayor riesgo de SDO si:

- Tiene una enfermedad hepática.
- Si presenta carencias de nutrientes y vitaminas (desnutrición).
- Tiene nivel muy bajo de sodio en la sangre.
- Ha estado bebiendo grandes cantidades de alcohol durante un período prolongado (alcoholismo crónico).

Para disminuir su riesgo de SDO mientras toma TOBLAPTIN®:

- El tratamiento con TOBLAPTIN® se debe iniciar y reiniciar solo en un hospital, donde los niveles de sodio en sangre se pueden controlar de cerca.
- No tome TOBLAPTIN® si no puede sentir si tiene sed.

- Para evitar perder demasiada agua corporal (deshidratación) mientras tome TOBLAPTIN®, tenga siempre disponible agua para beber. A menos que su médico le indique lo contrario, tome agua siempre que sienta sed.
- Si su médico le indica continuar el tratamiento con TOBLAPTIN® luego de abandonar el hospital, es importante que no interrumpa y reinicie el tratamiento por su cuenta. Si deja de tomar por algún motivo TOBLAPTIN®, infórmelo inmediatamente a su médico. Es posible que deba volver al hospital para reiniciar el tratamiento con TOBLAPTIN®.

**Este medicamento puede hacer que su hígado no funcione correctamente.** Por este motivo, **informe a su médico inmediatamente si manifiesta signos que puedan ser indicativos de problemas hepáticos**, como:

- náuseas
- vómitos
- fiebre
- cansancio
- pérdida de apetito
- dolor abdominal
- orina oscura
- ictericia (color amarillento de la piel o los ojos)
- picazón (prurito) en la piel
- síndrome pseudogripal (dolor muscular y articular con fiebre)

Durante el tratamiento con este medicamento, su médico le solicitará análisis sanguíneos mensuales para supervisar los cambios que puedan producirse en su función hepática.

**Beber una cantidad suficiente de agua**

Este medicamento produce una pérdida de agua porque aumenta la producción de orina. Esta pérdida de agua puede suponer la aparición de efectos adversos como sequedad bucal y sed o incluso efectos adversos más graves como problemas renales. Por consiguiente, es importante que tenga acceso a agua y que pueda ingerir cantidades suficientes de líquido cuando sienta sed. Antes de acostarse debe beber uno o dos vasos de agua incluso aunque no sienta sed y también debe beber agua después de orinar por la noche. Debe tener especial cuidado si sufre una enfermedad que reduzca la ingesta adecuada de líquidos o si tiene un mayor riesgo de deshidratación, por ejemplo si sufre vómitos o diarrea. Debido al aumento de la producción de orina, también es importante tener siempre cerca un baño.

### **Niños y adolescentes**

No administre este medicamento a niños y adolescentes (menores de 18 años) porque no se ha estudiado en esta población.

### **Otros medicamentos y TOBLAPTIN®**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los de venta sin receta. Conozca los medicamentos que toma, guarde una lista de ellos y enséñesela a su médico cuando utilice un nuevo medicamento.

El uso de TOBLAPTIN® con ciertos medicamentos puede hacer que los niveles de TOBLAPTIN® en sangre aumenten demasiado. TOBLAPTIN® puede afectar la acción de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar el efecto de TOBLAPTIN®.

#### *Los siguientes medicamentos pueden aumentar el efecto de TOBLAPTIN®:*

- amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir y fosamprenavir (se utilizan para tratar el VIH/SIDA),
- aprepitant (se utiliza para evitar las náuseas y los vómitos en la quimioterapia),
- crizotinib e imatinib (se utilizan para tratar el cáncer),

- ketoconazol, fluconazol o itraconazol (se utilizan para tratar infecciones por hongos),
- antibióticos macrólidos como la eritromicina o la claritromicina,
- verapamilo (se utiliza para tratar las enfermedades del corazón y la hipertensión arterial),
- diltiazem (se utiliza para tratar la hipertensión arterial y el dolor en el pecho).

Los siguientes medicamentos pueden disminuir el efecto de TOBLAPTIN®:

- fenitoína o carbamacepina (se utilizan para tratar la epilepsia),
- rifampicina, rifabutina o rifapentina (se utilizan para tratar la tuberculosis),
- hipérico (un medicamento tradicional a base de plantas para aliviar el desánimo ligero y la ansiedad leve).

TOBLAPTIN® puede aumentar el efecto de los siguientes medicamentos:

- digoxina (se utiliza para tratar la frecuencia cardíaca irregular y la insuficiencia cardíaca),
- dabigatrán (usado como anticoagulante de la sangre),
- rosuvastatina, lovastatina o pitavastatina (utilizados para disminuir la concentración de colesterol en la sangre),
- metotrexato (empleado para tratar el cáncer y la artritis),
- ciprofloxacina (un antibiótico),
- sulfasalazina (se utiliza para tratar la enfermedad del intestino irritable o la artritis reumatoide),
- metformina (para el tratamiento de la diabetes).

TOBLAPTIN® puede disminuir el efecto de los siguientes medicamentos:

- análogos de la vasopresina como la desmopresina (utilizada para aumentar los factores de la coagulación sanguínea o para controlar la producción de orina o la incontinencia urinaria).

Estos medicamentos pueden afectar a TOBLAPTIN® o ser afectados por este:

- diuréticos (utilizados para aumentar la producción de orina). Cuando se toman al mismo tiempo que TOBLAPTIN®, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de padecer efectos adversos debidos a la pérdida de agua o pueden causar problemas de riñón.

- diuréticos u otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión. Cuando se toman al mismo tiempo que TOBLAPTIN®, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir bajadas de tensión al ponerse de pie o al incorporarse.

- medicamentos que aumentan el nivel de sodio en la sangre o que contienen grandes cantidades de sal, (por ejemplo, los comprimidos que se disuelven en agua y los que tratan la indigestión). Estos podrían aumentar los efectos de TOBLAPTIN®. Existe el riesgo de que esto pueda dar lugar a un exceso de sodio en su sangre.

Puede que no suponga un problema el tomar estos medicamentos al mismo tiempo que TOBLAPTIN®. El médico decidirá qué es lo más conveniente para usted.

#### **Otras interacciones importantes durante el tratamiento con TOBLAPTIN®**

No tome jugo de pomelo mientras esté tomando este medicamento.

#### **Embarazo y lactancia**

No tome este medicamento si está embarazada o dando el pecho.

Las mujeres potencialmente fértiles deben usar métodos anticonceptivos fiables mientras estén siendo tratadas con este medicamento.

*En caso de que esté embarazada o si se encuentra en fase de lactancia, o si cree que puede estar embarazada o tiene previsto quedarse embarazada, **consulte a su médico antes de tomar este medicamento.***

#### **Conducción y uso de máquinas**

Algunas personas pueden sentirse mareadas, débiles o cansadas después de tomar TOBLAPTIN®. Si nota estos efectos, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

**TOBLAPTIN® contiene lactosa.**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

- **¿Cómo utilizar TOBLAPTIN®?**

#### **TOBLAPTIN® para el tratamiento de la hiponatremia**

*Tome TOBLAPTIN® exactamente según las indicaciones de su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.*

Tome TOBLAPTIN® una vez al día, con o sin alimentos. Trague los comprimidos sin masticar y acompañados de un vaso de agua.

No tome jugo de pomelo durante el tratamiento con TOBLAPTIN®, ya que esto podría hacer que los niveles de TOBLAPTIN® en sangre aumenten demasiado.

Ciertos medicamentos o enfermedades pueden impedir que tome líquido o hacer que pierda mucho fluido corporal (por ejemplo, vómitos o diarrea). Si presenta estos problemas, llame inmediatamente a su médico.

#### **TOBLAPTIN® para el tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante**

Solo los médicos especializados en el tratamiento de la PQRAD pueden recetar TOBLAPTIN®. *Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.*

#### Dosis

La cantidad diaria de TOBLAPTIN® se debe dividir en dos dosis, una más alta que la otra.

La dosis más alta debe tomarla por la mañana al levantarse, al menos 30 minutos antes del desayuno, mientras que la más baja debe tomarse 8 horas más tarde, con o sin alimentos.

Las combinaciones de dosis son:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Normalmente, su tratamiento comenzará con una dosis de 45 mg por la mañana y 15 mg ocho horas más tarde. El médico podrá aumentar gradualmente su dosis hasta una combinación máxima de 90 mg al levantarse y 30 mg 8 horas más tarde. Para determinar cuál es la mejor dosis, el médico comprobará regularmente cómo tolera usted la dosis recetada. Siempre debe tomar la combinación de dosis más alta tolerable que le recete el médico.

Si está tomando otros medicamentos que pueden aumentar los efectos de TOBLAPTIN®, puede que reciba dosis más bajas.

#### Forma de administración

Trague los comprimidos sin masticar y acompañados de un vaso de agua.

La dosis de la mañana se debe tomar al menos 30 minutos antes del desayuno. La segunda dosis diaria podrá tomarse con o sin alimentos.

#### **Si olvidó tomar TOBLAPTIN®**

Si olvida tomar su medicamento, debe tomar la dosis tan pronto como lo recuerde el mismo día. Si no ha tomado los comprimidos un día, tome la dosis normal al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con TOBLAPTIN®**

Si deja de tomar TOBLAPTIN® para hiponatremia, podría producir que vuelva a tener niveles de sodio bajos. Sólo debe dejar de tomar TOBLAPTIN® si observa efectos adversos que requieran atención médica urgente o si se lo indica su médico. Si su médico le indica que interrumpa el tratamiento con TOBLAPTIN® para hiponatremia, siga sus instrucciones sobre cómo limitar la cantidad de líquidos que debe tomar.

Si interrumpe el tratamiento con TOBLAPTIN® para PQRAD, puede que los quistes renales crezcan igual de rápido que antes de empezar el tratamiento con este medicamento. Por

consiguiente, solamente debe dejar de tomar este medicamento si nota efectos adversos que requieran una atención médica de urgencia o si así se lo indica su médico.

*Si tiene alguna duda acerca del uso de este medicamento, **consulte a su médico.***

#### **Si toma más TOBLAPTIN® del que debe**

En caso de que haya tomado más comprimidos de la dosis recetada, beba agua en abundancia y póngase inmediatamente en contacto con su médico o con el hospital más cercano. Recuerde llevar consigo el estuche del medicamento para que quede claro qué es lo que ha tomado. Si toma la dosis más alta muy tarde puede que tenga que ir con más frecuencia al baño por la noche.

***“Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:***

***HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247***

***HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777***

***Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.***

- **Posibles efectos adversos de TOBLAPTIN®**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Efectos adversos graves:**

Si sufre cualquiera de los siguientes efectos adversos, es posible que necesite recibir atención médica urgente. Deje de tomar TOBLAPTIN® y póngase de inmediato en contacto con un médico o acuda inmediatamente al hospital más próximo si:

- le cuesta orinar;
- se le hinchan la cara, los labios o la lengua, siente picazón, una erupción cutánea generalizada o tiene respiración sibilante (silbidos que se producen al respirar) o le cuesta respirar (síntomas de una reacción alérgica).

***TOBLAPTIN® puede hacer que su hígado no funcione correctamente.***

**Consulte a su médico** si aparecen síntomas de náuseas, vómitos, fiebre, cansancio, pérdida de apetito, dolor abdominal, orina oscura, ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos), prurito en la piel o dolor articular y muscular con fiebre.

***TOBLAPTIN® puede provocar síndrome de desmielinización osmótica (SDO) cuando se usa para tratar la hiponatremia.***

**Consulte a su médico** si aparecen síntomas de dificultad para hablar, problemas para tragar, somnolencia, confusión, cambios de humor, problemas para controlar el movimiento del cuerpo (movimiento involuntario) y debilidad en los músculos de los brazos y las piernas, o convulsiones.

**Otros efectos adversos:**

*Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- sed (necesidad de ingerir una cantidad excesiva de agua)
- dolor de cabeza
- mareo
- diarrea
- sequedad bucal
- aumento de la necesidad de orinar, de orinar por la noche o de orinar con mayor frecuencia
- cansancio
- sensación de malestar
- aumento rápido del nivel de sodio

*Ocasionales (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- deshidratación
- concentraciones elevadas de sodio, ácido úrico y azúcar en la sangre
- disminución del nivel de azúcar en sangre
- gota

- disminución del apetito
- dificultad para conciliar el sueño
- palpitaciones
- tensión arterial baja al ponerse de pie
- dificultad para respirar
- dolor de vientre
- sensación de estar lleno, tener el estómago hinchado o notar molestias en el estómago
- estreñimiento
- ardor de estómago
- función hepática anormal
- erupción cutánea
- sangrado irregular en zonas de la piel
- prurito
- espasmos musculares
- debilidad general
- fiebre
- sangre en la orina
- aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas en la sangre
- aumento de los niveles de creatinina en la sangre
- pérdida de peso
- desmayos

*Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- aumento de la concentración de bilirrubina (una sustancia que puede causar amarilleamiento de la piel o los ojos) en la sangre
- alteración del sentido del gusto
- problemas renales

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- reacciones alérgicas
- erupción generalizada
- insuficiencia hepática aguda (IHA)
- síndrome de desmielinización osmótica

Comunicación de efectos adversos

**Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.** También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, a [farmacovigilancia@gador.com.ar](mailto:farmacovigilancia@gador.com.ar) o al 0800-220-2273(CARE).

*“Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”*

Mediante la comunicación de efectos no deseados usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Siguiendo pautas internacionales, el producto TOBLAPTIN® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT.

PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones.

**Recordatorio**

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

### **Conservación de TOBLAPTIN®**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

Conservar en su envase original a fin de proteger el contenido de la luz y la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita.

De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

No utilice este medicamento si el envase está dañado.

Ud. puede tomar TOBLAPTIN® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome TOBLAPTIN® luego de la fecha de vencimiento.

Este folleto resume la información más importante de TOBLAPTIN®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

### **PRESENTACIÓN**

TOBLAPTIN® 15 y TOBLAPTIN® 30 se presentan en envases conteniendo 30 comprimidos.

***“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”***

**GADOR S.A.** Darwin 429- C1414CUI-C.A.B.A. Tel: 4858-9000

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Fecha de última revisión: /



HILAL Rosana Maria  
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

**TOBLAPTIN® 15 - TOBLAPTIN® 30**

**TOLVAPTAN 15 mg**

**TOLVAPTAN 30 mg**

**Comprimidos**

Industria Argentina

Venta bajo receta

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de TOBLAPTIN® 15 contiene:

Tolvaptan	15,000 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilcelulosa EXF	9,513 mg
Lactosa monohidrato	34,638 mg
Almidón de maíz	10,000 mg
Celulosa microcristalina PH101	10,000 mg
Indigotina	0,004 mg
Hidroxipropilcelulosa LH22	4,782 mg
Estearato de magnesio vegetal	1,063 mg

Cada comprimido de TOBLAPTIN® 30 contiene:

Tolvaptan	30,000 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilcelulosa EXF	19,026 mg
Lactosa monohidrato	69,276 mg
Almidón de maíz	20,000 mg
Celulosa microcristalina PH101	20,000 mg
Indigotina	0,008 mg
Hidroxipropilcelulosa LH22	9,564 mg
Estearato de magnesio vegetal	2,126 mg

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos, antagonistas de la vasopresina.

Código ATC: C03XA01.

## **INDICACIONES**

### **Hiponatremia**

TOBLAPTIN® está indicado para el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica o euvolémica clínicamente significativa (sodio sérico menor a 125 mEq/l o hiponatremia menos marcada pero sintomática y resistente a la corrección por restricción de líquidos), incluyendo pacientes con insuficiencia cardíaca y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD). No debe tratarse con TOBLAPTIN® a aquellos pacientes que requieren intervención para aumentar el sodio sérico con urgencia para prevenir o tratar síntomas neurológicos graves.

### **Poliquistosis renal autosómica dominante**

TOBLAPTIN® está indicado para ralentizar la progresión del desarrollo de quistes y la insuficiencia renal asociada a poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) en adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 1 a 4 al inicio del tratamiento y con signos de enfermedad de progresión rápida.

## **ACCION FARMACOLÓGICA**

### **Mecanismo de acción**

Tolvaptán es un antagonista de la vasopresina que bloquea específicamente la unión de la vasopresina arginina (AVP) a los receptores V2 en las porciones distales de la nefrona. La afinidad de tolvaptán por el receptor V2 humano es 1,8 veces superior a la de la AVP nativa. Tolvaptán antagoniza el efecto de la vasopresina y produce un aumento en la excreción urinaria de agua que resulta en un incremento en la depuración de agua libre (acuaresis),

una osmolalidad de la orina y como consecuencia, la elevación de las concentraciones séricas de sodio. La excreción urinaria de sodio y potasio, y las concentraciones plasmáticas de potasio no cambian significativamente.

Los metabolitos de tolvaptán, en comparación con tolvaptán, no tienen o tienen una actividad antagonista leve ante los receptores V2 humanos.

Las concentraciones plasmáticas de AVP nativa pueden aumentar (promedio 2-9 pg/ml) con la administración de tolvaptán.

### **Efectos farmacodinámicos**

Se han determinado los efectos farmacodinámicos de tolvaptán en sujetos sanos y en sujetos con PQRAD en estadio 1 a 4 de ERC.

En sujetos adultos sanos, la administración oral de dosis de 7,5 a 120 mg de tolvaptán produjo un incremento de la tasa de excreción urinaria en un plazo de 2 horas desde la administración. Después de dosis orales únicas de 7,5 a 60 mg, el volumen de orina de 24 horas aumentó de forma dependiente de la dosis, con volúmenes diarios que variaron desde 3 hasta 9 litros. Para todas las dosis, las tasas de excreción de orina regresaron a los niveles basales después de 24 horas. Después de dosis únicas de 60 a 480 mg, se excretó una media de unos 7 litros durante 0 a 12 horas, con independencia de la dosis administrada. Dosis notablemente superiores de tolvaptán producen respuestas más mantenidas sin afectar a la magnitud de la excreción, ya que las concentraciones activas de tolvaptán están presentes durante períodos más largos de tiempo. Luego de la administración de una dosis única de 60 mg de tolvaptán, el aumento de los niveles de sodio ocurre entre las 2 a 4 horas posteriores a la dosis; entre 4 y 8 horas luego de la dosis, se observó un efecto máximo con un aumento de aproximadamente 6 mEq en el sodio sérico y un aumento de aproximadamente 9 ml/min en la velocidad de excreción urinaria. Por lo tanto, el efecto farmacológico presenta un retraso respecto de concentraciones plasmáticas de tolvaptán. Alrededor del 60% del efecto máximo en el sodio sérico se

mantiene hasta 24 horas posteriores a la dosis, pero la tasa de excreción urinaria ya no se mantiene aumentada ese tiempo. Una dosis superior a 60 mg de tolvaptán no produce mayores incrementos de la acuareisis o el sodio sérico. Los efectos de tolvaptán en el rango de dosis recomendado de 15 a 60 mg una vez al día para el tratamiento de la hiponatremia, parece estar limitado a acuareisis y al aumento resultante en la concentración de sodio.

Los efectos del aclaramiento de agua libre y del volumen de orina resultan evidentes en todos los estadios de la ERC, observándose efectos absolutos más reducidos en los estadios posteriores, lo que es coherente con la disminución del número de nefronas totalmente funcionales. Las reducciones agudas en el volumen renal total medio se observaron también al cabo de 3 semanas de tratamiento, en todos los estadios de ERC, desde -4,6 % en la ERC en estadio 1 hasta -1,9 % en la ERC en estadio 4.

No se observaron efectos significativos en el intervalo QTc luego de la administración de 30 mg y 300 mg de tolvaptán en los días 1 y 5. En la dosis de 300 mg, se observó un pico plasmático de tolvaptán aproximadamente 4 veces mayor que la concentración máxima alcanzada luego de la dosis de 30 mg. Luego de la administración de moxifloxacina el intervalo QT aumentó de 12 ms a 2 horas en los días 1 y 17, y 1 hora luego del tratamiento del día 5, lo que indica que el estudio fue diseñado y llevado a cabo adecuadamente para detectar el efecto de tolvaptán en el intervalo QT, el cual estuvo presente.

## **FARMACOCINÉTICA**

### Absorción

Tras la administración oral, tolvaptán se absorbe rápidamente, observándose el pico de las concentraciones plasmáticas aproximadamente 2 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta del tolvaptán es de aproximadamente el 56 %. La coadministración de tolvaptán junto con una comida con alto contenido en grasas aumentó las concentraciones máximas de tolvaptán hasta incluso duplicarlas, si bien no se

observaron cambios en el ABC. Si bien se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, la dosis matutina se debe tomar en ayunas con el fin de reducir al mínimo el riesgo innecesario de aumentar la exposición máxima.

#### Distribución

Tras dosis orales únicas de  $\geq 300$  mg, las concentraciones plasmáticas máximas parecen estabilizarse, posiblemente debido a la saturación de la absorción. Tolvaptán se fija de manera reversible (98 %) a las proteínas plasmáticas.

#### Metabolismo

Tolvaptán es ampliamente metabolizado en el hígado, prácticamente en exclusiva por el CYP3A. Tolvaptán es un sustrato débil del CYP3A y no parece tener actividad inhibitoria. Los estudios *in vitro* indicaron que tolvaptán no tiene ninguna actividad inhibitoria del CYP3A. Se han identificado catorce metabolitos en el plasma, la orina y las heces; todos menos uno de ellos también fueron metabolizados por el CYP3A. El metabolito ácido oxobutírico es el único presente con una concentración mayor del 10 % de la radioactividad plasmática total; todos los demás metabolitos están presentes a concentraciones más bajas que el tolvaptán. Los metabolitos de tolvaptán contribuyen entre poco y nada al efecto farmacológico de tolvaptán; todos los metabolitos presentan una actividad antagonista entre nula y débil respecto a los receptores V2 humanos, en comparación con tolvaptán. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 8 horas y se alcanza el estado estacionario de las concentraciones de tolvaptán tras la primera dosis.

#### Eliminación

Menos del 1 % del principio activo intacto se excreta inalterado en la orina. Los experimentos con tolvaptán marcado radioactivamente mostraron que se recuperó el 40 % de la radioactividad en la orina y el 59 % en las heces, mientras que tolvaptán inalterado representó el 32 % de la radioactividad. Tolvaptán es únicamente un componente menor del plasma (3 %).

### Linealidad/no linealidad

Después de dosis orales únicas, los valores de la  $C_{máx}$  resultan menores que los aumentos proporcionales de dosis de 30 mg a 240 mg y después presentan una concentración estable con dosis de entre 240 mg y 480 mg, la ABC aumenta linealmente.

Tras la administración de varias dosis diarias de 300 mg, la exposición a tolvaptán solo aumentó 6,4 veces en comparación con una dosis de 30 mg. En el caso de los regímenes con dosis dividida de 30 mg/día, 60 mg/día y 120 mg/día en pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante, la exposición (ABC) a tolvaptán aumenta linealmente.

### **Poblaciones especiales**

#### Insuficiencia hepática

Se ha investigado el efecto de una función hepática leve o moderadamente disminuida (clases A y B en la escala Child-Pugh) sobre la farmacocinética de tolvaptán en pacientes con hepatopatías de orígenes diversos. No se han observado cambios clínicamente significativos en el aclaramiento de las dosis entre 5 mg y 60 mg. Se dispone de información muy limitada sobre el caso de los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C en la escala Child-Pugh).

En un análisis farmacocinético de la población en pacientes con edema hepático, las ABC de tolvaptán en pacientes con una insuficiencia hepática grave (clase C en la escala Child-Pugh) y leve o moderada (clases A y B en la escala Child-Pugh) fueron 3,1 veces y 2,3 veces más elevadas que en los sujetos sanos.

En pacientes con hiponatremia de cualquier origen, la depuración de tolvaptán se reduce a aproximadamente 2 ml/min/kg. La insuficiencia hepática moderada o severa o la insuficiencia cardíaca disminuyen la depuración y aumentan el volumen de distribución de tolvaptán; sin embargo, dichos cambios no son clínicamente relevantes.

#### Insuficiencia renal

En un análisis de farmacocinética poblacional de pacientes con insuficiencia cardíaca, las concentraciones de tolvaptán de pacientes con afectación de la función renal leve (aclaramiento de creatinina [ $C_{cr}$ ] 50 a 80 ml/min) o moderada ( $C_{cr}$  20 a 50 ml/min) no fueron significativamente distintas a las concentraciones de tolvaptán en pacientes con una función renal normal ( $C_{cr}$  80 a 150 ml/min).

El inicio y la compensación del efecto de tolvaptán en el sodio sérico fueron más lentos en pacientes con insuficiencia renal severa.

En un análisis farmacocinético de la población de pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante, las concentraciones de tolvaptán aumentaron, en comparación con los sujetos sanos, a medida que la función renal se situó por debajo de una TFGe de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se asoció una reducción de TFGe<sub>ERC-EPI</sub> de 72,2 a 9,79 (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a una reducción del 32 % en el aclaramiento corporal total.

No se han evaluado la eficacia y la seguridad de tolvaptán en quienes tienen un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min y, por lo tanto, se desconocen.

### Edad

El aclaramiento de tolvaptán no se ve afectado significativamente por la edad.

## **POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Hiponatremia**

El tratamiento con TOBLAPTIN® se debe iniciar en el hospital debido a la necesidad de realizar una fase de ajuste de la dosis que requiere una estrecha monitorización del sodio sérico y del estado volémico.

### **Posología**

TOBLAPTIN® se debe iniciar a una dosis de 15 mg una vez al día. Luego de al menos 24 horas, aumentar la dosis a 30 mg. La dosis podría incrementarse hasta un máximo de 60 mg una vez al día según sea tolerada para conseguir el nivel deseado de sodio sérico.

TOBLAPTIN® debe administrarse preferiblemente por las mañanas, con independencia de que se tome con o sin alimentos. TOBLAPTIN® no se debe tomar con jugo de pomelo.

Dosis más bajas de tolvaptán podrían ser necesarias en pacientes con riesgo de corrección demasiado rápida del sodio (por ejemplo, en pacientes con enfermedades oncológicas, niveles basales de sodio sérico muy bajos, que toman diuréticos o que toman suplementos de sodio). En estos casos, las formulaciones de TOBLAPTIN® 15 mg y 30 mg podrían no ser adecuadas.

Durante el ajuste de la dosis, se debe monitorizar tanto el sodio sérico como el estado volémico de los pacientes. Se debe evitar la restricción de líquidos durante las primeras 24 horas de tratamiento. Se debe informar a los pacientes tratados con TOBLAPTIN® que pueden tomar líquido si tienen sed.

En caso de que no se produzca un incremento adecuado de los niveles de sodio sérico, se deben considerar otras opciones de tratamiento, tanto en lugar de tolvaptán o como tratamiento coadyuvante a éste. El uso de tolvaptán en combinación con otras opciones puede aumentar el riesgo de una corrección demasiado rápida del sodio sérico.

En aquellos pacientes en los que se consiga un incremento adecuado de los niveles de sodio séricos, deben monitorizarse a intervalos regulares la enfermedad subyacente y los niveles de sodio sérico, para evaluar si es necesario continuar el tratamiento con tolvaptán.

En el contexto de la hiponatremia, la duración del tratamiento queda determinada por la enfermedad subyacente y su tratamiento. Se espera que el tratamiento con tolvaptán continúe hasta que la enfermedad subyacente haya sido tratada adecuadamente o hasta el momento en que la hiponatremia haya dejado de ser un problema clínico. Con el fin de minimizar el riesgo de daño hepático, TOBLAPTIN® no debe administrarse durante más de 30 días para el tratamiento de la hiponatremia.

Luego de suspender el tratamiento con TOBLAPTIN<sup>®</sup>, se debe recomendar a los pacientes que reanuden la restricción de líquidos, y se deben controlar los cambios en el sodio sérico y el volumen sérico.

### **Poliquistosis renal autosómica dominante**

El tratamiento con TOBLAPTIN<sup>®</sup> se debe iniciar y continuar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento de la PQRAD y que conozca completamente los riesgos del tratamiento con tolvaptán, incluida la toxicidad hepática y los requisitos de monitoreo.

### **Posología**

TOBLAPTIN<sup>®</sup> se debe administrar dos veces al día, con un régimen de dosis dividida de 45 mg (3 comprimidos de TOBLAPTIN<sup>®</sup> 15 mg) + 15 mg, 60 mg (2 comprimidos de TOBLAPTIN<sup>®</sup> 30 mg) + 30 mg o 90 mg (3 comprimidos de TOBLAPTIN<sup>®</sup> 30 mg) + 30 mg. La dosis matutina se deberá tomar al menos 30 minutos antes del desayuno. La segunda dosis diaria se podrá tomar con o sin alimentos. De acuerdo con estos regímenes de dosis dividida, las dosis totales diarias serán de 60 mg, 90 mg o 120 mg.

### **Modificaciones de la dosis recomendada**

La dosis inicial es de 60 mg de tolvaptán al día con un régimen de dosis dividida de 45 mg (3 comprimidos de TOBLAPTIN<sup>®</sup> 15 mg al levantarse, antes de desayunar) + 15 mg (8 horas después). La dosis inicial se puede ajustar al alza hasta un régimen de dosis dividida de 90 mg de tolvaptán [60 mg (2 comprimidos de TOBLAPTIN<sup>®</sup> 30 mg) + 30 mg] al día y, a partir de ahí, a un régimen de dosis dividida de 120 mg de tolvaptán [90 mg (3 comprimidos de TOBLAPTIN<sup>®</sup> 30 mg) + 30 mg] al día, si se toleran, con un intervalo de al menos una semana entre cada ajuste de dosis. La dosis se debe ajustar con cuidado, para asegurarse de que no haya una mala tolerancia a dosis altas como consecuencia de un ajuste al alza demasiado rápido. La dosis se podrá volver a ajustar a la baja dependiendo de la

tolerabilidad. Los pacientes se deben mantener con la dosis más alta de TOBLAPTIN® que puedan tolerar.

El objetivo del ajuste de dosis es bloquear la actividad de la vasopresina en el receptor renal V2 de la manera más completa y constante posible, a la vez que se mantiene un equilibrio hídrico aceptable.

Se recomienda realizar mediciones de la osmolalidad urinaria para monitorizar si la inhibición de la vasopresina es adecuada. La monitorización periódica de la osmolalidad plasmática o de la concentración sérica de sodio (para calcular la osmolalidad plasmática) y/o el peso corporal se deben emplear para monitorizar el riesgo de deshidratación asociada a los efectos acuaréticos de tolvaptán en caso de que el paciente ingiera una cantidad insuficiente de agua.

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de tolvaptán en pacientes con ERC en estadio 5. Por este motivo, se debe interrumpir el tratamiento con tolvaptán si la insuficiencia renal progresa a ERC en estadio 5.

Se debe interrumpir el tratamiento cuando la capacidad para beber o el acceso al agua estén limitados.

TOBLAPTIN® no se debe tomar con jugo de pomelo. Se debe indicar a los pacientes que beban una cantidad suficiente de agua u otros líquidos acuosos.

### **Ajuste de la dosis en pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP3A**

En pacientes que tomen inhibidores potentes del CYP3A, las dosis de tolvaptán se deben reducir de la siguiente manera:

<b>Dosis diaria dividida de tolvaptán</b>	<b>Dosis reducida (una vez al día)</b>
90 mg (3 comprimidos de TOBLAPTIN® de 30 mg) + 30 mg	30 mg (con reducción posterior a 15 mg si la dosis de 30 mg no se tolera bien)
60 mg (2 comprimidos de TOBLAPTIN® de 30 mg) + 30 mg	30 mg (con reducción posterior a 15 mg si la dosis de 30 mg no se tolera bien)

45 mg (3 comprimidos de TOBLAPTIN® de 15 mg) + 15 mg	15 mg
--	-------

### **Ajuste de la dosis en pacientes tratados con inhibidores moderados del CYP3A**

En pacientes que tomen inhibidores moderados del CYP3A, las dosis de tolvaptán se deben reducir de la siguiente manera:

<b>Dosis diaria dividida de tolvaptán</b>	<b>Dosis dividida reducida</b>
90 mg (3 comprimidos de TOBLAPTIN® de 30 mg) + 30 mg	45 mg (3 comprimidos de TOBLAPTIN® de 15 mg) + 15 mg
60 mg (2 comprimidos de TOBLAPTIN® de 30 mg) + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg (3 comprimidos de TOBLAPTIN® de 15 mg) + 15 mg	15 mg + 15 mg

Se tienen que considerar nuevas reducciones de dosis si los pacientes no toleran bien las dosis reducidas de tolvaptán.

### **Poblaciones especiales**

#### *Insuficiencia renal*

Tolvaptán está contraindicado en pacientes anúricos.

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos con sujetos con índices de filtración glomerular < 10 ml/min ni con pacientes sometidos a diálisis. No se recomienda el uso de tolvaptán en pacientes con índices de filtración glomerular < 10 ml/min. El riesgo de daño hepático en pacientes con una función renal gravemente deteriorada (esto es, tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 20) puede ser más elevado; estos pacientes deben ser supervisados estrechamente para detectar una posible hepatotoxicidad. Los datos sobre

pacientes con ERC en estadio 4 temprano son más limitados que los de los pacientes en estadio 1, 2 o 3. No hay datos disponibles para los pacientes con ERC en estadio 4 tardío (TFGe < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y estadio 5. Se debe interrumpir el tratamiento con tolvaptán si la insuficiencia renal progresa a ERC en estadio 5.

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática grave, se deben valorar detenidamente los riesgos y beneficios del tratamiento con TOBLAPTIN®. Los pacientes deben ser tratados con cuidado y se deben monitorizar regularmente las enzimas hepáticas.

TOBLAPTIN® está contraindicado en pacientes con valores elevados de las enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático antes del inicio del tratamiento, y que cumplan los requisitos para la interrupción permanente del tratamiento con tolvaptán.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B en la escala Child-Pugh).

#### *Población de edad avanzada*

El aumento de la edad no tiene ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de tolvaptán. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de tolvaptán en pacientes con PQRAD de más de 55 años de edad.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de tolvaptán en niños y adolescentes. No se dispone de datos. No se recomienda el uso de TOBLAPTIN® en pacientes pediátricos.

#### **Modo de administración**

TOBLAPTIN® se administra por vía oral.

Los comprimidos se deben tragar sin masticar y acompañados de un vaso de agua.

TOBLAPTIN® no se debe tomar con jugo de pomelo.

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, o a la benzazepina o derivados de la benzazepina.
- Concentración elevada de enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático antes del inicio del tratamiento y cumplimiento de los requisitos para la interrupción permanente del tratamiento con tolvaptán.
- Anuria, ya que no se espera un beneficio clínico en pacientes que no pueden orinar.
- Hipovolemia, dado que los riesgos asociados al empeoramiento de la hipovolemia, incluidas las complicaciones como hipotensión e insuficiencia renal, superan los posibles beneficios.
- Hiponatremia hipovolémica.
- Hipernatremia.
- Pacientes incapaces de percibir o responder a la sensación de sed.
- Embarazo.
- Lactancia.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

### Necesidad urgente de elevar el sodio sérico de inmediato

Tolvaptán no ha sido estudiado en un contexto de necesidad urgente de elevar el sodio sérico de inmediato. En estos pacientes, se debe considerar un tratamiento alternativo.

### Corrección excesivamente rápida del sodio sérico

Los pacientes con una concentración basal de sodio sérico demasiado baja pueden correr un mayor riesgo de sufrir una corrección excesivamente rápida de dicho valor.

Una corrección excesivamente rápida de la hiponatremia (aumento  $\geq 12$  mmol/l/24 horas) puede causar una desmielinización osmótica que dé lugar a disartria, mutismo, disfagia, aletargamiento, cambios de tipo afectivo, cuadriparesia espástica, convulsiones, coma o

muerte. Por consiguiente, una vez iniciado el tratamiento debe realizarse un seguimiento estrecho de la concentración de sodio sérico y del estado volémico de los pacientes (ver más arriba).

Para reducir al mínimo el riesgo de que se produzca una corrección excesivamente rápida de la hiponatremia, el aumento del sodio sérico debe ser menor de 10-12 mmol/l/24 horas y de 18 mmol/l/48 horas. Por consiguiente, se aplican límites más conservadores durante la primera fase del tratamiento.

En caso de que la corrección del sodio supere los 6 mmol/l durante las 6 primeras horas tras la administración o los 8 mmol/l durante las primeras 6-12 horas respectivamente, debe considerarse la posibilidad de que la corrección del sodio sérico se haya producido demasiado rápido. Debe realizarse una supervisión más frecuente del sodio sérico de estos pacientes y se recomienda administrarles fluidos hipotónicos. En caso de que el sodio sérico aumente a  $\geq 12$  mmol/l en un plazo de 24 horas o  $\geq 18$  mmol/l en un plazo de 48 horas, deberá interrumpirse o abandonarse el tratamiento con tolvaptán y administrarse a continuación fluidos hipotónicos.

En el caso de los pacientes con un mayor riesgo de sufrir síndromes de desmielinización como por ejemplo los que presentan hipoxia, alcoholismo o desnutrición, el ritmo adecuado de la corrección del sodio puede ser inferior al de los pacientes que no presenten esos factores de riesgo. Deberá realizarse un seguimiento muy cuidadoso a estos pacientes.

Los pacientes que hayan recibido otro medicamento o tratamiento para la hiponatremia que aumente la concentración de sodio en suero antes de iniciarse el tratamiento con TOBLAPTIN® deben tratarse con especial cuidado. Estos pacientes pueden correr un mayor riesgo de manifestar una corrección rápida de la concentración de sodio en suero durante los primeros 1-2 días de tratamiento debido a los potenciales efectos aditivos.

No se recomienda la administración concomitante de TOBLAPTIN® con otros tratamientos y medicamentos para la hiponatremia que aumenten la concentración sérica de sodio

durante el tratamiento inicial o en otros pacientes con una concentración basal de sodio sérico muy baja.

#### Toxicidad hepática idiosincrática

Tolvaptán se ha asociado a elevaciones idiosincráticas de las concentraciones en sangre de alanina transaminasa (ALT) y de aspartato transaminasa (AST), con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes de la bilirrubina total (BT).

En la experiencia posterior a la comercialización con tolvaptán en la PQRAD, se ha informado de insuficiencia hepática aguda que requiere trasplante de hígado.

En un estudio doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron pacientes con PQRAD, el periodo de manifestación de la lesión hepatocelular (por elevaciones de la ALT > 3 del LSN [límite superior normal]) se situó entre los 3 y 14 meses tras el comienzo del tratamiento y dichos aumentos fueron reversibles, dado que los valores de la ALT volvieron a ser < 3 del LSN, en un plazo de 1 a 4 meses. Si bien estas elevaciones concomitantes fueron reversibles al retirar inmediatamente la administración de tolvaptán, representan un potencial de daño hepático importante. Cambios similares con otros medicamentos se han asociado con posibles daños hepáticos irreversibles y potencialmente mortales.

*Los médicos prescriptores deben cumplir todas las medidas de seguridad que se indican a continuación.*

Con el fin de reducir el riesgo de que se produzca un daño hepático significativo y/o irreversible, se deben realizar análisis de sangre de transaminasas hepáticas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con TOBLAPTIN®, así como cada mes durante 18 meses y a intervalos regulares (cada 3 meses) de ahí en adelante. Se recomienda monitorizar a la vez los síntomas que pueden ser indicativos de daño hepático, como fatiga, anorexia, náuseas, molestias en la parte superior derecha del abdomen, vómitos, fiebre, erupción cutánea, prurito, orina oscura o ictericia.

En el caso de pacientes que presenten valores anómalos de ALT, AST o BT antes del inicio del tratamiento, y que cumplan los criterios para la interrupción permanente (ver más adelante), el uso de tolvaptán está contraindicado. En caso de presentar valores iniciales anómalos, por debajo de los límites para la interrupción permanente, solo se podrá iniciar el tratamiento si los beneficios potenciales del mismo superan a los posibles riesgos y se deben seguir realizando pruebas funcionales hepáticas con una mayor frecuencia. Se recomienda contar con el asesoramiento de un hepatólogo.

Durante los primeros 18 meses de tratamiento, solo se podrá tratar con TOBLAPTIN® a aquellos pacientes cuyo médico haya determinado que la función hepática permite continuar con el tratamiento.

En caso de manifestarse durante el tratamiento el comienzo de signos o síntomas sugestivos de una lesión hepática o aumentos anómalos clínicamente significativos de los valores de ALT o AST, se debe interrumpir inmediatamente la administración de TOBLAPTIN® y repetir los análisis, lo que incluye la obtención, tan pronto como sea posible (idealmente en un plazo de 48 a 72 horas) de los valores de ALT, AST, BT y fosfatasa alcalina (FA). Los análisis se deben seguir realizando con una mayor frecuencia hasta que se resuelvan o estabilicen los síntomas/signos/analíticas, momento en el cual se puede reiniciar el tratamiento con TOBLAPTIN®.

La práctica clínica actual sugiere que se debe interrumpir el tratamiento con TOBLAPTIN® una vez se confirme el aumento o alteración sostenida de las concentraciones de transaminasas, e interrumpirse definitivamente en caso de producirse aumentos significativos y/o si persisten los síntomas clínicos de daño hepático.

Las directrices recomendadas para la interrupción permanente son:

- ALT o AST > 8 veces el LSN
- ALT o AST > 5 veces el LSN durante más de 2 semanas

• ALT o AST > 3 veces el LSN y BT > 2 veces el LSN o el Cociente Normalizado Internacional (RIN) > 1,5

• ALT o AST > 3 veces el LSN con síntomas persistentes de daño hepático indicados anteriormente

Si los valores de ALT y AST se mantienen por debajo de tres veces el LSN, se puede continuar el tratamiento con TOBLAPTIN® con precaución, manteniendo una supervisión frecuente con las mismas dosis o bien a dosis más bajas, ya que en algunos pacientes, las concentraciones de transaminasas parecen estabilizarse durante el tratamiento continuo.

#### Disponibilidad de agua

Tolvaptán puede causar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua, como sed, poliuria, nicturia, polaquiuria, xerostomía y deshidratación. Por consiguiente, los pacientes deben tener acceso a agua (o a otros líquidos acuosos) y deben ser capaces de beber estos líquidos en cantidad suficiente. Con el fin de evitar sufrir una sed excesiva o deshidratación, se debe indicar a los pacientes que beban en abundancia agua u otros líquidos acuosos al primer signo de sed.

Además, los pacientes deben beber de 1 a 2 vasos de líquido antes de acostarse, con independencia de la sensación de sed que experimenten, y deben volver a beber tras cada micción nocturna.

Si se trata con tolvaptán a pacientes con restricción de líquidos, se debe tener precaución especial para asegurarse de que los pacientes no se deshidraten en exceso.

#### Deshidratación e hipovolemia

El tratamiento con tolvaptán causa acuarexis profusa, que normalmente se compensa parcialmente con la ingesta de líquidos. La deshidratación y la hipovolemia pueden ocurrir, especialmente en pacientes con depleción de volumen que reciben diuréticos o con restricción de líquidos. Se debe monitorizar la volemia en los pacientes tratados con

tolvaptán, dado que este tratamiento puede dar lugar a una deshidratación grave, lo cual constituye un factor de riesgo de disfunción renal. En pacientes en tratamiento con tolvaptán que presentan signos o síntomas médicamente significativos de hipovolemia, se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento con tolvaptán y proporcionar soporte médico con control de los signos vitales, balance hídrico y electrolitos. Se recomienda un control preciso del peso corporal. Una reducción progresiva del peso corporal podría ser un signo temprano de deshidratación progresiva. En caso de manifestarse una deshidratación, deberán tomarse las medidas adecuadas, incluyendo la necesidad de interrumpir o reducir la dosis de tolvaptán así como el aumento de la ingesta de líquidos. Se debe tener especial cuidado en el caso de pacientes con afecciones que impidan una ingesta adecuada de líquidos o que corran un mayor riesgo de deshidratación, por ejemplo aquellos con vómitos o diarrea.

#### Obstrucción del flujo urinario

Hay que garantizar la excreción de orina. Los pacientes con una obstrucción parcial del flujo urinario, como por ejemplo los pacientes con hipertrofia de próstata o afectación de la micción, tienen un mayor riesgo de desarrollar retención aguda de orina.

#### Equilibrio hídrico y electrolítico

Se debe supervisar en todos los pacientes el equilibrio hídrico y electrolítico, y especialmente en aquellos que presenten un trastorno renal o hepático. La administración de tolvaptán induce acuarexis copiosas y puede causar deshidratación, además de aumentar la concentración sérica de sodio, por lo que está contraindicada en pacientes con hipernatremia. Se tienen que evaluar los valores de creatinina sérica y de electrolitos así como los síntomas de desequilibrio electrolítico (por ejemplo, mareo, desmayo, palpitaciones, confusión, debilidad, inestabilidad de la marcha, hiperreflexia, convulsiones o coma) antes y después de iniciar el tratamiento con TOBLAPTIN®, para poder detectar una posible deshidratación. La administración de tolvaptán puede causar una elevación excesivamente rápida del sodio sérico (> 12 mmol/l durante 24 horas); por consiguiente, se

debe iniciar la supervisión de las concentraciones de sodio sérico en todos los pacientes como máximo 4-6 horas después de iniciarse el tratamiento. Durante los 1-2 primeros días y hasta que se establezca la dosis de tolvaptán, debe supervisarse la concentración de sodio sérico y el estado volémico como mínimo cada 6 horas.

Durante el tratamiento a largo plazo, se tienen que monitorizar los electrolitos al menos cada tres meses.

#### Anomalías en la concentración sérica de sodio

Se debe corregir cualquier anomalía relativa al sodio (hiponatremia o hipernatremia) antes de iniciar el tratamiento con TOBLAPTIN® en pacientes con PQRAD.

#### Anafilaxia

En la experiencia posterior a la comercialización se han notificado casos muy raros de anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico y exantema generalizado) tras la administración de tolvaptán. Este tipo de reacción se manifestó tras la primera administración de tolvaptán. Se debe vigilar a los pacientes de manera cuidadosa durante el tratamiento. Los pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas a benzazepina o derivados de benzazepina (por ejemplo, benazepril, conivaptán, mesilato de fenoldopam o mirtazapina) pueden tener riesgo de reacciones de hipersensibilidad a tolvaptán.

En caso de que se produjera una reacción anafiláctica o cualquier otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir de forma inmediata la administración de tolvaptán e iniciar un tratamiento adecuado. Dado que la hipersensibilidad es una contraindicación, no se debe reiniciar nunca el tratamiento tras una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave.

#### Diabetes mellitus

Los pacientes diabéticos con una concentración elevada de glucosa en sangre (por ejemplo, más de 300 mg/dl) pueden presentar pseudohiponatremia. Se debe descartar esta afección antes de iniciar el tratamiento con TOBLAPTIN® y durante el mismo.

Tolvaptán puede causar hiperglucemia. Por consiguiente, se debe tratar con precaución a los pacientes diabéticos que estén tomando TOBLAPTIN®. Esto se aplica en particular a los pacientes con diabetes de tipo II no adecuadamente controlada.

#### Aumento de la concentración de ácido úrico

La disminución del aclaramiento del ácido úrico por el riñón es un efecto conocido de tolvaptán. En un estudio doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con PQRAD, se observaron valores elevados de ácido úrico de potencial significancia clínica (mayores de 10 mg/dl) en una mayor proporción de pacientes tratados con tolvaptán (6,2 %) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (1,7 %). La reacción adversa gota se notificó con más frecuencia en los pacientes tratados con tolvaptán (2,9 %) que en los pacientes que recibieron el placebo (1,4 %). Además, en el ensayo a doble ciego y controlado con placebo se observó un mayor uso de alopurinol y otros medicamentos empleados para tratar la gota. Los efectos sobre la concentración sérica de ácido úrico son atribuibles a los cambios hemodinámicos renales reversibles que se producen como respuesta a los efectos de tolvaptán sobre la osmolalidad urinaria y pueden ser clínicamente relevantes. Sin embargo, en el estudio doble ciego controlado con placebo, los acontecimientos de aumento de la concentración de ácido úrico y/o gota no fueron graves, ni causaron la interrupción del tratamiento. Se debe medir las concentraciones de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento con TOBLAPTIN®, a lo largo de éste, en función de los síntomas.

#### Efecto de tolvaptán sobre la tasa de filtración glomerular (TFG)

Se ha observado una reducción reversible de la TFG en los ensayos sobre PQRAD, al inicio del tratamiento con tolvaptán.

#### Enfermedad renal crónica

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de tolvaptán en pacientes con ERC en estadio 4 tardío (TFGe < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y estadio 5. Se debe interrumpir el tratamiento con tolvaptán si la insuficiencia renal progresa a ERC en estadio 5.

#### Lactosa

TOBLAPTIN<sup>®</sup> contiene lactosa como excipiente. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, alactasia total o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Administración concomitante con otros tratamientos para la hiponatremia y medicamentos que aumenten la concentración sérica de sodio

No hay experiencia de estudios clínicos controlados sobre el uso concomitante de tolvaptán con otros tratamientos para la hiponatremia como la solución de cloruro de sodio hipertónica, las formulaciones orales de sodio y medicamentos que aumenten la concentración sérica de sodio. Los medicamentos con un alto contenido en sodio, como los preparados analgésicos efervescentes y ciertos tratamientos para la dispepsia que contienen sodio, pueden aumentar la concentración de sodio en el suero. El uso concomitante de TOBLAPTIN<sup>®</sup> con otros tratamientos para la hiponatremia o medicamentos que aumenten la concentración sérica de sodio se puede asociar a un mayor riesgo de manifestar una corrección excesivamente rápida de la concentración sérica de sodio, por lo que no se recomienda durante el tratamiento inicial o en otros pacientes con una concentración basal de sodio sérico muy baja en los que una corrección rápida puede representar un riesgo de desmielinización osmótica.

#### Hipercalemia o medicamentos que aumentan el potasio sérico

El tratamiento con tolvaptán se asocia con una reducción aguda del volumen de líquido extracelular que podría dar como resultado un aumento del potasio sérico. Los niveles séricos de potasio deben ser monitoreados luego del inicio del tratamiento con

TOBLAPTIN® en pacientes con potasio sérico > 5 mEq/l, así como en pacientes tratados con medicamentos que se sabe que aumentan los niveles séricos de potasio.

#### Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de tolvaptán

##### *Inhibidores del CYP3A*

El uso concomitante de medicamentos inhibidores moderados del CYP3A (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo) o inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina) aumenta la exposición al tolvaptán.

La administración concomitante de tolvaptán y ketoconazol dio como resultado un aumento del 440 % en el área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática en función del tiempo y un aumento del 248 % en la concentración plasmática máxima observada ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de tolvaptán.

La administración concomitante de tolvaptán y fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A, dio como resultado un aumento de entre el 200 % y el 80 % en el ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de tolvaptán, respectivamente.

La administración concomitante de tolvaptán junto con jugo de pomelo, un inhibidor del CYP3A entre moderado y potente, dobló el pico de las concentraciones ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de tolvaptán. Se recomienda reducir la dosis de tolvaptán en los pacientes que estén siendo tratados con inhibidores entre moderados y potentes del CYP3A. Los pacientes que reciban inhibidores moderados o potentes del CYP3A deben ser tratados con precaución, especialmente si los inhibidores se toman más de una vez al día.

##### *Inductores del CYP3A*

El uso concomitante de medicamentos inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, rifampicina) disminuirá la exposición al tolvaptán así como su eficacia. La administración de tolvaptán junto con rifampicina reduce la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de tolvaptán en torno al 85 %. Por

consiguiente, se debe evitar administrar de forma concomitante tolvaptán con inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamacepina e hipérico o hierba de San Juan).

#### *Diuréticos*

El uso de tolvaptán en combinación con diuréticos para el tratamiento de pacientes con PQRAD no ha sido ampliamente estudiado; si bien no parece haber un efecto sinérgico o aditivo en el uso concomitante de tolvaptán con diuréticos del asa y tiazídicos, cada clase de agente tiene el potencial de dar lugar a deshidratación grave, lo cual constituye un factor de riesgo de disfunción renal. En caso de manifestarse deshidratación o disfunción renal, se deben tomar las medidas adecuadas, lo que puede incluir la necesidad de interrumpir o reducir la dosis de tolvaptán y/o diuréticos así como de aumentar la ingesta de líquidos. Se debe evaluar y tratar otras posibles causas de disfunción renal o deshidratación.

#### *Efecto de tolvaptán sobre la farmacocinética de otros medicamentos*

##### *Sustratos del CYP3A*

En sujetos sanos, el tolvaptán, un sustrato del CYP3A, no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A (por ejemplo, la warfarina o la amiodarona). Tolvaptán incrementó las concentraciones plasmáticas de lovastatina entre un 1,3 y un 1,5. Si bien este aumento no tiene relevancia clínica, indica que tolvaptán puede potencialmente aumentar la exposición a sustratos del CYP3A4.

##### *Sustratos de transportador*

Los estudios *in vitro* indican que tolvaptán es un sustrato y un inhibidor competitivo de la glucoproteína P (P-gp). Los estudios *in vitro* indican que tolvaptán o su metabolito oxobutírico pueden tener el potencial de inhibir los transportadores OATP1B1, OATP1B3, BCRP y OCT1. Las concentraciones de digoxina en estado estacionario aumentaron (1,3 veces la concentración plasmática máxima observada [ $C_{máx}$ ] y 1,2 veces el área bajo la curva de la concentración plasmática en relación con el tiempo a lo largo del intervalo

posológico [ABC<sub>T</sub>]) al administrarse de forma conjunta con dosis diarias múltiples de 60 mg de tolvaptán. Por consiguiente, los pacientes tratados con digoxina o con otros sustratos de la glicoproteína P de índice terapéutico estrecho (por ejemplo, dabigatrán) deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por efectos en exceso durante el tratamiento con tolvaptán. Las estatinas empleadas habitualmente en el ensayo fundamental en fase 3 de tolvaptán (por ejemplo, rosuvastatina y pitavastatina) son los sustratos de OATP1B1 o OATP1B3; sin embargo, no se observó ninguna diferencia en el perfil de acontecimientos adversos durante el ensayo pivotal en fase 3 de tolvaptán en pacientes con PQRAD. Si se administran los sustratos de OATP1B1 y de OATP1B3 (por ejemplo, estatinas como rosuvastatina y pitavastatina), sustratos de OAT3 (por ejemplo, metotrexato o ciprofloxacina), sustratos de BCRP (por ejemplo, sulfasalazina) o sustratos de OCT1 (por ejemplo, metformina) junto con tolvaptán, los pacientes deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por los efectos excesivos de estos medicamentos.

#### *Fármaco(s) antihipertensivo(s) diurético(s) o no diurético(s)*

En los ensayos en pacientes con PQRAD, no se midió de forma rutinaria la tensión arterial en bipedestación. Por tanto, no se puede excluir el riesgo de hipotensión ortostática/postural debido a la interacción farmacodinámica con tolvaptán.

#### *Administración concomitante con análogos de la vasopresina*

Además de su efecto acuarético renal, tolvaptán es capaz de bloquear los receptores V2 de la vasopresina vascular que participan en la liberación de factores de coagulación (por ejemplo, factor de von Willebrand) de las células endoteliales. Por consiguiente, el efecto de los análogos de la vasopresina, como la desmopresina, se puede atenuar en pacientes que usen estos análogos para prevenir o controlar hemorragias, administrados de forma conjunta con tolvaptán. No se recomienda la administración de TOBLAPTIN® con análogos de la vasopresina.

#### *Tabaquismo y alcohol*

Los datos relativos a los antecedentes de consumo de alcohol o tabaco en ensayos clínicos con pacientes con PQRAD son demasiado limitados para determinar posibles interacciones del tabaco o el alcohol con la seguridad y la eficacia del tratamiento de la PQRAD con tolvaptán.

### **Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad y de la reproducción y otros datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

En un estudio de fertilidad donde se administró por vía oral 100, 300 o 1000 mg/kg/día de tolvaptán a ratas macho y hembra, el nivel de dosis más alto se asoció con un número significativamente menor de cuerpos lúteos e implantes que el control.

Dos estudios de la fertilidad en ratas detectaron efectos sobre la generación parental (reducción del consumo de alimentos e incremento del peso, salivación), pero tolvaptán no afectó al comportamiento reproductivo de los machos ni afectó a los fetos. En el caso de las hembras, se observaron ciclos menstruales anómalos en ambos estudios.

El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) en el caso de los efectos en la reproducción en las hembras (100 mg/kg/día) fue unas ocho veces superior a la dosis máxima recomendada en humanos de 120 mg/día en base a una medición en mg/m<sup>2</sup>.

En estudios de desarrollo embriofetal, ratas y conejas embarazadas recibieron tolvaptán por vía oral durante la organogénesis. Las ratas recibieron de 2 a 162 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de tolvaptán (en base a la superficie corporal). La administración oral de tolvaptán a dosis de 10, 100 y 1000 mg/kg/día en ratas gestantes, se asoció a una reducción en el aumento de peso corporal materno y en la ingesta alimentaria a las dosis de 100 y 1000 mg/kg/día (entre 16 y 162 veces la DMRH basada en la superficie

corporal). A la dosis de 1000 mg/kg/día (162 veces la DMRH en base a la superficie corporal), se observó una reducción del peso fetal y retraso en la osificación fetal.

La administración oral de tolvaptán a dosis de 100, 300 y 1000 mg/kg/día (entre 32 y 324 veces la DMRH basado en la superficie corporal) en conejas embarazadas durante la organogénesis, estuvo asociada a una reducción en el aumento de peso corporal materno y en la ingesta alimentaria en todas las dosis, y abortos a las dosis medias y altas (alrededor de 97 y 324 veces la DMRH). Ante una dosis de 1000 mg/kg/día (324 veces la DMRH), se observó un aumento en la incidencia de muerte embrionofetal, microftalmia fetal, párpados abiertos, labio leporino, braquimelia y malformaciones esqueléticas.

### **Fertilidad**

En estudios en animales se han observado efectos sobre la fertilidad. Se desconoce cuál es el riesgo potencial para los seres humanos.

### **Embarazo**

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de tolvaptán en mujeres embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva. No se recomienda utilizar TOBLAPTIN® en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos.

TOBLAPTIN® está contraindicado durante el embarazo.

Se desconoce el efecto de tolvaptan en el trabajo de parto y nacimiento en humanos.

### **Lactancia**

Se desconoce si tolvaptán se excreta en la leche materna. En estudios en ratas se ha observado excreción de tolvaptán en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. TOBLAPTIN® está contraindicado durante la lactancia.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de tolvaptán sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es pequeña. Al conducir y utilizar máquinas se tiene que tener en cuenta que, de manera ocasional, puede causar mareo, astenia, fatiga o síncope.

### **Poblaciones especiales**

#### *Empleo en población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tolvaptán en pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de tolvaptán en pacientes pediátricos.

#### *Empleo en pacientes de edad avanzada*

El aumento de la edad no tiene ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de tolvaptán, por lo que no es necesario el ajuste de la dosis. En estudios clínicos con pacientes hiponatémicos tratados con tolvaptán, no se observaron diferencias en seguridad o eficacia entre pacientes de 65 años o más respecto a pacientes de menor edad, pero, no obstante, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de tolvaptán en pacientes con PQRAD de más de 55 años de edad.

#### *Empleo en insuficiencia renal*

Tolvaptán está contraindicado en pacientes anúricos.

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

No existen datos de estudios clínicos en pacientes con índices de filtración glomerular < 10 ml/min ni con pacientes sometidos a diálisis. No se recomienda el uso de TOBLAPTIN® en pacientes con índices de filtración glomerular < 10 ml/min.

El riesgo de daño hepático en pacientes con una función renal gravemente deteriorada (esto es, tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 20) puede ser más elevado; estos pacientes deben ser supervisados estrechamente para detectar una posible hepatotoxicidad. Se debe interrumpir el tratamiento con TOBLAPTIN® si la insuficiencia renal progresa a ERC en estadio 5.

### *Empleo en insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática grave, se deben valorar detenidamente los riesgos y beneficios del tratamiento con TOBLAPTIN®. Los pacientes deben ser tratados con cuidado y se deben monitorizar regularmente las enzimas hepáticas.

Tolvaptán está contraindicado en pacientes con valores elevados de las enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático antes del inicio del tratamiento, y que cumplan los requisitos para la interrupción permanente del tratamiento con tolvaptán.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B en la escala Child-Pugh).

### *Empleo en insuficiencia cardíaca congestiva*

La exposición a tolvaptán en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva no aumenta a valores clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Reacciones adversas notificadas en el tratamiento de la hiponatremia**

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia mayor o igual al 5% en relación al placebo) observadas en estudios clínicos de hiponatremia doble ciego, controlados con placebo, de 30 días de tratamiento con tolvaptán a dosis ajustadas (15 mg a 60 mg una vez al día), fueron sed, sequedad de boca, astenia, constipación, polaquiuria o poliuria e hiperglucemia.

A continuación se enumeran las reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento con tolvaptán, agrupadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: frecuentes (mayor del 10%); ocasionales (1% al 10%); raras (menor del 1%). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso después de la comercialización no puede ser

determinada, ya que se derivan de notificaciones espontáneas. Por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas se califica como “no conocida”.

Trastornos del sistema inmunológico. *Frecuencia no conocida:* reacciones de hipersensibilidad que incluyen shock anafiláctico, erupción generalizada.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático. *Raras:* coagulación intravascular diseminada.

Trastornos del metabolismo y la nutrición. *Ocasionales:* polidipsia, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hipoglucemia<sup>1</sup>, hipernatremia<sup>1</sup>, hiperuricemia<sup>1</sup>, apetito disminuido. *Raras:* cetoacidosis diabética.

Trastornos del sistema nervioso. *Ocasionales:* síncope<sup>1</sup>, cefalea<sup>1</sup>, mareo. *Raras:* disgeusia, accidente cerebrovascular. *Frecuencia no conocida:* síndrome de desmielinización osmótica.

Trastornos cardíacos. *Raras:* trombo intracardíaco, fibrilación ventricular.

Trastornos vasculares. *Ocasionales:* hipotensión ortostática. *Raras:* trombosis venosa profunda.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. *Raras:* embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria.

Trastornos gastrointestinales. *Frecuentes:* náuseas. *Ocasionales:* estreñimiento, diarrea<sup>1</sup>, xerostomía, sangrado gastrointestinal en pacientes con cirrosis. *Raras:* colitis isquémica.

Trastornos hepatobiliares. *Frecuencia no conocida:* trastornos hepáticos<sup>2</sup>, insuficiencia hepática aguda<sup>3</sup>.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. *Ocasionales:* equimosis, prurito. *Raras:* erupción pruriginosa<sup>1</sup>.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. *Raras:* rabdomiólisis.

Trastornos renales y urinarios. *Ocasionales:* polaquiuria, poliuria. *Raras:* insuficiencia renal, hemorragia uretral.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama. Raras: hemorragia vaginal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Frecuentes: sed.

Ocasionales: astenia, pirexia, malestar<sup>1</sup>.

Exploraciones complementarias. Ocasionales: presencia de sangre en orina<sup>1</sup>, alanina aminotransferasa elevada<sup>1</sup>, aspartato aminotransferasa elevada<sup>1</sup>, aumento de la creatinina en sangre. Raras: bilirrubina elevada<sup>1</sup>, tiempo de protrombina prolongado. Frecuencia no conocida: transaminasas elevadas<sup>2</sup>, hipernatremia.

Procedimientos médicos y quirúrgicos. Frecuentes: corrección rápida de la hiponatremia, que en ocasiones da lugar a síntomas neurológicos.

<sup>1</sup> Observados en ensayos clínicos que investigan otras indicaciones.

<sup>2</sup> A partir de un estudio de seguridad posterior a la autorización sobre hiponatremia secundaria a SIHAD.

<sup>3</sup> Observado en la supervisión posterior a la comercialización de tolvaptán en PQRAD; fue necesario un trasplante de hígado.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Corrección rápida de la hiponatremia*

En un estudio de seguridad posterior a la autorización de tolvaptán sobre hiponatremia secundaria a SIHAD, que incluyó una alta proporción de pacientes con tumores (especialmente con cáncer de pulmón microcítico), de pacientes con niveles basales de sodio sérico bajos y de pacientes con uso concomitante de diuréticos y/o solución de cloruro de sodio, se mostró que la incidencia de la corrección rápida de la hiponatremia era más elevada que en los ensayos clínicos.

##### **Reacciones adversas notificadas en el tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante**

Las reacciones adversas predecibles desde el punto de vista farmacodinámico y notificadas con mayor frecuencia son sed, poliuria, nicturia y polaquiuria, que tuvieron lugar

respectivamente en el 55 %, el 38 %, el 29 % y el 23 % de los pacientes. Además, tolvaptán se ha asociado a elevaciones idiosincrásicas de las concentraciones sanguíneas de alanina transaminasa (ALT; 4,4 %) y de aspartato transaminasa (AST; 3,1 %), con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes de la bilirrubina total (BT; 0,2 %).

A continuación se enumeran las reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento con tolvaptán, agrupadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: frecuentes (mayor del 10%); ocasionales (1% al 10%); raras (menor del 1%). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso después de la comercialización no puede ser determinada, ya que se derivan de notificaciones espontáneas. Por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas se califica como “no conocida”.

Trastornos del sistema inmunológico. *Frecuencia no conocida:* shock anafiláctico, erupción generalizada.

Trastornos del metabolismo y la nutrición. *Frecuentes:* polidipsia. *Ocasionales:* deshidratación, hipernatremia, apetito disminuido, hiperuricemia, hiperglucemia, gota.

Trastornos psiquiátricos. *Ocasionales:* insomnio.

Trastornos del sistema nervioso. *Frecuentes:* cefalea, mareo.

Trastornos cardíacos. *Ocasionales:* palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. *Ocasionales:* disnea.

Trastornos gastrointestinales. *Frecuentes:* diarrea, boca seca. *Ocasionales:* dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Trastornos hepatobiliares. *Ocasionales:* función hepática anormal. *Frecuencia no conocida:* insuficiencia hepática aguda (observado en la supervisión posterior a la comercialización de tolvaptán en PQRAD; fue necesario un trasplante de hígado).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Ocasionales: erupción, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Ocasionales: espasmos musculares.

Trastornos renales y urinarios. Frecuentes: nicturia, polaquiuria, poliuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Frecuentes: fatiga, sed.  
Ocasionales: astenia.

Exploraciones complementarias. Ocasionales: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, peso disminuido. Raras: bilirrubina elevada.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Resultados analíticos*

Se observó una elevación ( $> 3 \times$  límite superior de la normalidad [LSN]) de la ALT en el 4,4 % de los pacientes tratados con tolvaptán y en el 1,0 % de los pacientes con placebo, al tiempo que se observó una elevación ( $> 3 \times$  LSN) de la AST en el 3,1 % de los pacientes tratados con tolvaptán y el 0,8 % de los pacientes con placebo en un ensayo con doble enmascaramiento, controlado por placebo en pacientes con PQRAD. Dos (0,2 %) de estos pacientes tratados con tolvaptán, así como un tercer paciente de un ensayo de ampliación abierto, mostraron aumentos en las enzimas hepáticas ( $> 3 \times$  LSN) con elevaciones concomitantes en BT ( $> 2 \times$  LSN).

#### **Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas**

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al

Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a

[farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 0800-220-2273(CARE).

Siguiendo pautas internacionales, el producto TOBLAPTIN® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT.

PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

En los ensayos realizados con sujetos sanos se han tolerado bien dosis únicas orales de hasta 480 mg (4 veces la dosis diaria máxima recomendada) y dosis múltiples de hasta 300 mg administrados una vez al día durante 5 días. No existe ningún antídoto específico para la intoxicación por tolvaptan. Puede preverse que los signos y síntomas de una sobredosis aguda sean los de un efecto farmacológico excesivo: aumento de la concentración sérica de sodio, poliuria, sed y deshidratación/hipovolemia.

No se observó mortalidad en ratas o perros tras dosis únicas orales de 2.000 mg/kg (dosis máxima viable). Una dosis única de 2.000 mg/kg resultó letal en ratones, y los síntomas de toxicidad en los ratones afectados incluyeron un aumento de la actividad locomotora, marcha tambaleante, temblor e hipotermia.

En caso de sospecha de sobredosis en pacientes se recomienda medir las constantes vitales, las concentraciones de electrolitos, realizar un ECG y medir el volumen de líquidos. La restitución adecuada de agua y/o electrolitos se debe mantener hasta que disminuya la acuareisis. El monitoreo del ECG debe comenzar inmediatamente y continuar hasta que los parámetros del ECG estén dentro de rangos normales. La diálisis puede no resultar eficaz

para eliminar el tolvaptán debido a la elevada afinidad de éste por las proteínas plasmáticas humanas (> 98 %). La estrecha supervisión médica y el monitoreo deben continuar hasta la recuperación del paciente.

*“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777**

**Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.**

## **PRESENTACIÓN**

TOBLAPTIN® 15 y TOBLAPTIN® 30 se presentan en envases conteniendo 30 comprimidos.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

Conservar en su envase original a fin de proteger el contenido de la luz y la humedad.

***“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”***

***Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.***

**GADOR S.A.** Darwin 429- C1414CUI-C.A.B.A. Tel: 4858-9000

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salu

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



Fecha de última revisión: /



HILAL Rosana Maria  
CUIL 27213100233

**PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO**

**TOBLAPTIN® 15**  
**TOLVAPTAN 15 mg**  
**Comprimidos**

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**GADOR S.A.**



**HILAL Rosana Maria**  
**CUIL 27213100233**



**LIMERES Manuel Rodolfo**  
**CUIL 20047031932**

**PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO**

**TOBLAPTIN® 30**  
**TOLVAPTAN 30 mg**  
**Comprimidos**

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**GADOR S.A.**



**HILAL Rosana Maria**  
**CUIL 27213100233**



**LIMERES Manuel Rodolfo**  
**CUIL 20047031932**

## **PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO**

**TOBLAPTIN® 15**  
**TOLVAPTAN 15 mg**  
**Comprimidos**

**Venta bajo receta**

**Industria Argentina**

**CONTENIDO:** 30 comprimidos

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de TOBLAPTIN® 15 contiene:

Tolvaptan	15,000 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilcelulosa EXF	9,513 mg
Lactosa monohidrato	34,638 mg
Almidón de maíz	10,000 mg
Celulosa microcristalina PH101	10,000 mg
Indigotina	0,004 mg
Hidroxipropilcelulosa LH22	4,782 mg
Estearato de magnesio vegetal	1,063 mg

**POSOLOGIA:** Según prescripción médica.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral

### **CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL**

**LOS NIÑOS** Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**GADOR S.A.**

Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farr

E.M.A.M.S. Certificado N°

HILAL Rosana María  
CUIL 27213100233



18 de enero de 2022

**DISPOSICIÓN N° 481**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59583**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000125-21-8**

<b>Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica</b>	<b>Troquel</b>
TOLVAPTAN 15 mg - COMPRIMIDO	668768
TOLVAPTAN 30 mg - COMPRIMIDO	668755



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685



Buenos Aires, 18 DE ENERO DE 2022.-

**DISPOSICIÓN N° 481**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59583**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: GADOR SA

N° de Legajo de la empresa: 6073

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TOBLAPTIN 30

Nombre Genérico (IFA/s): TOLVAPTAN

Concentración: 30 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

TOLVAPTAN 30 mg
-----------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

HIDROXIPROPILCELULOSA (EXF) 19,026 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 69,276 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ 20 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 101) 20 mg NÚCLEO 1
INDIGOTINA 0,008 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA LH 22 9,564 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 2,126 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: No corresponde

Forma de conservación: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C03XA01

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos, antagonistas de la vasopresina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hiponatremia TOBLAPTIN está indicado para el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica o euvolémica clínicamente significativa (sodio sérico menor a 125 mEq/l o hiponatremia menos marcada pero sintomática y resistente a la corrección por restricción de líquidos), incluyendo pacientes con insuficiencia cardíaca y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD). No debe tratarse con TOBLAPTIN a aquellos pacientes que requieren intervención para aumentar el sodio sérico con urgencia para prevenir o tratar síntomas neurológicos graves. Poliquistosis renal autosómica dominante TOBLAPTIN está indicado para ralentizar la progresión del desarrollo de quistes y la insuficiencia renal asociada a poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) en adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 1 a 4 al inicio del tratamiento y con signos de enfermedad de progresión rápida.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A	2592/20	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ARCANO S.A	1961/18	CORONEL MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ARCANO S.A	1961/18	CORONEL MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: TOBLAPTIN 15

Nombre Genérico (IFA/s): TOLVAPTAN

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

TOLVAPTAN 15 mg

**Excipiente (s)**

HIDROXIPROPILCELULOSA (EXF) 9,513 mg NÚCLEO 1  
 LACTOSA MONOHIDRATO 34,638 mg NÚCLEO 1  
 ALMIDON DE MAIZ 10 mg NÚCLEO 1  
 CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 101) 10 mg NÚCLEO 1  
 INDIGOTINA 0,004 mg NÚCLEO 1  
 HIDROXIPROPILCELULOSA LH 22 4,782 mg NÚCLEO 1  
 ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 1,063 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA



Presentaciones: 30

Período de vida útil: No corresponde

Forma de conservación: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C03XA01

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos, antagonistas de la vasopresina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hiponatremia TOBLAPTIN está indicado para el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica o euvolémica clínicamente significativa (sodio sérico menor a 125 mEq/l o hiponatremia menos marcada pero sintomática y resistente a la corrección por restricción de líquidos), incluyendo pacientes con insuficiencia cardíaca y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD). No debe tratarse con TOBLAPTIN a aquellos pacientes que requieren intervención para aumentar el sodio sérico con urgencia para prevenir o tratar síntomas neurológicos graves. Poliquistosis renal autosómica dominante TOBLAPTIN está indicado para ralentizar la progresión del desarrollo de quistes y la insuficiencia renal asociada a poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) en adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 1 a 4 al inicio del tratamiento y con signos de enfermedad de progresión rápida.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A	2592/20	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ARCANO S.A	1961/18	CORONEL MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ARCANO S.A	1961/18	CORONEL MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000125-21-8

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA