



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-1444-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 7 de Febrero de 2019

**Referencia:** 1-0047-2000-000119-18-6

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000119-18-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 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 autorizado para su consumo público 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 por el INAME, 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 correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 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 TOLVAPTAN TUTEUR 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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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 - 20/09/2018 15:40:33, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 20/09/2018 15:40:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 13/04/2018 09:40:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 13/04/2018 09:40:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 13/04/2018 09:40:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 13/04/2018 09:40:45 .

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.- 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 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000119-18-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.02.07 16:57:56 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2019.02.07 16:58:03 -03'00'



**TOLVAPTAN TUTEUR®/TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg – Comprimidos**

**TOLVAPTAN TUTEUR®**  
**TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg**  
Comprimidos

**Venta bajo receta**  
**Industria Argentina**

**Lea esta guía de TOLVAPTAN TUTEUR® detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**1. ¿Qué es TOLVAPTAN TUTEUR® y para qué se utiliza?**

**TOLVAPTAN TUTEUR®** contiene un principio activo llamado Tolvaptan. Es un medicamento utilizado para aumentar los niveles de sodio bajos en sangre, en adultos con insuficiencia cardíaca y ciertos desequilibrios hormonales. **TOLVAPTAN TUTEUR®** ayuda a aumentar los niveles de sodio en su sangre al eliminar el exceso de agua corporal por la orina.

No se sabe si **TOLVAPTAN TUTEUR®** es seguro en niños.

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar TOLVAPTAN TUTEUR®?**

**No tome TOLVAPTAN TUTEUR®:**

- Si es alérgico a Tolvaptan o a alguno de los demás componentes de este medicamento (*ver ítem 7*).
- Si presenta enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD)
- Si el nivel de sodio en su sangre debe aumentar inmediatamente.
- Si no puede beber líquidos o no puede sentir si tiene sed.
- Si está mareado, débil o sus riñones no funcionan normalmente porque que ha perdido mucha agua corporal.
- Si está tomando ciertos medicamentos. Estos medicamentos pueden hacer los niveles de **TOLVAPTAN TUTEUR®** en su sangre aumenten demasiado:
  - antibióticos, como claritromicina o telitromicina
  - antimicóticos, como ketoconazol o itraconazol
  - medicamentos para el VIH, como ritonavir, indinavir, nelfinavir, y saquinavir
  - antidepresivos, como clorhidrato de nefazodona
- Si no puede orinar. **TOLVAPTAN TUTEUR®** no ayudará con su condición.

**Informe a su médico su condición, incluso:**

- Si tiene problemas renales y no puede orinar.
- Si tiene problemas hepáticos.
- Si no puede sentir sed.
- Si es alérgico a Tolvaptán o algunos de sus componentes (*ver ítem 7*).
- Si está o planea quedar embarazada. No se sabe si **TOLVAPTAN TUTEUR®** puede dañar al feto.





**TOLVAPTAN TUTEUR®/TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg – Comprimidos**

- Si está amamantando. No se sabe si **TOLVAPTAN TUTEUR®** pasa a la leche materna. Su médico decidirá junto a usted si tomará **TOLVAPTAN TUTEUR®** o amamantará. No debe hacer ambas cosas.
- Si está tomando desmopresina (dDAVP).

**TOLVAPTAN TUTEUR® 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). 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 **TOLVAPTAN TUTEUR®**.

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 **TOLVAPTAN TUTEUR®**:

- **El tratamiento con TOLVAPTAN TUTEUR® se debe iniciar y reiniciar solo en un hospital, donde los niveles de sodio en sangre se pueden controlar de cerca.**
- No tome **TOLVAPTAN TUTEUR®** si no puede sentir si tiene sed.
- Para evitar perder demasiada agua corporal (deshidratación), mientras tome **TOLVAPTAN TUTEUR®**, 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 **TOLVAPTAN TUTEUR®** luego de abandonar el hospital, es importante que no interrumpa y reinicie el tratamiento por su cuenta. Si deja de tomar por algún motivo **TOLVAPTAN TUTEUR®**, infórmelo inmediatamente a su médico. Es posible que deba volver al hospital para reiniciar el tratamiento con **TOLVAPTAN TUTEUR®**.
- Es importante permanecer bajo cuidado médico mientras toma **TOLVAPTAN TUTEUR®**. Siga las instrucciones.

**TOLVAPTAN TUTEUR® puede causar problemas hepáticos, incluyendo insuficiencia hepática potencialmente fatal.** **TOLVAPTAN TUTEUR®** no debe tomarse por más de 30 días. Informe inmediatamente a su médico si presenta o empeora alguno de estos signos y síntomas que podrían sugerir la presencia de problemas hepáticos:

- Pérdida de apetito, náuseas, vómitos.
- Fiebre, malestar, cansancio inusual.
- Picazón (prurito).
- Color amarillento de la piel o la parte blanca de los ojos (ictericia).
- Oscurecimiento inusual de la orina.
- Dolor o malestar en la parte superior del abdomen.





## **TOLVAPTAN TUTEUR®/TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg – Comprimidos**

### **Uso de TOLVAPTAN TUTEUR® con otros medicamentos**

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que utiliza, incluido aquellos que se venden sin receta, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Conozca los medicamentos que toma, guarde una lista de ellos y, enséñesela a su médico cuando utilice un nuevo medicamento.

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

### **TOLVAPTAN TUTEUR® contiene lactosa**

Los comprimidos de **TOLVAPTAN TUTEUR®** contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha informado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo con él antes de tomar **TOLVAPTAN TUTEUR®**.

### **3. ¿Cómo tomar TOLVAPTAN TUTEUR®?**

- Tome **TOLVAPTAN TUTEUR®** exactamente según las indicaciones de su médico.
- Tome **TOLVAPTAN TUTEUR®** una vez al día.
- Puede tomar **TOLVAPTAN TUTEUR®** con o sin alimentos.
- No tome jugo de pomelo durante el tratamiento con **TOLVAPTAN TUTEUR®**. Esto podría hacer que los niveles de **TOLVAPTAN TUTEUR®** 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.

### **Si olvidó u omitió tomar una dosis de TOLVAPTAN TUTEUR®**

No se olvide ni omita tomar **TOLVAPTAN TUTEUR®**. Si olvida tomar una dosis de **TOLVAPTAN TUTEUR®**, tómela lo antes posible en el mismo día. Si está cerca de la hora en la que toma la próxima dosis, no tome la dosis omitida y tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la(s) dosis olvidada(s).

### **Si toma más TOLVAPTAN TUTEUR® del que debe**

Si toma más **TOLVAPTAN TUTEUR®** del que debe, o si otra persona toma accidentalmente sus comprimidos, consulte a su médico o vaya a un hospital inmediatamente.

Si su médico le indica que interrumpa el tratamiento con **TOLVAPTAN TUTEUR®**, siga sus instrucciones sobre cómo limitar la cantidad de líquido que debe tomar.

### **4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de TOLVAPTAN TUTEUR®?**

**TOLVAPTAN TUTEUR®** puede causar efectos adversos graves incluyendo pérdida de mucho fluido corporal (deshidratación). Informe a su médico si:

- Tiene vómitos o diarrea, y no puede beber normalmente.
- Se siente mareado o débil. Esto pueden ser síntomas de que ha perdido mucho fluido corporal.

Llame inmediatamente a su médico, si tiene alguno de estos síntomas.

Los efectos secundarios más comunes de **TOLVAPTAN TUTEUR®** son:

- Sed
- Boca seca
- Debilidad
- Constipación
- Aumento en la frecuencia o en la cantidad de orina eliminada



## **TOLVAPTAN TUTEUR®/TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg – Comprimidos**

- Aumento de los niveles de azúcar en sangre

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de **TOLVAPTAN TUTEUR®**. Hable con su médico sobre cualquier otro síntoma que le moleste o que no desaparezca mientras toma **TOLVAPTAN TUTEUR®**. Llame a su médico para más información sobre los efectos adversos.

### **Comunicación de efectos adversos**

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Sobredosificación con TOLVAPTAN TUTEUR®**

La administración de dosis orales únicas de hasta 480 mg de Tolvaptan y dosis múltiples de hasta 300 mg de Tolvaptan una vez al día durante 5 días han sido bien toleradas en estudios con pacientes sanos. No existe un antídoto específico para la intoxicación con Tolvaptan. Los signos y síntomas de una sobredosis aguda de Tolvaptan están dados por un efecto aumentado de la droga: aumento excesivo del sodio en sangre, aumento en la cantidad de orina, sed y deshidratación/ disminución del volumen de sangre que circula en el cuerpo (hipovolemia).

Ante una sobredosis, el médico deberá estimar la gravedad de la sobredosificación para lo que le preguntará detalles, antecedentes de la sobredosis y si hay otros fármacos involucrados, y le realizará un examen físico.

El tratamiento está enfocado al control de los síntomas, con monitoreo respiratorio, de la tensión arterial y electrocardiogramas, y según sea necesario, se le administrarán líquidos y electrolitos.

Se debe anticipar una acuresis profusa y prolongada que, si no se corrige con la ingesta oral de líquidos, debe reemplazarse por la administración intravenosa de líquidos hipotónicos y monitoreo de electrolitos y balance hídrico.

El monitoreo del ECG debe comenzar inmediatamente y continuar hasta que los parámetros de ECG estén dentro de rangos normales. La diálisis puede no ser efectiva en la eliminación de Tolvaptan debido a su alta afinidad de unión por las proteínas plasmáticas humanas (> 99%). 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 Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

### **6. Conservación de TOLVAPTAN TUTEUR®**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

### **7. Información adicional de TOLVAPTAN TUTEUR®**

#### **Composición de TOLVAPTAN TUTEUR®**

- El principio activo es Tolvaptan. Cada comprimido contiene 15 mg ó 30 mg.
- Los demás componentes para **TOLVAPTAN TUTEUR® 15 mg y 30 mg** son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, índigo carmín laca alumínica.





**TOLVAPTAN TUTEUR®/TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg – Comprimidos**

Presentación de **TOLVAPTAN TUTEUR®**

**TOLVAPTAN TUTEUR® 15 mg y 30 mg:** Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos.

*Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [infofvga@tuteur.com.ar](mailto:infofvga@tuteur.com.ar) o*

*llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234*

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

*Estamos para ayudarlo en su tratamiento*

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: [www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



firma  
Digital

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113







**TOLVAPTAN TUTEUR®/TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg – Comprimidos**

**TOLVAPTAN TUTEUR®**  
**TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg**  
Comprimidos

**Venta bajo receta**  
**Industria Argentina**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de **TOLVAPTAN TUTEUR® 15 mg** contiene: Tolvaptan 15 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, índigo carmín laca alumínica.

Cada comprimido de **TOLVAPTAN TUTEUR® 30 mg** contiene: Tolvaptan 30 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, índigo carmín laca alumínica.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Diuréticos. Antagonista de vasopresina.  
Código ATC: C03XA01

**INDICACIONES**

**TOLVAPTAN TUTEUR®** está indicado para el tratamiento de Hiponatremia hipervolémica y eurolémica 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 (SIADH).

No debe tratarse con **TOLVAPTAN TUTEUR®** a aquellos pacientes que requieren intervención para aumentar el sodio sérico con urgencia para prevenir o tratar síntomas neurológicos graves.

No se ha establecido que el aumento del sodio sérico con **TOLVAPTAN TUTEUR®** proporcione un beneficio sintomático a los pacientes.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Mecanismo de acción**

Tolvaptan es un antagonista selectivo del receptor de vasopresina V<sub>2</sub> con una afinidad 1,8 veces mayor que la arginina vasopresina (AVP) nativa. La afinidad de Tolvaptan por el receptor V<sub>2</sub> es 29 veces mayor que para el receptor V<sub>1a</sub>. Cuando se toma por vía oral una dosis de 15 a 60 mg de Tolvaptan, se antagoniza el efecto de la vasopresina y produce un aumento en la excreción urinaria de agua que resulta en un aumento en el *clearance* de agua libre (acuaresis), una disminución en la osmolalidad de la orina y como consecuencia, un aumento en las concentraciones séricas de sodio.

La excreción urinaria de sodio y potasio, y las concentraciones plasmáticas de potasio no cambian significativamente. Los metabolitos de Tolvaptan, en comparación con Tolvaptan, no tienen o tienen una actividad antagonista leve ante los receptores V<sub>2</sub> humanos.

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

**Propiedades farmacodinámicas**

En pacientes sanos que reciben una dosis única de 60 mg de Tolvaptan, el inicio de los efectos acuareéticos y el aumento de los niveles de sodio ocurren entre las 2 a 4 horas posteriores a la dosis. Entre 4 y 8 horas posteriores a 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 Tolvaptan. Aproximadamente el 60% del efecto máximo en el sodio sérico se mantiene hasta 24 horas posteriores de la dosis, pero la tasa de excreción urinaria ya no se mantiene aumentada ese tiempo. Una dosis superior a 60 mg de Tolvaptan no produce mayores aumentos de la acuaresis o el sodio sérico. Los efectos de



Tolvaptan en el rango de dosis recomendado de 15 a 60 mg una vez al día, parece estar limitado a acuareisis y al aumento resultante en la concentración de sodio.

En un estudio de dosis múltiple doble ciego (para Tolvaptan y placebo), controlado con placebo y positivo, del efecto de Tolvaptan en el intervalo QTc, se aleatorizaron en un brazo paralelo 172 pacientes para el tratamiento con 30 mg de Tolvaptan, 300 mg de Tolvaptan, placebo o 400 mg de moxifloxacina una vez al día.

No se observaron efectos significativos en el intervalo QTc luego de la administración de 30 mg y 300 mg de Tolvaptan en los días 1 y 5. En la dosis de 300 mg, se observó un pico plasmático de Tolvaptan 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 Tolvaptan en el intervalo QT, el cual estuvo presente.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### Hiponatremia

En los Estudios clínicos 1 y 2 doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo, un total de 424 pacientes con Hiponatremia eurolémica o hipervolémica (sodio sérico <135 mEq/l) resultantes de diferentes causas subyacentes (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, SIADH y otros) fueron tratados durante 30 días con Tolvaptan o placebo, luego continuaron durante 7 días más después de finalizado el tratamiento. Se excluyeron pacientes sintomáticos, pacientes que probablemente requieren terapia con solución salina durante el curso del tratamiento, pacientes con hiponatremia aguda y transitoria asociada con traumatismo craneal o estado posoperatorio y pacientes con hiponatremia debida a polidipsia primaria, insuficiencia suprarrenal incontrolada o hipotiroidismo incontrolado. Los pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con placebo (n=220) o Tolvaptan (n=223) a una dosis oral inicial de 15 mg una vez al día. La concentración media de sodio sérico al inicio del estudio fue 129 mEq/l. De ser posible, la restricción de líquidos se debía evitar durante las primeras 24 horas de tratamiento con el fin de no provocar una corrección demasiado rápida de sodio sérico; durante las primeras 24 horas de tratamiento, el 87% de los pacientes no tuvo restricción de líquidos. A partir de entonces, los pacientes podían reanudar o iniciar la restricción de líquidos (definida como la ingesta diaria de líquidos ≤1,0 litro/día) según lo clínicamente indicado.

La dosis de Tolvaptan podría aumentarse en intervalos de 24 horas a 30 mg una vez al día, luego a 60 mg una vez al día, hasta alcanzar la dosis máxima de 60 mg o normonatremia (sodio sérico >135 mEq/l). Las concentraciones séricas de sodio se determinaron 8 horas después de iniciar el estudio y diariamente hasta las 72 horas, tiempo durante el cual la titulación se completó normalmente. El tratamiento se mantuvo durante 30 días con evaluaciones adicionales del sodio sérico en los días 11, 18, 25 y 30. El día de la discontinuación del estudio, todos los pacientes reanudaron los tratamientos previos para la hiponatremia y fueron reevaluados 7 días después. El punto final primario para estos estudios fue el área bajo la curva (AUC) promedio diario del cambio en el sodio sérico desde el inicial hasta el día 4 y desde el inicial hasta el día 30 en pacientes con un sodio sérico menor de 135 mEq/l. Comparado con placebo, Tolvaptan causó un aumento estadísticamente mayor en el sodio sérico ( $p<0,0001$ ) durante ambos períodos en ambos estudios (ver **Tabla 1**). Para pacientes con sodio sérico <130 mEq/l o <125 mEq/l, los efectos en el día 4 y el día 30 se mantuvieron significativos (ver **Tabla 1**). Este efecto también se observó en todas las enfermedades de etiología subyacente (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, SIADH u otras).

**Tabla 1. Efectos del tratamiento con 15 mg/día a 60 mg/día de Tolvaptan**

	Tolvaptan 15 mg/día a 60 mg/día	Placebo	Efecto estimado (IC 95%)
<b>Pacientes con sodio sérico &lt;135 mEq/l (población con intención de tratar)</b>			
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na <sup>+</sup> ] desde el inicial hasta el día 4 (mEq/l) Media (SD) N	4,0 (2,8) 213	0,4 (2,4) 203	3,7 (3,3- 4,2) $p<0,0001$
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na <sup>+</sup> ] desde el inicial hasta el día 30 (mEq/l) Media (SD)	6,2(4,0) 213	1,8 (3,7) 203	4,6 (3,9- 5,2) $p<0,0001$

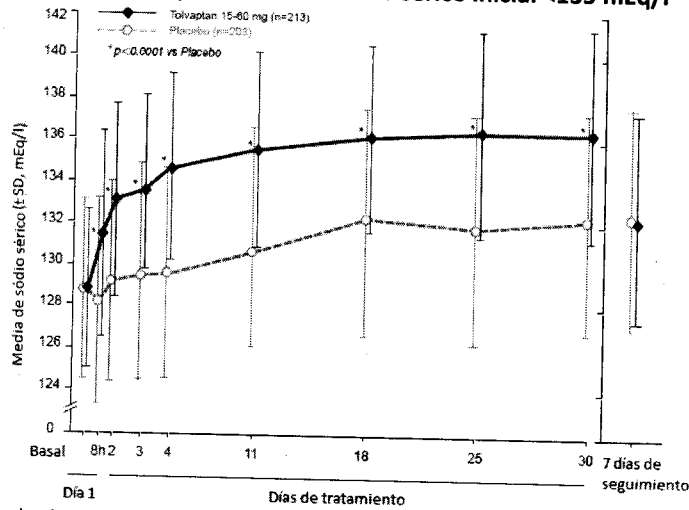
N			
Porcentajes de pacientes con necesidad de restricción de líquidos*	14% 30/215	25% 51/206	p=0,0017
<b>Subgrupo con sodio sérico &lt;130 mEq/l</b>			
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na <sup>+</sup> ] desde el inicial hasta el día 4 (mEq/l) Media (SD) n	4,8 (3,0) 110	0,7 (2,5) 105	4,2 (3,5- 5,0) p<0,0001
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na <sup>+</sup> ] desde el inicial hasta el día 30 (mEq/l) Media (SD) n	7,9 (4,1) 110	2,6 (4,2) 105	5,5 (4,4- 6,5) p<0,0001
Porcentajes de pacientes con necesidad de restricción de líquidos*	19% 21/110	25% 51/206	p<0,01
<b>Subgrupo con sodio sérico &lt;125 mEq/l</b>			
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na <sup>+</sup> ] desde el inicial hasta el día 4 (mEq/l) Media (SD) n	5,7 (3,8) 26	1,0 (1,8) 30	5,3 (3,8- 6,9) p<0,0001
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na <sup>+</sup> ] desde el inicial hasta el día 30 (mEq/l) Media (SD) n	10,0 (4,8) 26	4,1 (4,5) 30	5,7 (3,1- 8,3) p<0,0001
Porcentajes de pacientes con necesidad de restricción de líquidos*	35% 9/26	50% 15/30	p=0,14

\* Restricción de líquidos definida como <1litro/día en cualquier momento durante el período de tratamiento.

En pacientes con hiponatremia (definida como <135 mEq/l), la concentración de sodio sérico aumentó en un grado significativamente mayor en pacientes tratados con Tolvaptan en comparación con los pacientes tratados con placebo antes de las 8 horas después de la primera dosis, y el cambio se mantuvo durante 30 días. El porcentaje de pacientes que requieren restricción de líquidos (definida como ≤1 litro/día en cualquier momento del tratamiento) también fue significativamente menor (p=0,0017) en el grupo tratado con Tolvaptan (30/215, 14%) en comparación con el grupo tratado con placebo (51/206, 25%).

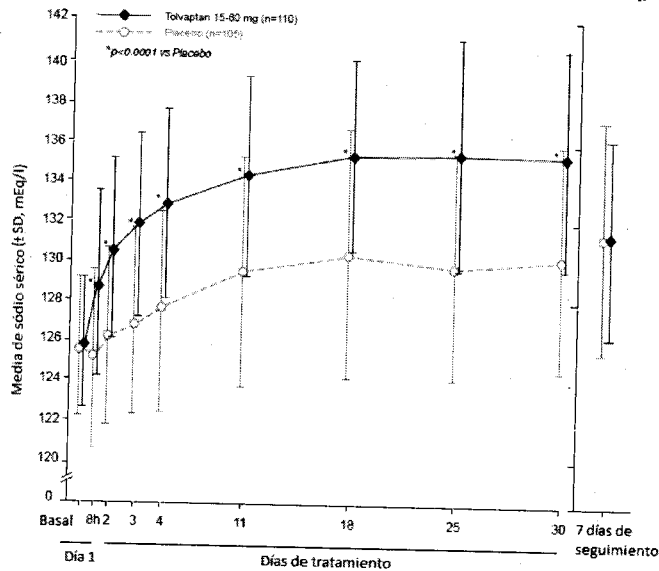
La **Figura 1** muestra los cambios en el sodio sérico desde el valor inicial por consulta en pacientes con sodio sérico <135 mEq/l. Dentro de los 7 días de discontinuar el tratamiento con Tolvaptan, las concentraciones de sodio sérico en los pacientes tratados con Tolvaptan disminuyeron a niveles similares a los de los pacientes tratados con placebo.

**Figura 1: Estudios clínicos 1 y 2: Análisis de sodio sérico promedio ( $\pm$  SD, mEq/l) por consulta en pacientes con sodio sérico inicial <135 mEq/l**



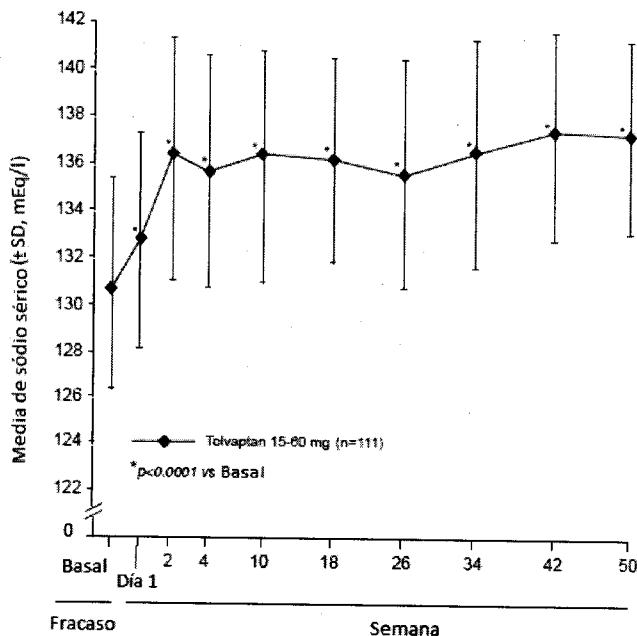
\* valor de  $p < 0,0001$  para todas las consultas durante el tratamiento con Tolvaptan comparado con placebo

**Figura 2: Estudios clínicos 1 y 2: Análisis de sodio sérico promedio ( $\pm$  SD, mEq/l) por consulta de pacientes con sodio sérico inicial <130 mEq/l**



\* valor de  $p < 0,0001$  para todas las consultas durante el tratamiento con Tolvaptan comparado con placebo

En el Estudio clínico 3 abierto con 111 pacientes, 94 de los cuales tienen hiponatremia (sodio sérico <135 mEq/l) previamente tratados con Tolvaptan o placebo, se administró Tolvaptan como régimen titulado (15 a 60 mg una vez al día) luego de haber regresado al tratamiento estándar durante al menos 7 días. En este momento, la concentración inicial media de sodio sérico cayó entre el nivel original inicial y el nivel posterior al tratamiento con placebo. Al inicio del tratamiento, las concentraciones promedio de sodio sérico aumentaron a aproximadamente los mismos niveles observados para aquellos pacientes tratados previamente con Tolvaptan, y se mantuvieron durante al menos un año. La **Figura 3** muestra los resultados de 111 pacientes participantes del Estudio clínico 3.

**Figura 3: Estudio clínico 3: Análisis de sodio sérico promedio ( $\pm$  SD, mEq / L) por consulta**


\* valor de  $p < 0,0001$  para todas las consultas durante el tratamiento con Tolvaptan comparado con placebo

### Insuficiencia cardíaca

En un Estudio fase III doble ciego, controlado con placebo, 4133 pacientes con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca fueron aleatorizados para el tratamiento con Tolvaptan o placebo como un complemento del cuidado estándar. El tratamiento a largo plazo con Tolvaptan (duración promedio del tratamiento de 0,75 años) no demostró ningún efecto, favorable o desfavorable, sobre la mortalidad por cualquier causa [HR (IC 95%): 0,98 (0,9- 1,1)] o el punto final combinado de mortalidad por enfermedad cardiovascular u hospitalización posterior a empeoramiento de la insuficiencia cardíaca [HR (IC 95%): 1,0 (0,9- 1,1)].

### FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de Tolvaptan luego de dosis únicas de hasta 480 mg y dosis múltiples de hasta 300 mg una vez al día ha sido examinada en pacientes sanos. El AUC aumenta proporcionalmente con la dosis. Sin embargo, luego de la administración de dosis  $\geq 60$  mg, la  $C_{max}$  aumenta menos proporcionalmente con la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de Tolvaptan son estereoespecíficas, con una relación del estado estacionario del enantiómero S(-) al R(+) de aproximadamente 3. La biodisponibilidad absoluta de Tolvaptan es desconocida. Al menos un 40% de la dosis se absorbe como Tolvaptan o metabolitos. Las concentraciones máximas de Tolvaptan se observan entre 2 a 4 horas luego de la dosis. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de Tolvaptan. Los datos *in vitro* indican que Tolvaptan es un sustrato e inhibidor del P-gp. Tolvaptan está altamente unido a proteínas plasmáticas (99%) y se distribuye en un volumen de distribución aparente de aproximadamente 3 l/kg. Tolvaptan es eliminado completamente por vías no renales y, principalmente, si no exclusivamente, es metabolizado por el citocromo CYP3A. Luego de la administración oral, el clearance es de aproximadamente 4 ml/min/kg y la vida media de la fase terminal es de aproximadamente 12 horas. El factor de acumulación de Tolvaptan es 1,3 con posología de una vez al día y las concentraciones representan  $\leq 16\%$  de las concentraciones máximas, lo que sugiere una vida media predominante un tanto menor a 12 horas. Hay una marcada variación interpersonal en la exposición pico y promedio de los niveles de Tolvaptan con un porcentaje del coeficiente de variación que varía entre 30 y 60%.

En pacientes con Hiponatremia de cualquier origen, el clearance de Tolvaptan se reduce a aproximadamente 2 ml/min/kg. La insuficiencia hepática moderada o severa o la insuficiencia cardíaca congestiva, disminuyen el clearance y aumentan el volumen de distribución de Tolvaptan, sin embargo, dichos cambios no son clínicamente relevantes. La exposición y respuesta a Tolvaptan en pacientes con

clearance de creatinina (ClCr) que varía entre 79 y 10 ml/min y pacientes con función renal normal no son diferentes.

En un estudio en pacientes con ClCr entre 10 y 124 ml/min, a los que se administró una dosis única de 60 mg de Tolvaptan, el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática de Tolvaptan fueron menos del doble en pacientes con insuficiencia renal severa respecto de los pacientes control. La concentración máxima del sodio sérico fue 5-6 mEq/l, independientemente de la función renal, pero el inicio y la compensación del efecto del Tolvaptan en el sodio sérico fueron más lentos en pacientes con insuficiencia renal severa (ver **PRECAUCIONES**).

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Los pacientes adultos deben estar hospitalizados al iniciar o reiniciar el tratamiento para evaluar la respuesta terapéutica y debido a que una corrección demasiado rápida de la hiponatremia puede causar el síndrome de desmielinización osmótica, el cual se manifiesta con disartria, mutismo, disfagia, letargo, cambios afectivos, cuadriparesia espástica, convulsiones, coma y muerte. En pacientes susceptibles, incluidos aquellos con desnutrición severa, alcoholismo o insuficiencia hepática avanzada, pueden ser aconsejables tasas de corrección más lentas.

La dosis inicial habitual para **TOLVAPTAN TUTEUR®** es de 15 mg administrados una vez al día, con o sin alimentos. Luego de al menos 24 horas, aumentar la dosis a 30 mg hasta un máximo de 60 mg una vez al día, según sea necesario para alcanzar el nivel deseado de sodio sérico. Con el fin de minimizar el riesgo de daño hepático, no administrar **TOLVAPTAN TUTEUR®** durante más de 30 días (ver **PRECAUCIONES**).

Durante el inicio y la titulación, se deben monitorear con frecuencia los cambios en los electrolitos y el volumen sérico. Se debe evitar la restricción de líquidos durante las primeras 24 horas de tratamiento. Se debe informar a los pacientes tratados con **TOLVAPTAN TUTEUR®** que pueden tomar líquido en caso de tener sed (ver **ADVERTENCIAS**).

Luego de suspender el tratamiento con **TOLVAPTAN TUTEUR®**, 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.

#### **CONTRAINDICACIONES**

##### **Hipersensibilidad**

Hipersensibilidad (por ejemplo, shock anafiláctico, erupción generalizada) al principio activo o a alguno de los excipientes que lo componen (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

##### **Empleo en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD)**

Tolvaptan puede causar lesión hepática grave y potencialmente fatal. Tolvaptan no debe prescribirse en pacientes con ERPAD (ver **ADVERTENCIAS**).

##### **Aumento agudo y urgente de sodio sérico**

No se ha estudiado Tolvaptan ante la necesidad de aumentar de forma aguda y urgente el sodio sérico.

##### **Incapacidad del paciente para percibir o responder apropiadamente a la sed**

Los pacientes que no pueden autorregular el balance de líquidos tienen sustancialmente mayor riesgo de presentar una corrección demasiado rápida de sodio sérico, hipernatremia e hipovolemia.

##### **Hiponatremia hipovolémica**

Los riesgos asociados al empeoramiento de la hipovolemia, incluidas las complicaciones como hipotensión e insuficiencia renal, superan los posibles beneficios.

##### **Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A**

La administración de 200 mg de ketoconazol con Tolvaptan aumentó 5 veces la exposición de Tolvaptan. Se espera que dosis mayores produzcan aumentos mayores en la exposición de Tolvaptan. No existe una experiencia adecuada que permita definir el ajuste de dosis para el uso seguro de Tolvaptan con inhibidores potentes del CYP3A como claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, nefazodona y telitromicina.

##### **Pacientes anúricos**

No se espera un beneficio clínico en pacientes que no pueden orinar.

**ADVERTENCIAS****Corrección demasiado rápida del suero sérico puede causar graves secuelas neurológicas**

El síndrome de desmielinización osmótica es un riesgo asociado con una corrección demasiado rápida de la hiponatremia (por ejemplo, >12 mEq/l/24 horas). La desmielinización osmótica causa disartria, mutismo, disfagia, letargia, cambios afectivos, cuadriparesia espástica, convulsiones, coma y muerte.

En pacientes susceptibles, incluidos aquellos con desnutrición severa, alcoholismo o insuficiencia hepática avanzada, se recomiendan tasas de corrección más lentas. En ensayos clínicos controlados en los que se administró Tolvaptan a dosis tituladas a partir de 15 mg una vez al día, el 7% de los pacientes tratados con Tolvaptan con un sodio sérico <130 mEq/l, presentó un aumento de sodio sérico mayor a 8 mEq/l a las 8 horas aproximadamente, y el 2% presentó un aumento mayor a 12 mEq/l a las 24 horas. Aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con placebo y con sodio sérico <130 mEq/l, presentó un aumento mayor a 8 mEq/l a las 8 horas y ningún paciente presentó un aumento mayor a 12 mEq/l/24 horas. Se han reportado síndromes de desmielinización osmótica asociado al tratamiento con Tolvaptan (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los pacientes tratados con Tolvaptan deben ser monitoreados para evaluar las concentraciones séricas de sodio y el estado neurológico, especialmente durante el inicio y después de la titulación. Los pacientes con SIADH o concentraciones séricas de sodio muy bajas pueden tener mayor riesgo de presentar una corrección demasiado rápida del sodio sérico. En pacientes que reciben Tolvaptan y que presentan un aumento demasiado rápido del sodio sérico, se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento con Tolvaptan y considerar la administración de líquido hipotónico. La restricción de líquidos durante las primeras 24 horas de tratamiento con Tolvaptan puede aumentar la probabilidad de una corrección demasiado rápida del sodio sérico la cual, en general, debe evitarse. La administración concomitante de diuréticos también aumenta el riesgo de una corrección demasiado rápida del sodio sérico, por lo que en dichos pacientes debe realizar un monitoreo estricto del sodio sérico.

**Daño hepático**

Tolvaptan puede causar lesión hepática grave y potencialmente mortal. En un estudio abierto y controlado con placebo de Tolvaptan administrado crónicamente a pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante, generalmente a en los primeros 18 meses, se observaron casos de lesión hepática grave atribuida a Tolvaptan. En la experiencia poscomercialización de Tolvaptan en ERPAD, se reportaron lesiones agudas que resultaron en insuficiencia hepática con necesidad de trasplante hepático. Tolvaptan puede causar lesión hepática grave y potencialmente fatal. Tolvaptan no debe prescribirse en pacientes con ERPAD (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Los pacientes con síntomas que puedan indicar daño hepático, incluyendo fatiga, anorexia, malestar abdominal superior derecho, orina oscura o ictericia, deben suspender el tratamiento con Tolvaptan.

Se debe limitar la duración del tratamiento con Tolvaptan a 30 días y evitar el uso en pacientes con enfermedad hepática subyacente, incluida la cirrosis, ya que puede verse afectada la capacidad para recuperarse de la lesión hepática (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

**Deshidratación e hipovolemia**

El tratamiento con Tolvaptan causa acuarenesis 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. En estudios de dosis múltiples, controlados con placebo, en los que se trataron 607 pacientes con hiponatremia con Tolvaptan, la incidencia de deshidratación fue 3,3% para Tolvaptan y 1,5% para pacientes tratados con placebo. En pacientes en tratamiento con Tolvaptan que presentan signos o síntomas médicamente significativos de hipovolemia, se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento con Tolvaptan y proporcionar soporte médico con control de los signos vitales, balance hídrico y electrolitos. La restricción de líquidos durante el tratamiento con Tolvaptan puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipovolemia. Los pacientes en tratamiento con Tolvaptan deben continuar la ingestión de líquido en caso de tener sed.

**Excipientes**

Los comprimidos de Tolvaptan contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**PRECAUCIONES****Interacciones medicamentosas****Efecto de otros medicamentos sobre Tolvaptan****Ketoconazol y otros inhibidores potentes de CYP3A**

Tolvaptan es metabolizado principalmente por CYP3A. Ketoconazol es un inhibidor potente de CYP3A y también un inhibidor de P-gp. La administración concomitante de Tolvaptan y ketoconazol 200 mg diarios produce un aumento de 5 veces en la exposición de Tolvaptan. Se espera que la coadministración diaria de Tolvaptan con 400 mg de ketoconazol o con otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, telitromicina, saquinavir, nelfinavir, ritonavir y nefazodona) en la dosis más alta, cause un aumento aún mayor de los niveles de Tolvaptan. Por lo tanto, Tolvaptan no debe administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A (ver **CONTRAINDICACIONES**).

**Inhibidores moderados de CYP3A**

No se ha evaluado el impacto de inhibidores moderados de CYP3A (por ejemplo, eritromicina, fluconazol, aprepitant, diltiazem y verapamilo) sobre los niveles séricos de Tolvaptan. Se esperaría un aumento sustancial en la exposición a Tolvaptan cuando se coadministra con inhibidores moderados de CYP3A. Por lo tanto, se debe evitar generalmente la coadministración de Tolvaptan con inhibidores moderados de CYP3A.

**Jugo de pomelo**

La coadministración de Tolvaptan con jugo de pomelo, produce un aumento de 1,8 veces la concentración plasmática de Tolvaptan.

**Inhibidores de P-gp**

Tolvaptan es un sustrato de P-gp y su uso con inhibidores de P-gp puede aumentar los niveles de Tolvaptan. Puede requerirse la reducción en la dosis de Tolvaptan en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de P-gp (por ejemplo, ciclosporina) en base a la respuesta clínica.

**Rifampicina y otros inductores de CYP3A**

La rifampicina es un inductor de CYP3A y P-gp. La administración conjunta de rifampicina y Tolvaptan reduce la exposición a Tolvaptan en un 85%. Por lo tanto, los efectos clínicos esperados de Tolvaptan en presencia de rifampicina u otros inductores de CYP3A (por ejemplo, rifabutina, rifapentina, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan) pueden no observarse a las dosis habituales de Tolvaptan. Puede ser necesario aumentar la dosis de Tolvaptan. Se debe monitorear la respuesta del paciente para ajustar la dosis si es necesario.

**Lovastatina, digoxina, furosemida e hidroclorotiazida**

La coadministración de Tolvaptan con lovastatina, digoxina, furosemida e hidroclorotiazida, no produce un impacto clínicamente relevante sobre los niveles de Tolvaptan.

**Efecto de Tolvaptan sobre otros medicamentos****Digoxina**

La digoxina es un sustrato de P-gp. La administración concomitante de Tolvaptan con digoxina produjo un aumento del AUC de digoxina en 20% y del Cmax en 30%.

**Warfarina, amiodarona, furosemida e hidroclorotiazida**

La coadministración de Tolvaptan no parece alterar la farmacocinética de warfarina, furosemida hidroclorotiazida o amiodarona (o su metabolito activo, desetilamiodarona) a un nivel clínicamente significativo.

**Lovastatina**

Tolvaptan es un inhibidor débil de CYP3A. La administración concomitante de Tolvaptan con lovastatina, produce un aumento de 1,4 veces los niveles de lovastatina y de 1,3 veces los niveles de su metabolito activo ( $\beta$ -hidroxiácido de lovastatina). Este no es un cambio clínicamente relevante.



**Interacciones farmacodinámicas**

Tolvaptan produce una mayor tasa de volumen/ excreción urinaria de 24 horas que furosemida o hidroclorotiazida. La administración concomitante de Tolvaptan con furosemida o hidroclorotiazida da como resultado una tasa de volumen/ excreción urinaria de 24 horas similar a la tasa obtenida luego de la administración de Tolvaptan.

Aunque no se realizaron estudios de interacción específicos, en estudios clínicos se administró Tolvaptan concomitantemente con betabloqueantes, bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos ahorradores de potasio. Las reacciones adversas de hiperkalemia fueron aproximadamente 1-2% mayores cuando se coadministró Tolvaptan con bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos ahorradores de potasio en comparación con la administración de estos medicamentos con placebo. Los niveles séricos de potasio deben ser monitoreados durante el tratamiento concomitante.

Como antagonista de los receptores  $V_2$ , Tolvaptan puede interferir con la actividad agonista de  $V_2$  de la desmopresina (dDAVP). En un paciente masculino con enfermedad leve de Von Willebrand (vW), la infusión intravenosa de dDAVP 2 horas después de la administración oral de Tolvaptan, no produjo los aumentos esperados en el factor antigénico vW o actividad del factor VIII. No se recomienda la coadministración de Tolvaptan con un agonista del receptor  $V_2$ .

**Coadministración con solución salina hipertónica**

No se recomienda el uso concomitante con solución salina hipertónica.

**Hiperkalemia o medicamentos que aumentan el potasio sérico**

El tratamiento con Tolvaptan 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 Tolvaptan en pacientes con potasio sérico  $>5\text{mEq/l}$ , así como en pacientes tratados con medicamentos que se sabe que aumentan los niveles séricos de potasio.

**Uso en poblaciones especiales****Pacientes con insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en función de la función renal. No existen datos de ensayos clínicos en pacientes con  $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 10 \text{ ml/min}$ . Por lo que, dado que ante una función renal muy baja, es probable que se pierdan los efectos de Tolvaptan sobre los niveles séricos de sodio, no se recomienda el uso de Tolvaptan en pacientes con  $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 10 \text{ ml/min}$ . No se pueden esperar beneficios en pacientes anúricos (ver **CONTRAINDICACIONES y FARMACOCINÉTICA**).

**Pacientes con insuficiencia hepática**

La insuficiencia hepática severa o moderada no altera los valores de Tolvaptan a niveles clínicamente relevantes. Se debe evitar el uso en pacientes con enfermedad hepática subyacente.

**Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva**

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

**Pacientes de edad avanzada**

Del número total de pacientes hiponatémicos tratados con Tolvaptan en los estudios clínicos, 42% tenían 65 años o más, mientras que el 19% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias en seguridad o eficacia de estos pacientes respecto a pacientes de menor edad, pero, no obstante, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. El aumento de la edad no afecta las concentraciones plasmáticas de Tolvaptan, por lo que no es necesario ajuste de dosis.

**Población pediátrica**

La seguridad y eficacia de Tolvaptan en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

**Género**

No hay necesidad de ajustar la dosis.

**Raza**

No hay necesidad de ajustar la dosis.

**Embarazo y Lactancia**

Embarazo (Categoría C)

No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de Tolvaptan en mujeres embarazadas. En estudios en animales, ocurrieron hendidura del paladar, braquimelia, microftalmia, malformaciones esqueléticas,



disminución del peso fetal, retraso en la osificación fetal y muerte embriofetal (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Tolvaptan debe ser administrado durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

#### Lactancia

Se desconoce si Tolvaptan se excreta en la leche humana. Tolvaptan se excreta en la leche de ratas lactantes. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, se debe considerar interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tolvaptan, teniendo en cuenta la importancia del uso de Tolvaptan para la madre.

#### Datos preclínicos de seguridad

##### **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**

La administración por hasta dos años de Tolvaptan por vía oral en ratas macho y hembra a dosis de hasta 1000 mg/kg/día (162 veces la dosis máxima recomendada humana –DMRH- basada en la superficie corporal), en ratones machos a dosis de hasta 60 mg/kg/día (5 veces la DMRH) y en ratones hembra a dosis de hasta 100 mg/kg/día (8 veces la DMRH) no aumentó la incidencia de tumores.

Tolvaptan dio negativo en el test de genotoxicidad *in vitro* (ensayo de mutación bacteriana inversa y prueba de aberración cromosómica en células de fibroblasto de pulmón de hámster chino) e *in vivo* (ensayo de micronúcleos en ratones).

En un estudio de fertilidad donde se administró por vía oral 100, 300 o 1000 mg/kg/día de Tolvaptan 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.

##### **Toxicología reproductiva y del desarrollo**

En estudios de desarrollo embriofetal, ratas y conejas embarazadas recibieron Tolvaptan por vía oral durante la organogénesis. Las ratas recibieron de 2 a 162 veces la DMRH de Tolvaptan (en base a la superficie corporal). La administración oral de Tolvaptan 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 basada en la superficie corporal), se observó una reducción del peso fetal y retraso de la osificación fetal.

La administración oral de Tolvaptan 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 a todas las, 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 embriofetal, microftalmia fetal, párpados abiertos, labio leporino, braquimelia y malformaciones esqueléticas.

No hay estudios adecuados y bien controlados de Tolvaptan en mujeres embarazadas. Tolvaptan debe ser administrado en el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

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

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en estudios de otro medicamento y, por ende, puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Sin embargo, la información de las reacciones adversas de los estudios clínicos proporciona una base para identificar las reacciones adversas asociadas a un medicamento en particular y permite aproximar las tasas.

En estudios clínicos de dosis múltiple, controlados con placebo, se trataron 607 pacientes con hiponatremia (sodio sérico <135 mEq/l) con Tolvaptan. La edad promedio de estos pacientes fue 62 años; 70% de los pacientes eran hombres y el 82% eran caucásicos. Ciento ochenta y nueve (189) pacientes tratados con Tolvaptan tenían sodio sérico <130 mEq/l, y 52 pacientes tenían sodio sérico <125 mEq/l. La hiponatremia se atribuyó a cirrosis (17%), insuficiencia cardíaca (68%) y SIADH u otro (16%). De estos pacientes, 223 fueron tratados con la dosis titulada recomendada (15 mg ajustados a 60 mg según sea necesario para aumentar el sodio sérico).



En general, más de 4000 pacientes han sido tratados con dosis orales de Tolvaptan en estudios clínicos abiertos o controlados con placebo. Aproximadamente 650 de estos pacientes tenían hiponatremia; de los cuales aproximadamente 219 fueron tratados con Tolvaptan durante 6 meses o más.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 5\%$  mayor que el placebo) observadas en dos estudios clínicos de hiponatremia doble ciego, controlados con placebo, de 30 días de tratamiento con Tolvaptan a dosis ajustadas (15 mg a 60 mg una vez al día), fueron sed, sequedad de boca, astenia, constipación, polaquiuria o poliuria e hiperglucemia. En estos estudios, 10% (23/ 223) de los pacientes tratados con Tolvaptan, discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 12% (26/ 220) de pacientes tratados con placebo; no se observó ninguna reacción adversa que produjera la interrupción del tratamiento con Tolvaptan con una incidencia mayor al 1% en pacientes tratados con Tolvaptan.

La **Tabla 2** enumera las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Tolvaptan con hiponatremia (sodio sérico  $<135$  mEq/l) y a una tasa al menos 2% mayor que los pacientes tratados con placebo en dos estudios clínicos a 30 días, doble ciego y controlados con placebo. En estos estudios, 223 pacientes fueron tratados con Tolvaptan (dosis inicial de 15 mg, ajustada a 30 y 60 mg según sea necesario para aumentar el sodio sérico). Las reacciones adversas que provocaron muerte en estos estudios fueron el 6% en pacientes tratados con Tolvaptan y el 6% en pacientes tratados con placebo.

**Tabla 2: Reacciones adversas ( $>2\%$  que en pacientes tratados con placebo) en pacientes tratados con Tolvaptan en estudios de hiponatremia doble ciego, controlados con placebo**

Clasificación del sistema de órganos	Tolvaptan 15 mg/día-60 mg/día (n=223) n (%)	Placebo (n=220) n (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Boca seca	28 (13)	9 (4)
Constipación	16 (7)	4 (2)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Sed <sup>a</sup>	35 (16)	11 (5)
Astenia	19 (9)	9 (4)
Pirexia	9 (4)	2 (1)
<b>Trastornos del metabolismo y nutricionales</b>		
Hiperglucemia <sup>b</sup>	14 (6)	2 (1)
Anorexia <sup>c</sup>	8 (4)	2 (1)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Polaquiuria o poliuria <sup>d</sup>	25 (11)	7 (3)

Los siguientes términos se incluyen en la **Tabla 2** y refieren a: <sup>a</sup>polidipsia, <sup>b</sup>diabetes mellitus, <sup>c</sup>disminución del apetito, <sup>d</sup>aumento de la producción de orina, urgencia miccional, nicturia.

En un subgrupo de pacientes con hiponatremia (n=475, sodio sérico  $<135$  mEq/l) de un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo (duración promedio del tratamiento: 9 meses) de pacientes con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, ocurrieron las siguientes reacciones adversas en el grupo tratado con Tolvaptan a una tasa al menos 2% mayor que el placebo: mortalidad (42% para Tolvaptan, 38% para placebo), náuseas (21% para Tolvaptan, 16% para placebo), sed (12% para Tolvaptan, 2% para placebo), boca seca (7% para Tolvaptan, 2% para placebo) y poliuria o polaquiuria (4% para Tolvaptan, 1% para placebo).

#### **Sangrado gastrointestinal en pacientes con cirrosis**

En pacientes con cirrosis tratados con Tolvaptan en los estudios clínicos de hiponatremia, se reportó sangrado gastrointestinal en 6 de 63 (10%) pacientes tratados con Tolvaptan y en 1 de 57 (2%) pacientes tratados con placebo.

Las **Tabla 3** enumera las reacciones adversas ocurrieron en  $<2\%$  de los pacientes con hiponatremia tratados con Tolvaptan y a una tasa mayor que el placebo en los estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo (n=607 Tolvaptan, n=518 placebo) o en  $<2\%$  de los pacientes en un estudio no controlado de pacientes con hiponatremia (n=111).

**Tabla 3. Reacciones adversas en <2% de los pacientes tratados con Tolvaptan y a una tasa mayor que el placebo en los estudios clínicos doble ciego, o en <2% de los pacientes en un estudio no controlado de pacientes con hiponatremia**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada
Trastornos cardíacos	Trombo intracardiaco, fibrilación ventricular
Investigaciones	Tiempo de protrombina prolongado
Trastornos gastrointestinales	Colitis isquémica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Cetoacidosis diabética
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Rabdomiólisis
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebrovascular
Trastornos renales y urinarios	Hemorragia uretral
Trastornos del sistema reproductivo y de mama (mujeres)	Hemorragia vaginal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria
Trastorno vascular	Trombosis venosa profunda

#### **Experiencia poscomercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso poscomercialización de Tolvaptan (Tabla 4). Dado que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Tabla 4. Reacciones adversas durante el uso poscomercialización de Tolvaptan**

Trastornos neurológicos	Síndrome de desmielinización osmótica
Investigaciones	Hipernatremia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen shock anafiláctico y erupción generalizada (ver <b>CONTRAINDICACIONES</b> )

La eliminación del exceso de agua libre corporal aumenta la osmolalidad y las concentraciones de sodio sérico. Todos los pacientes tratados con Tolvaptan, especialmente aquellos cuyos niveles séricos de sodio se normalizan, deben continuar siendo monitoreados para asegurar que el sodio sérico permanezca dentro de los límites normales. Si se observa hipernatremia, el tratamiento puede incluir una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento con Tolvaptan, combinado con la modificación de la ingesta o infusión de agua libre de sodio. Durante los estudios clínicos de pacientes con hiponatremia, la hipernatremia se informó como una reacción adversa en el 0,7% de los pacientes tratados con Tolvaptan frente al 0,6% de los pacientes tratados con placebo; el análisis de los resultados de laboratorio demostró una incidencia de hipernatremia del 1,7% en pacientes tratados con Tolvaptan frente al 0,8% en pacientes tratados con placebo.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La administración de dosis orales únicas de hasta 480 mg de Tolvaptan y dosis múltiples de hasta 300 mg de Tolvaptan una vez al día durante 5 días han sido bien toleradas en estudios con pacientes sanos. No existe un antídoto específico para la intoxicación con Tolvaptan. Los signos y síntomas de una sobredosis aguda de Tolvaptan son aquellos dados por el efecto farmacológico excesivo: aumento en la concentración sérica de sodio, poliuria, sed y deshidratación/ hipovolemia.

La DL<sub>50</sub> de Tolvaptan oral en ratas y perros es > 2000 mg/kg. No se observó mortalidad en ratas o perros, luego de la administración de dosis orales únicas de 2000 mg/kg (dosis máxima factible). Una dosis oral única de 2000 mg/kg fue letal en ratones, y los síntomas de toxicidad en los ratones afectados incluyeron: disminución de la actividad locomotora, marcha tambaleante, temblor e hipotermia.

Ante una sobredosis, es importante estimar la gravedad de la sobredosificación. Se deben conocer detalles y antecedentes de la sobredosis, y se debe realizar un examen físico del paciente. Se debe considerar la posibilidad de una participación múltiple de drogas.

El tratamiento debe incluir atención sintomática y de apoyo, con monitoreo respiratorio, de la tensión arterial y ECG, y según sea necesario, suplementos de agua y/o electrolitos. Se debe anticipar una acuresis profusa y prolongada que, si no se corrige con la ingesta oral de líquidos, debe reemplazarse por la administración intravenosa de líquidos hipotónicos y monitoreo de electrolitos y balance hídrico.



**TOLVAPTAN TUTEUR®/TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg – Comprimidos**

El monitoreo del ECG debe comenzar inmediatamente y continuar hasta que los parámetros de ECG estén dentro de rangos normales. La diálisis puede no ser efectiva en la eliminación de Tolvaptan debido a su alta afinidad de unión por las proteínas plasmáticas humanas (> 99%). 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 Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

**PRESENTACIÓN**

**TOLVAPTAN TUTEUR® 15 mg y 30 mg:** Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos.

**CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



*firma  
Digital*

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia**



**CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113**





**TOLVAPTAN TUTEUR®/TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg – Comprimidos**

**RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER DE TOLVAPTAN TUTEUR® 15 mg**

**TUTEUR  
TOLVAPTAN 15 mg**

Lote:

Vto:

  
anmat  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
CUIT 30589864642  
Presidencia

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**TOLVAPTAN TUTEUR®/TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg – Comprimidos**

**RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER DE TOLVAPTAN TUTEUR® 30 mg**

**TUTEUR  
TOLVAPTAN 30 mg**

Lote:

Vto:

  
anmat  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
CUIT 30589864642  
Presidencia

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**TOLVAPTAN TUTEUR®/TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg – Comprimidos**

**RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE (TOLVAPTAN TUTEUR® 15 mg)**

**TOLVAPTAN TUTEUR®**  
**TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg**  
Comprimidos

**Venta bajo receta**  
**Industria Argentina**

Envase conteniendo 10 comprimidos

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de **TOLVAPTAN TUTEUR® 15 mg** contiene: Tolvaptan 15 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, índigo carmín laca aluminica.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:**

Lote:

Vto:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para la presentación de 30 comprimidos.



**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
CUIT 30589864642  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113





**TOLVAPTAN TUTEUR®/TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg – Comprimidos**

**RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE (TOLVAPTAN TUTEUR® 30 mg)**

**TOLVAPTAN TUTEUR®**  
**TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg**  
*Comprimidos*

**Venta bajo receta**  
**Industria Argentina**

Envase conteniendo 10 comprimidos

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de **TOLVAPTAN TUTEUR® 30 mg** contiene: Tolvaptan 30 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, índigo carmín laca aluminica.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:**

Lote:

Vto:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para la presentación de 30 comprimidos.



**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
CUIT 30589864642  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

8 de febrero de 2019

**DISPOSICIÓN N° 1444**

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

**CERTIFICADO N° 58905****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000119-18-6****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica**

Troquel

TOLVAPTAN 15 mg - COMPRIMIDO

655271

TOLVAPTAN 30 mg - COMPRIMIDO

655284



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelen  
CUIL 27319639956

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  
(C1087AAAT), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAAT), CABA

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

Buenos Aires, 07 DE FEBRERO DE 2019.-

**DISPOSICIÓN N° 1444**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58905**

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TOLVAPTAN TUTEUR

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  
(C1087AAT), 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>
-----------------------

LACTOSA MONOHIDRATO 118 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 42 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 2 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) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO UN BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS.

ENVASE CONTENIENDO TRES BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS.

Presentaciones: 10, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C03XA01

Acción terapéutica: Diuréticos. Antagonista de vasopresina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TOLVAPTAN TUTEUR® está indicado para el tratamiento de Hiponatremia hipervolémica y 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 (SIADH). No debe tratarse con TOLVAPTAN TUTEUR® a aquellos pacientes que requieren intervención para aumentar el sodio sérico con urgencia para prevenir o tratar síntomas neurológicos graves. No se ha establecido que el aumento del sodio sérico con TOLVAPTAN TUTEUR® proporcione un beneficio sintomático a los pacientes.

### 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
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	7384/2017	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

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
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	7384/17	VICROFER S.R.L.	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: TOLVAPTAN TUTEUR

Nombre Genérico (IFA/s): TOLVAPTAN

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

TOLVAPTAN 15 mg
-----------------

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

LACTOSA MONOHIDRATO 59 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 21 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1 INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 1 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) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO UN BLISTER DE 10 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

ENVASE CONTENIENDO TRES BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS.

Presentaciones: 10, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

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: Diuréticos. Antagonista de vasopresina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TOLVAPTAN TUTEUR® está indicado para el tratamiento de Hiponatremia hipervolémica y 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 (SIADH). No debe tratarse con TOLVAPTAN TUTEUR® a aquellos pacientes que requieren intervención para aumentar el sodio sérico con urgencia para prevenir o tratar síntomas neurológicos graves. No se ha establecido que el aumento del sodio sérico con TOLVAPTAN TUTEUR® proporcione un beneficio sintomático a los pacientes.

### 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
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000119-18-6

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





Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

