



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-1549-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 18 de Febrero de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000286-21-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000286-21-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.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 registrado en la República Argentina.

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 LABORATORIO ELEA PHOENIX S.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 SERILON 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 LABORATORIO ELEA PHOENIX S.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_VERSION01.PDF - 14/05/2021 15:19:01, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 14/05/2021 15:19:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 06/01/2022 08:40:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 06/01/2022 08:40:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 14/05/2021 15:19:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 14/05/2021 15:19:01.

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 LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 06/01/2022 08:40:26 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 06/01/2022 08:40:26 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 06/01/2022 08:40:26 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 8º.- Regístrese. Inscribase 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° 1-0047-2000-000286-21-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.02.18 14:55:53 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SERILON®

TOLVAPTÁN 15 mg

TOLVAPTÁN 30 mg

Comprimidos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.

Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescrito bajo una receta médica.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descritos en este texto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es **SERILON®** y para qué se utiliza?
2. Antes de usar **SERILON®**.
3. ¿Cómo utilizar **SERILON®**?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **SERILON®**?
5. ¿Cómo debo conservar **SERILON®**?
6. Contenido del envase e información adicional.

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

SERILON® contiene la sustancia activa Tolvaptán.

SERILON® se utiliza para tratar la **Hiponatremia**. Es un medicamento utilizado en los adultos con insuficiencia cardíaca y ciertos desequilibrios hormonales para aumentar los niveles de sodio bajos en sangre. **SERILON®**

ayuda a aumentar los niveles de sodio en su sangre al eliminar el exceso de agua de su organismo a través de la orina.

SERILON® se utiliza para tratar a adultos con **Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD)**. Esta enfermedad da lugar al desarrollo de quistes (llenos de líquido) en sus riñones, lo que causa presión sobre los tejidos circundantes y reduce la función renal, llegando incluso a la insuficiencia renal. **SERILON®** 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.

Tolvaptán bloquea el efecto de una hormona que participa en la formación de quistes en los riñones llamada vasopresina. De este modo enlentece el desarrollo de quistes renales en los pacientes con PQRAD, reduce los síntomas y aumenta la producción de orina.

2. Antes de iniciar el tratamiento con **SERILON®** Ud. debe conocer

¿Qué personas no deberían utilizar **SERILON®**?

No debe utilizar **SERILON®** si Ud.:

- 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 sus riñones no funcionan (no hay producción de orina)
- Si sufre un trastorno asociado a un volumen sanguíneo muy bajo (p. ej., deshidratación grave o hemorragia).
- Si tiene un trastorno que aumenta la cantidad de sodio en su sangre.
- Si no siente la sensación de sed o si no puede beber líquidos.
- Si está embarazada.
- Si está dando el pecho (período de lactancia)

Hable con su médico antes de recibir **SERILON®** si:

- Si sufre enfermedad hepática.
- Si no puede beber agua suficiente (ver «Beber una cantidad suficiente de agua» más adelante) o si tiene que limitar su ingesta de líquidos.

- Si tiene dificultades para orinar (p. ej., 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 (p. ej., 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 planea quedar embarazada. No se sabe si Tolvaptán puede dañar al feto
- Si está amamantando. No se sabe si Tolvaptán pasa a la leche materna. Su médico decidirá con usted si es conveniente tomar Serilon® o que de el pecho a su bebé. No debe hacer ambas cosas.
- Si está tomando desmopresina (dDAVP).

Hiponatremia:

Tolvaptán puede hacer que el nivel de sodio en su sangre aumente demasiado rápido. Esto podría aumentar el riesgo de una afección grave llamada síndrome de desmielinización osmótica (SDO). SDO puede producir coma o muerte, o síntomas como:

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

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los síntomas anteriores u otro síntoma nuevo mientras toma SERILON®

Puede tener mayor riesgo de SDO si:

- Tiene 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 SERILON®

El tratamiento debe iniciarse y reiniciarse sólo en un hospital, donde su médico pueda controlar de cerca los niveles de sodio en sangre.

No tome **SERILON®** si no puede sentir si tiene sed.

Para evitar perder demasiada agua corporal (deshidratación) mientras tome SERILON®, 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 **SERILON®** luego del alta del hospital, es importante que no interrumpa ni tampoco reinicie el tratamiento por su cuenta. Si por algún motivo deja de tomar **SERILON®** infórmele inmediatamente a su médico. Es posible que deba volver al hospital para reiniciar el tratamiento.
- Es importante permanecer bajo cuidado médico mientras toma **SERILON®**. Siga las instrucciones de su médico.

Este medicamento puede hacer que su hígado no funcione correctamente, incluyendo insuficiencia hepática potencialmente fatal. En pacientes que tengan indicado SERILON® como tratamiento de su hiponatremia, no deberán tomar el medicamento por más de 30 días.

Le rogamos que informe a su médico inmediatamente si manifiesta signos que puedan ser indicativos de problemas hepáticos, como:

- vómitos
- fiebre
- cansancio
- pérdida de apetito
- dolor abdominal
- orina oscura
- ictericia (amarilleamiento de la piel o los ojos)

- picor (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

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

Uso de SERILON® con bebidas y alcohol

No tome zumo 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 o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

SERILON® puede afectar su capacidad para conducir un automóvil u operar máquinas, algunas personas pueden sentirse mareadas, débiles o cansadas luego de tomar **SERILON®**. Si presenta estos efectos, no conduzca

vehículos ni utilice herramientas o máquinas.

SERILON® contiene lactosa.

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

Uso de SERILON® con otros medicamentos

Informe a su médico acerca de los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas o suplementos herbarios. **SERILON®** y otros medicamentos, pueden afectarse mutuamente.

Los siguientes **medicamentos pueden aumentar el efecto de SERILON®**:

- 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 SERILON®:

- 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).

SERILON® 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 o pitavastatina (utilizados para disminuir la concentración de colesterol en la sangre),
- metotrexato (empleado para tratar el cáncer y la artritis),
- ciprofloxacino (un antibiótico),
- sulfasalazina (se utiliza para tratar la enfermedad del intestino irritable o la artritis reumatoide),
- metformina (para el tratamiento de la diabetes).

SERILON® 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 SERILON® o ser afectados por este:

- diuréticos (utilizados para aumentar la producción de orina). Cuando se toman al mismo tiempo que SERILON®, 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 SERILON®, 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, (p. ej., los comprimidos que se disuelven en agua y los que tratan la indigestión). Estos podrían aumentar los efectos de SERILON®. 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 SERILON®. El médico decidirá qué es lo más conveniente para usted.

3. ¿Cómo utilizar SERILON®?

Hiponatremia:

- Tome SERILON® según las indicaciones de su médico
- Tome SERILON® una vez al día.
- Puede tomar SERILON® con o sin alimentos.
- No tome jugo de pomelo durante el tratamiento con SERILON®. Esto podría hacer que los niveles de SERILON® en sangre aumenten demasiado.

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

Poliquistosis Renal Autosómica Dominante:

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

Dosis

La cantidad diaria de SERILON® 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.

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 8 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 SERILON®, puede que reciba dosis más bajas. En este caso, puede que el médico le recete los comprimidos de SERILON® con 30 ó 15 mg de tolvaptán, que deberá tomar una vez al día por la mañana.

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 SERILON®

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 SERILON®

Si su médico le indica que interrumpa el tratamiento con **SERILON®** para la hiponatremia, siga las instrucciones del profesional sobre cómo limitar la cantidad de líquido que debe tomar.

Si interrumpe el tratamiento con este medicamento para la 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 o farmacéutico.

Si toma más SERILON® 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 sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de SERILON®?

Al igual que todos los medicamentos, **SERILON®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

Efectos notificados en el tratamiento de hiponatremia

Tolvaptán podría producir 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. Estos pueden ser síntomas de que perdió mucho líquido corporal.

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

Los efectos secundarios más comunes con Tolvaptán son:

Sed, sequedad bucal, debilidad, constipación, aumento de la frecuencia en la cantidad de orina eliminada, aumento de los niveles de azúcar en sangre.

Estos son algunos de los posibles efectos secundarios de Tolvaptán. Hable con su médico sobre cualquier otro síntoma que le moleste o que no desaparezca mientras tome **SERILON®**.

Efectos adversos notificados en el tratamiento de Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

Efectos adversos graves:

Si sufre cualquiera de los siguientes efectos adversos, es posible que necesite recibir atención médica urgente. Deje de tomar SERILON® 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 picores, una erupción cutánea generalizada o tiene respiración sibilante (pitidos que se producen al respirar) o le cuesta respirar (síntomas de una reacción alérgica).

SERILON® 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 (amarilleamiento de la piel o los ojos), prurito en la piel o dolor articular y muscular con fiebre.

Otros efectos adversos:

Muy 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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- deshidratación
- concentraciones elevadas de sodio, ácido úrico y azúcar en la sangre
- gota
- disminución del apetito
- dificultad para conciliar el sueño
- palpitaciones
- 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 anómala
- erupción cutánea

- prurito
- espasmos musculares
- debilidad general
- aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas en la sangre
- pérdida de peso

Poco frecuentes (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

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

- reacciones alérgicas
- erupción generalizada
- insuficiencia hepática aguda

Informe a su médico si tiene un efecto secundario (malestar) que lo afecta o que no desaparece. Para tener más información sobre efectos secundarios pregunte a su médico y pídale consejo.

Si siente que alguno de los efectos secundarios tiene carácter grave, o si no está mencionado en el prospecto, comuníquelo a su médico.

5. ¿Cómo debo conservar SERILON®?

SERILON® debe conservarse a temperatura ambiente menor a 25°C.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de SERILON®

- La sustancia activa es Tolvaptán.
- Los otros ingredientes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, índigo carmín laca alumínica

Presentaciones de SERILON®

SERILON® 15 mg se presenta en envase conteniendo 15, 30, 45, 60, 90 y 120 comprimidos.

SERILON® 30 mg se presenta en envase conteniendo 14, 28, 42, 56, 84 y 112 comprimidos.

Información adicional

- “Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.”
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase exterior y en la etiqueta del vial después del VTO. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

**MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL**

Este medicamento ha sido prescripto para su condición clínica actual, debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: Laura A. B. Hernandez – Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com

Fecha de última revisión:



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

Información para prescribir

SERILON®

TOLVAPTÁN 15 mg

TOLVAPTÁN 30 mg

Comprimido

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido de SERILON® 15 mg contiene: Tolvaptán 15mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, índigo carmín laca alumínica.

Cada comprimido de SERILON® 30 mg contiene: Tolvaptán 30mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, índigo carmín laca alumínica.

Este medicamento contiene Lactosa.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Diurético. Antagonista de Vasopresina.

INDICACIONES

Hiponatremia

SERILON® está indicado para el tratamiento de Hiponatremia hipervolémica y euvolémica clínicamente significativa (sodio sérico menor a 125mEq/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).

Pacientes que requieren intervención para aumentar el sodio sérico con urgencia para prevenir o tratar síntomas neurológicos graves no deben tratarse con SERILON®.

No se ha establecido que el aumento del sodio sérico con Tolvaptán proporcione un beneficio sintomático a los pacientes.

Poliquistosis renal autosómica dominante

SERILON® 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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: C03XA01

Mecanismo de acción

Tolvaptán es un antagonista de la vasopresina que bloquea específicamente la unión de la vasopresina arginina (AVP) a los receptores V_2 en las porciones distales de la nefrona. La afinidad de Tolvaptán por el receptor V_2 humano es 1,8 veces superior a la de la AVP nativa. La afinidad de Tolvaptán por el receptor V_2 es 29 veces mayor que para el receptor V_{1a} . Cuando se toma por vía oral una dosis de 15 a 60mg de Tolvaptán, 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 Tolvaptán, en comparación con Tolvaptán, no tienen o tienen una actividad antagonista leve ante los receptores V_2 humanos.

Efectos farmacodinámicos

Hiponatremia:

En pacientes sanos que reciben una dosis única de 60mg de Tolvaptán, el inicio de los efectos acuareéticos y el aumento de los niveles de sodio ocurren entre las 2 a 4 hs posteriores a la dosis. El efecto máximo observado con un aumento de aproximadamente 6 mEq en el sodio sérico y un aumento de aproximadamente 9ml/min en la velocidad de excreción urinaria se produjo entre las 4 y 8hs posteriores a la dosis, por lo tanto, el efecto farmacológico presenta un retraso respecto de concentraciones plasmáticas de Tolvaptán. Aproximadamente el 60% del efecto máximo en el sodio sérico se mantiene hasta 24hs posteriores de la dosis, pero la tasa de excreción urinaria ya no se mantiene aumentada ese tiempo. Una dosis superior a 60mg de Tolvaptán no produce mayores aumentos de la acuaresis o el sodio sérico. Los efectos de Tolvaptán en el rango de dosis

recomendado de 15 a 60mg 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 Tolvaptán y placebo), controlado con placebo y positivo, del efecto de Tolvaptán en el intervalo QTc, se aleatorizaron en un brazo paralelo 172 pacientes para el tratamiento con 30 mg de Tolvaptán, 300 mg de Tolvaptán, 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 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.

Poliquistosis renal autosómica dominante:

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

Propiedades Farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de Tolvaptán son estereoespecíficas, con una relación del estado estacionario del enantiómero S-(-) al R-(+) de aproximadamente 3.

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 AUC. 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 ≥ 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.

Biotransformación

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_{max} 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 AUC 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 (AUC) a Tolvaptán aumenta linealmente.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad

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

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 87 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 AUC 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.

Insuficiencia renal

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 m². Se asoció una reducción de TFGeERC-EPI de 72,2 a 9,79 (ml/min/1,73 m²) a una reducción del 32 % en el aclaramiento corporal total.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con SERILON® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la patología específica a tratar y que conozca completamente los riesgos del tratamiento con Tolvaptán, incluida la toxicidad hepática y los requisitos de monitorización en el tratamiento crónico.

SERILON® es de administración oral. Los comprimidos se deben tragar sin masticar y acompañados de un vaso de agua.

Posología

Hiponatremia

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 SERILON® 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 SERILON® 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 SERILON® que pueden tomar líquido en caso de tener sed (ver ADVERTENCIAS). Luego de suspender el tratamiento con SERILON®, 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.

PQRAD

SERILON® está diseñado para administrarse dos veces al día, con un régimen de dosis dividida de 45 mg + 15 mg; 60 mg + 30 mg o 90 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.

La dosis inicial es de 60 mg de Tolvaptán al día con un régimen de dosis dividida de 45 mg + 15 mg (45 mg al levantarse, antes de desayunar, y 15 mg 8 horas después). La dosis inicial se puede incrementar a partir de la semana y según tolerancia a un régimen de dosis dividida de 90 mg de Tolvaptán (60 mg + 30 mg) al día y, posteriormente, a un esquema de dosis dividida de 120 mg de Tolvaptán (90 mg + 30 mg) al día, siempre considerando tolerancia y un intervalo de al menos una semana entre cada ajuste de dosis.

La dosis podrá reducirse dependiendo de la tolerabilidad. Los pacientes se deben mantener con la dosis más alta de Tolvaptán que puedan tolerar.

	Total mg diarios (en dosis divididas)	Primer toma del día. Por la mañana (30 minutos antes del desayuno)	Segunda toma del día. Por la tarde (8hs luego de la primer dosis)
Dosis de inicio	60mg	45mg	15mg

	(45mg+15mg)	(3 comprimidos de 15mg)	(1 comprimido de 15 mg)
Primer incremento de dosis (tras al menos 1 semana de buena tolerancia con dosis previa)	90mg (60mg+30mg)	60mg (2 comprimidos de 30mg)	30mg (1 comprimido de 30mg)
Segundo incremento de dosis (trasa al menos 1 semana de tolerar dosis previa)	120mg (90mg+30mg)	90mg (3 comprimidos de 30mg)	30mg (1 comprimido de 30mg)

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 Serilon® 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 (ver sección advertencias).

Tolvaptán 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:

Dosis diaria dividida de Tolvaptán	Dosis reducida (una vez al día)
90 mg + 30 mg	30 mg (con reducción posterior a 15 mg si la dosis de 30 mg no se tolera bien)
60 mg + 30 mg	30 mg (con reducción posterior a 15 mg si la dosis de 30 mg no se tolera bien)
45 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:

Dosis diaria dividida de Tolvaptán	Dosis dividida reducida
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 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

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

Pacientes con 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. 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 m²) 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 Serilon. Los pacientes deben ser tratados con cuidado y se deben monitorizar regularmente las enzimas hepáticas.

Serilon® 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 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 Tolvaptán en pediatría.

Modo de Administración

Este medicamento se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación o derivados de 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
- Pacientes incapaces de percibir o responder a la sensación de sed.
- Anuria.
- Hipovolemia.
- Hipernatremia.
- Embarazo
- Lactancia

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 Tolvaptán a dosis tituladas a partir de 15 mg una vez al día, el 7% de los pacientes tratados con Tolvaptán 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 Tolvaptán (ver REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes tratados con Tolvaptán 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 Tolvaptán y que presentan un aumento demasiado rápido del sodio sérico, se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento con Tolvaptán y considerar la administración de líquido hipotónico. La restricción de líquidos durante las primeras 24 horas de tratamiento con Tolvaptán 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.

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 requirió 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 Serilon, 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 Serilon® a aquellos pacientes cuyo médico haya determinado que la función hepática permite continuar con el tratamiento.

En caso de manifestarse durante el tratamiento al comienzo de los signos o síntomas coherentes con una lesión hepática o con aumentos anómalos clínicamente significativos de los valores de ALT o AST, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Serilon® 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/resultados de análisis, momento en el cual se puede reiniciar el tratamiento con Serilon®.

La práctica clínica actual sugiere que se debe interrumpir el tratamiento con Serilon® 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 (INR) > 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 trat bien a dosis más bajas, ya que en algunos pacientes, las concentraciones de transaminasas parecen estabilizarse durante el tratamiento continuo con Serilon® 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 o acceso a agua

Tolvaptán puede causar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua, como sed, poliuria, nicturia y polaquiuria. 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.

Deshidratación

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. 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.

Equilibrio hídrico y electrolítico

Se debe supervisar en todos los pacientes el equilibrio hídrico y electrolítico. La administración de Tolvaptán induce acuresis 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 (p. ej., mareo, desmayo, palpitaciones, confusión, debilidad, inestabilidad

de la marcha, hiperreflexia, convulsiones o coma) antes y después de iniciar el tratamiento con Tolvaptán, para poder detectar una posible deshidratación.

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 Tolvaptán.

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 (p. ej., benazepril, conivaptán, mesilato de fenoldopam o mirtazapina) puede tener riesgo de reacción de hipersensibilidad a Tolvaptán (ver contraindicaciones)

En caso de que se produjera una reacción anafiláctica o cualquier otra alérgica grave, se debe interrumpir de forma inmediata la administración de 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 (p. ej., más de 300 mg/dl) pueden presentar pseudohiponatremia. Se debe descartar esta afección antes de iniciar y el tratamiento con Tolvaptán y durante el mismo.

Tolvaptán puede causar hiperglucemia. Por consiguiente, se debe tratar con precaución a los pacientes diabéticos que estén tomando Tolvaptán. 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 significación 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 (28/961, 2,9 %) que en los pacientes que recibieron el placebo (7/483, 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 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 Serilon® y, 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 ($TFGe < 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y estadio 5. Se debe interrumpir el tratamiento con Tolvaptán si la insuficiencia renal progresa a ERC en estadio 5.

Lactosa

Serilon® 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.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de Tolvaptán

Inhibidores del CYP3A

El uso concomitante de medicamentos inhibidores moderados del CYP3A (p. ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo) o inhibidores potentes del CYP3A (p. ej., 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 (AUC) de la concentración plasmática en función del tiempo y un aumento del 248 % en la concentración plasmática máxima observada (C_{max}) 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 AUC y la C_{máx} 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_{max}) 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 (p. ej., rifampicina) disminuirá la exposición al Tolvaptán así como su eficacia. La administración de Tolvaptán junto con rifampicina reduce la C_{max} y el AUC de Tolvaptán en torno al 85 %. Por consiguiente, se debe evitar administrar de forma concomitante Tolvaptán con inductores potentes del CYP3A (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamacepina e hipérico o hierba de San Juan).

Administración concomitante con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio

No se dispone de experiencia de ensayos clínicos controlados sobre el uso concomitante de Tolvaptán y solución hipertónica de cloruro sódico, formulaciones orales de sodio y medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio. Los medicamentos con un contenido elevado de sodio como los analgésicos efervescentes y determinados tratamientos para la dispepsia, también pueden aumentar la concentración sérica de sodio. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de Tolvaptán junto con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio, ya que puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar hipernatremia.

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 (p. ej., 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_{max}] y 1,2 veces el área bajo la curva de la concentración plasmática en relación con el tiempo a lo largo del intervalo posológico [AUC_τ]) 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 (p. ej., 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, rovastatina 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 rovastatina y pitavastatina), sustratos de OAT3 (por ejemplo, metotrexato o ciprofloxacino), 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 acuareético renal, Tolvaptán es capaz de bloquear los receptores V₂ de la vasopresina vascular que participan en la liberación de factores de coagulación (p. ej., 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 Serilon® 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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 Serilon® en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Serilon® está contraindicado durante el embarazo

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.

Serilon® está contraindicado durante la lactancia

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Serilon® 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 Tolvaptán, puede causar mareo, astenia o fatiga.

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.

Reacciones adversas notificadas en el tratamiento de la Hiponatremia

En estudios clínicos de dosis múltiple, controlados con placebo, se trataron 607 pacientes con Hiponatremia (sodio sérico < 135 mEq/l) con Tolvaptán. La edad promedio de estos pacientes fue 62 años; 70% eran hombres y 82% caucásicos. Ciento ochenta y nueve (189) pacientes tratados con Tolvaptán tenían sodio sérico < 130 mEq/l, y 52 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 Tolvaptán en estudios clínicos abiertos o controlados con placebo. Aproximadamente 650 de estos pacientes tenían hiponatremia; de los cuales aproximadamente 219 fueron tratados con Tolvaptán 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 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.

En estos estudios, 10% (23/223) de los pacientes tratados con Tolvaptán 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 Tolvaptán con una incidencia mayor al 1% en pacientes tratados con Tolvaptán.

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Tolvaptán 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 Tolvaptán (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 Tolvaptán y el 6% en pacientes tratados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas (> 2% que en pacientes tratados con placebo) en pacientes tratados con Tolvaptán en estudios de Hiponatremia doble ciego, controlados con placebo

	Tolvaptán 15 mg/día-60 mg/día (n=223)	Placebo (n=220)
--	--	----------------------------

	n (%)	n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Boca seca	28(13)	9(4)
Constipación	16(7)	4(2)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Sed*	35(16)	11(5)
Astenia	19(9)	9(4)
Pirexia	9(4)	2(1)
Trastornos del metabolismo y nutricionales		
Hiperglucemia**	14(6)	2(1)
Anorexia***	8(4)	2(1)
Trastornos renales y urinarios		
Polaquiuria o poliuria****	25(11)	7(3)

Los siguientes términos se incluyen en la Tabla 2 y refieren a: * a polidipsia, **diabetes mellitus, *** disminución del apetito, ****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 Tolvaptán a una tasa al menos 2% mayor que el placebo: mortalidad (42% para Tolvaptán, 38% para placebo), náuseas (21% para Tolvaptán, 16% para placebo), sed (12% para Tolvaptán, 2% para placebo) , boca seca (7% para Tolvaptán, 2% para placebo) y poliuria o polaquiuria (4% para Tolvaptán, 1% para placebo).

Sangrado gastrointestinal en pacientes con cirrosis

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

Las Tabla 3 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en < 2% de los pacientes con Hiponatremia tratados con Tolvaptán y a una tasa mayor que el placebo en los estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo (n=607 Tolvaptán, 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 Tolvaptán 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 diseminadas
Trastornos cardíacos	Trombo intracardíaco, 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
Trastornos vasculares	Trombosis venosa profunda

Experiencia post comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso poscomercialización de Tolvaptán (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 Tolvaptán

Trastornos neurológicos	Síndrome de desmielinización osmótica
Investigaciones	Hipernatremia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen shock anafiláctico y erupción generalizada (ver contraindicaciones)

La eliminación del exceso de agua libre corporal aumenta la osmolalidad y las concentraciones de sodio sérico. Todos los pacientes tratados con Tolvaptán, 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 Tolvaptán, 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 Tolvaptán frente al 0,6% de los tratados con placebo; el análisis de los resultados de laboratorio demostró una incidencia de hipernatremia del 1,7% en pacientes tratados con Tolvaptán frente al 0,8% en los tratados con placebo.

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 %).

La incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) asociadas con el tratamiento con Tolvaptán aparecen en la tabla siguiente. Esta tabla está basada en reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y/o la utilización poscomercialización.

Todas las RAM están incluidas según el sistema de clasificación de órganos, frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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”.

Tabla 5: Reacciones adversas de los pacientes con PQRAD en el tratamiento con Tolvaptán.

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico Erupción generalizada
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Polidipsia	Deshidratación Hipernatremia Pérdida de apetito Hiperuricemia Hiperglucemia Gota		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Boca seca	Dolor abdominal Distensión abdominal Constipación Dispepsia Enfermedad por reflujo gastroesofágico		
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal		Insuficiencia hepática aguda ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios	Nicturia Polaquiuria Poliuria			

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Sed	Astenia		
Exploraciones complementarias		Aumento de ALT Aumento de AST Disminución de peso	Aumento de bilirrubina	

* Notificadas durante la experiencia posterior a la comercialización de Tolvaptán aprobado para otras indicaciones

¹ Observado en la experiencia posterior a la comercialización de Tolvaptán en PQRAD. Fue necesario un trasplante de hígado.

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 % (42/958) de los pacientes tratados con Tolvaptán y en el 1,0 % (5/484) de los pacientes con placebo, al tiempo que se observó una elevación ($> 3 \times$ LSN) de la AST en el 3,1 % (30/958) de los pacientes tratados con Tolvaptán y el 0,8 % (4/484) de los pacientes con placebo en un ensayo con doble enmascaramiento, controlado por placebo en pacientes con PQRAD. Dos (2/957, 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).

Con el fin de reducir el riesgo de daño hepático significativo o irreversible, se deben realizar análisis de sangre de transaminasas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con Tolvaptán, cada mes durante 18 meses y cada 3 meses a partir de entonces.

Las reacciones adversas más frecuentes están relacionadas con la pérdida de agua. Por consiguiente, lo más importante es que los pacientes tengan agua disponible y que puedan ingerir cantidades suficientes de líquido. Se debe supervisar la volemia de los pacientes tratados con Tolvaptán para evitar que se presente deshidratación.

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al Departamento de

Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532

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 Tolvaptán. 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.

La DL50 de Tolvaptán oral en ratas y perros es > 2000 mg/kg. 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.

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 acuarexis 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 Tolvaptán debido a su alta afinidad de unión 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 “Dr. Ricardo GUTIERREZ” Tel: (011) 4962-6666/2247,

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

Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532

CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C

PRESENTACIONES

SERILON® 15 mg se presenta en envase conteniendo 15, 30, 45, 60, 90 y 120 comprimidos.

SERILON® 30 mg se presenta en envase conteniendo 14, 28, 42, 56, 84 y 112 comprimidos.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.”

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Laura A. B. Hernandez - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención

LIMERES Manuel Rodolfo
0800-333-3532
0800-333-1234
www.elea.com



Fecha de última revisión:

TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**SERILON®
TOLVAPTÁN 15 mg
Comprimido**

INDUSTRIA ARGENTINA
Venta bajo receta

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio Elea Phoenix SA



RABINOVITZ Gabriela Fernanda
CUIL 23249943754



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**SERILON®
TOLVAPTÁN 30 mg
Comprimido**

INDUSTRIA ARGENTINA
Venta bajo receta

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio Elea Phoenix SA



RABINOVITZ Gabriela Fernanda
CUIL 23249943754



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**SERILON®
TOLVAPTÁN 15 mg
Comprimido**

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido de SERILON® 15 mg contiene: Tolvaptán 15mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, índigo carmín laca alumínica.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN

SERILON® 15 mg se presenta en envase conteniendo 15, 30, 45, 60, 90 y 120 comprimidos.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández- Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en

Lote:

Vencimiento:



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**SERILON®
TOLVAPTÁN 30 mg
Comprimido**

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido de SERILON® 30 mg contiene: Tolvaptán 30mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, índigo carmín laca alumínica.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN

SERILON® 30 mg se presenta en envase conteniendo 14, 28, 42, 56, 84 y 112 comprimidos.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández- Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en

Lote:

Vencimiento:



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

25 de febrero de 2022

DISPOSICIÓN N° 1549

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

CERTIFICADO N° 59605

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000286-21-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
TOLVAPTAN 15 mg - COMPRIMIDO	669113
TOLVAPTAN 30 mg - COMPRIMIDO	669126



BARLARO Claudia Alicia
CUIL 27142711139

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
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1



Buenos Aires, 25 DE FEBRERO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 1549

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59605**

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: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SERILON

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

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

TOLVAPTAN 30 mg

Excipiente (s)

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

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

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

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO:7 Y 14 COMPRIMIDOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: X14: 2 BLISTER DE 7 COMPRIMIDOS, 1 BLISTER DE 14 COMPRIMIDOS.

X28:4 BLISTER DE 7 COMPRIMIDOS, 2 BLISTER DE 14 COMPRIMIDOS

X42: 6 BLISTER DE 7 COMPRIMIDOS, 3 BLISTER DE 14 COMPRIMIDOS

X56: 8 BLISTER DE 7 COMPRIMIDOS, 4 BLISTER DE 14 COMPRIMIDOS.

X84: 12 BLISTER DE 7 COMPRIMIDOS, 6 BLISTER DE 14 COMPRIMIDOS

X112: 16 BLISTER DE 7 COMPRIMIDOS, 8 BLISTER DE 14 COMPRIMIDOS.

Presentaciones: 14, 28, 42, 56, 84, 112

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

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



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: Diurético. Antagonista de Vasopresina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hiponatremia SERILON® está indicado para el tratamiento de Hiponatremia hipervolémica y euvolémica clínicamente significativa (sodio sérico menor a 125mEq/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). Pacientes que requieren intervención para aumentar el sodio sérico con urgencia para prevenir o tratar síntomas neurológicos graves no deben tratarse con SERILON®. No se ha establecido que el aumento del sodio sérico con Tolvaptán proporcione un beneficio sintomático a los pacientes. Poliquistosis renal autosómica dominante SERILON® 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
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2018-2959	AV.GRAL.LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	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

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2018-2959	AV.GRAL.LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2018-2959	AV.GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: SERILON

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)

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

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



SEMISINTÉTICO

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

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 5,10 Y 15 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: X15: 3 BLISTER DE 5 COMPRIMIDOS, 1 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS

X30: 6 BLISTER DE 5 COMPRIMIDOS, 3 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS, 2 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS.

X45: 9 BLISTER DE 5 COMPRIMIDOS, 3 DE 15 COMPRIMIDOS.

X60: 12 BLISTER DE 5 COMPRIMIDOS, 6 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS, 4 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS.

X90: 18 BLISTER DE 5 COMPRIMIDOS, 9 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS, 6 DE 15 COMPRIMIDOS.

X120: 24 BLISTER DE 5 COMPRIMIDOS, 12 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS, 8 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS.

Presentaciones: 15, 30, 45, 60, 90, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

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

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



Código ATC: C03XA01

Acción terapéutica: Diurético. Antagonista de Vasopresina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hiponatremia SERILON® está indicado para el tratamiento de Hiponatremia hipervolémica y euvolémica clínicamente significativa (sodio sérico menor a 125mEq/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). Pacientes que requieren intervención para aumentar el sodio sérico con urgencia para prevenir o tratar síntomas neurológicos graves no deben tratarse con SERILON®. No se ha establecido que el aumento del sodio sérico con Tolvaptán proporcione un beneficio sintomático a los pacientes. Poliquistosis renal autosómica dominante SERILON® 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
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2018-2959	AV.GRAL.LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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



LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2018-2959	AV.GRAL.LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------------------	-----------	--------------------	--	------------------------

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2018-2959	AV.GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000286-21-1



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