



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-18064022-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-18064022-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TOLKISTAN / TOLVAPTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / TOLVAPTAN 15 y 30 mg; aprobada por Certificado N° 58905.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TOLKISTAN / TOLVAPTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS /

TOLVAPTAN 15 y 30 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrante en los documentos IF-2020-58244601-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-58244325-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-58244702-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-58244434-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-58244045-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-58243470-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58905, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-18064022-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.10.15 14:42:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.15 14:42:24 -03:00



RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER DE TOLKISTAN® 30 mg

TUTEUR
TOLVAPTAN 30 mg

Lote:
Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO BARROS
APODERADO


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-18064022 ROT 1° 30mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.02 15:00:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.02 15:00:37 -03:00

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE (TOLKISTAN® 30 mg)

TOLKISTAN®
TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg
Comprimidos

Venta bajo receta
Industria Argentina

Envase conteniendo 10 comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **TOLKISTAN® 30 mg** contiene: Tolvaptan 30 mg. Excipientes: c.s.

POSOLÓGÍA

Ver prospecto adjunto.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 58905

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

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


ALBERTO BARROS
APODERADO


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-18064022 ROT 2° 30mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.02 14:59:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.02 14:59:59 -03:00



RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER DE TOLKISTAN® 15 mg

TUTEUR
TOLVAPTAN 15 mg

Lote:
Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO BARROS
APODERADO


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-18064022 ROT 1° 15mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.02 15:00:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.02 15:00:50 -03:00

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE (TOLKISTAN® 15 mg)

TOLKISTAN®
TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg
Comprimidos

Venta bajo receta
Industria Argentina

Envase conteniendo 10 comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **TOLKISTAN® 15 mg** contiene: Tolvaptan 15 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 58905

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-18064022 ROT 2° 15mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.02 15:00:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.02 15:00:14 -03:00

TOLKISTAN®
TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg
Comprimidos

Venta bajo receta
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Diuréticos. Antagonista de vasopresina.

Código ATC: C03XA01

INDICACIONES

Hiponatremia

TOLKISTAN® está indicado para el tratamiento de Hiponatremia hipervolémica y euvolémica clínicamente significativa (sodio sérico menor a 125 mEq/l o hiponatremia menos marcada, pero sintomática y resistente a la corrección por restricción de líquidos), incluyendo pacientes con insuficiencia cardíaca y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

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

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

Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

TOLKISTAN® 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Tolvaptan es un antagonista selectivo del receptor de vasopresina V₂ con una afinidad 1,8 veces mayor que la arginina vasopresina (AVP) nativa. La afinidad de Tolvaptan por el receptor V₂ es 29 veces mayor que para el receptor V_{1a}. Cuando se toma por vía oral una dosis de 15 a 60 mg de Tolvaptan, se antagoniza el efecto de la vasopresina y produce un aumento en la excreción urinaria de agua que resulta en un aumento en el *clearance* de agua libre (acuarenesis), una disminución en la osmolalidad de la orina y como consecuencia, un aumento en las concentraciones séricas de sodio.

La excreción urinaria de sodio y potasio, y las concentraciones plasmáticas de potasio no cambian significativamente. Los metabolitos de Tolvaptan, en comparación con Tolvaptan, no tienen o tienen una actividad antagonista leve ante los receptores V₂ humanos.

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

Propiedades farmacodinámicas

Hiponatremia

En pacientes sanos que reciben una dosis única de 60 mg de Tolvaptan, el inicio de los efectos acuareéticos y el aumento de los niveles de sodio ocurren entre las 2 a 4 horas posteriores a la dosis. Entre 4 y 8 horas posteriores a la dosis, se observó un efecto máximo con un aumento de aproximadamente 6 mEq en el

sodio sérico y un aumento de aproximadamente 9 ml/min en la velocidad de excreción urinaria; por lo tanto, el efecto farmacológico presenta un retraso respecto de concentraciones plasmáticas de Tolvaptan. Aproximadamente el 60% del efecto máximo en el sodio sérico se mantiene hasta 24 horas posteriores de la dosis, pero la tasa de excreción urinaria ya no se mantiene aumentada ese tiempo. Una dosis superior a 60 mg de Tolvaptan no produce mayores aumentos de la acuareisis o el sodio sérico. Los efectos de Tolvaptan en el rango de dosis recomendado de 15 a 60 mg una vez al día, parece estar limitado a acuareisis y al aumento resultante en la concentración de sodio.

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

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

Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

Se han determinado los efectos farmacodinámicos de Tolvaptan en voluntarios sanos y en pacientes con PQRAD en estadio 1 a 4 de ERC. Los efectos en el *clearance* de agua libre y el volumen de orina se evidencian en todos los estadios de la ERC, observándose efectos absolutos más reducidos en los estadios posteriores, que es coherente con la disminución del número de nefronas funcionales. Las reducciones agudas en el volumen renal total medio se observaron también luego 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.

Eficacia clínica y seguridad

Hiponatremia

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

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

(ver **Tabla 1**). Para pacientes con sodio sérico <130 mEq/l o <125 mEq/l, los efectos en el día 4 y el día 30 se mantuvieron significativos (ver **Tabla 1**). Este efecto también se observó en todas las enfermedades de etiología subyacente (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, SIADH u otras).

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

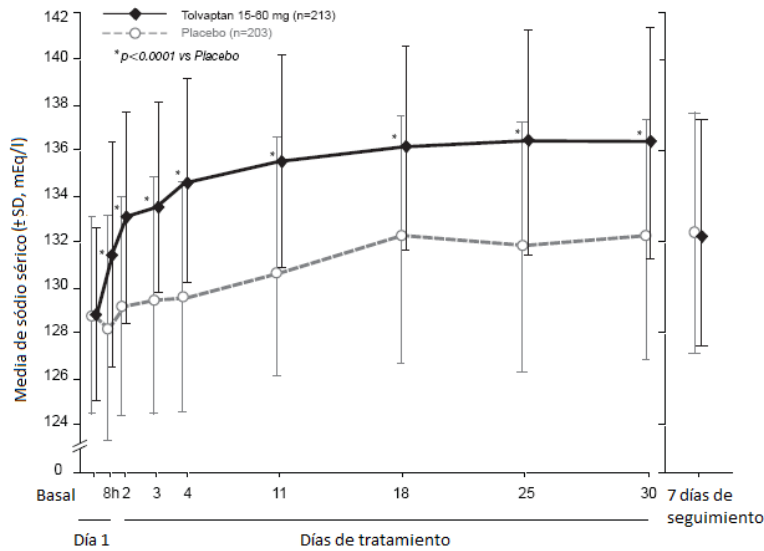
	Tolvaptan 15 mg/día a 60 mg/día	Placebo	Efecto estimado (IC 95%)
Pacientes con sodio sérico <135 mEq/l (población con intención de tratar)			
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na ⁺] desde el inicial hasta el día 4 (mEq/l) Media (SD) N	4,0 (2,8) 213	0,4 (2,4) 203	3,7 (3,3- 4,2) p<0,0001
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na ⁺] desde el inicial hasta el día 30 (mEq/l) Media (SD) N	6,2(4,0) 213	1,8 (3,7) 203	4,6 (3,9- 5,2) p<0,0001
Porcentajes de pacientes con necesidad de restricción de líquidos*	14% 30/215	25% 51/2016	p=0,0017
Subgrupo con sodio sérico <130 mEq/l			
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na ⁺] desde el inicial hasta el día 4 (mEq/l) Media (SD) n	4,8 (3,0) 110	0,7 (2,5) 105	4,2 (3,5- 5,0) p<0,0001
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na ⁺] desde el inicial hasta el día 30 (mEq/l) Media (SD) n	7,9 (4,1) 110	2,6 (4,2) 105	5,5 (4,4- 6,5) p<0,0001
Porcentajes de pacientes con necesidad de restricción de líquidos*	19% 21/110	25% 51/2016	p<0,01
Subgrupo con sodio sérico <125 mEq/l			
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na ⁺] desde el inicial hasta el día 4 (mEq/l) Media (SD) n	5,7 (3,8) 26	1,0 (1,8) 30	5,3 (3,8- 6,9) p<0,0001
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na ⁺] desde el inicial hasta el día 30 (mEq/l) Media (SD) n	10,0 (4,8) 26	4,1 (4,5) 30	5,7 (3,1- 8,3) p<0,0001
Porcentajes de pacientes con necesidad de restricción de líquidos*	35% 9/26	50% 15/30	p=0,14

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

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

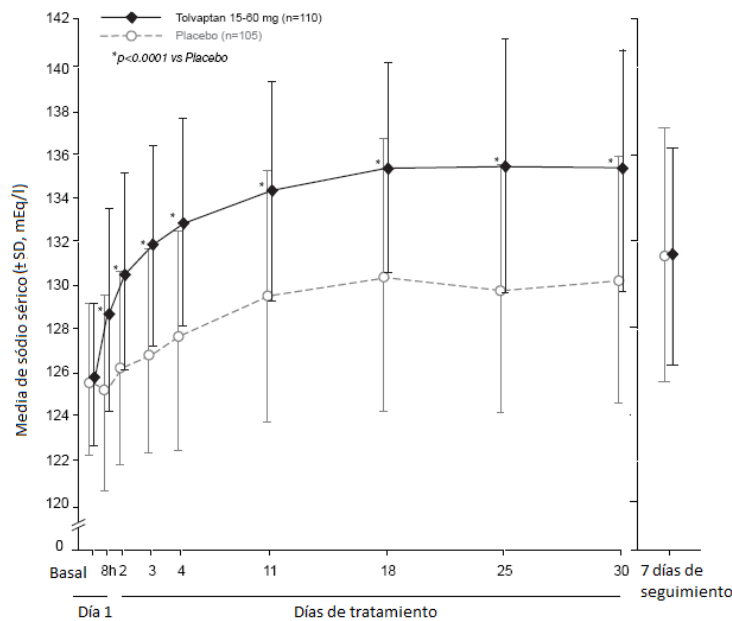
La **Figura 1** muestra los cambios en el sodio sérico desde el valor inicial por consulta en pacientes con sodio sérico <135 mEq/l. Dentro de los 7 días de discontinuar el tratamiento con Tolvaptan, las concentraciones de sodio sérico en los pacientes tratados con Tolvaptan disminuyeron a niveles similares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

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



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

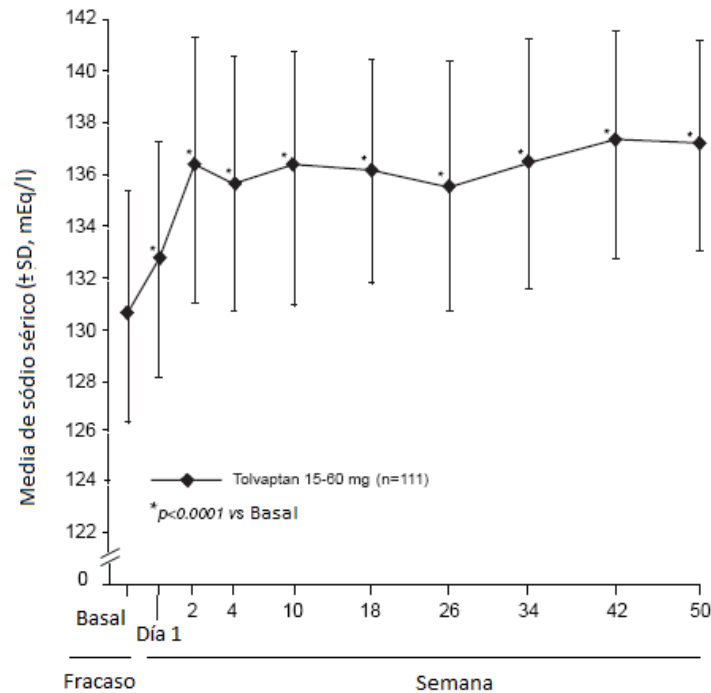
Figura 2: Estudios clínicos 1 y 2: Análisis de sodio sérico promedio (± SD, mEq/l) por consulta de pacientes con sodio sérico inicial <130 mEq/l



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

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

Figura 3: Estudio clínico 3: Análisis de sodio sérico promedio (± SD, mEq / L) por consulta



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

Insuficiencia cardíaca

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

Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

El programa clínico de desarrollo de los comprimidos de Tolvaptan para el tratamiento de la PQRAD se centró principalmente en un estudio clínico pivotal único Fase III en varios países, aleatorizado, controlado con placebo, que comparó la seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento de dosis orales divididas de Tolvaptan (ajustadas entre 60 mg/día y 120 mg/día), en comparación con placebo, en 1.445 pacientes adultos con PQRAD. En total se han llevado a cabo 14 estudios clínicos con Tolvaptan a escala mundial, como apoyo a la indicación para PQRAD, incluidos 8 estudios en Estados Unidos, 1 en los Países Bajos, 3 en Japón, 1 en Corea y el estudio pivotal multinacional Fase III.

El estudio pivotal Fase III incluyó a pacientes de 129 centros de América, Japón, Europa y otros países. El objetivo principal fue evaluar la eficacia a largo plazo de Tolvaptan en pacientes con PQRAD, a partir de la tasa de cambio (%) del volumen renal total (VRT) de los pacientes tratados con Tolvaptan frente a los tratados con placebo. En este estudio, un total de 1.445 pacientes adultos (entre 18-50 años), con signos de PQRAD precoz y de progresión rápida (que cumplían los criterios modificados de Ravine, con VRT ≥750 ml, *clearance* de creatinina estimado ≥60 ml/min) fueron distribuidos aleatoriamente, en una proporción 2:1, a tratamiento con Tolvaptan o placebo. Los pacientes recibieron tratamiento durante un máximo de 3 años. Los grupos de tratamiento con Tolvaptan (n= 961) y placebo (n= 484) estaban equilibrados en cuanto a sexo y edad, con una edad promedio de 39 años. Los criterios de inclusión permitían la identificación de pacientes que presentaban al inicio signos de progresión temprana de la enfermedad.

Al inicio, los pacientes presentaban una media de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) de 82 ml/min/1,73 m² (NC-EPI), y un 79% de ellos presentaban hipertensión y VRT medio de 1.692 ml (ajustado

para altura de 972 ml/m). Aproximadamente el 35% de los pacientes presentaban ERC en estadio 1, 48% ERC en estadio 2 y 17% ERC en estadio 3 (TFGe_{NC-EPI}). Si bien estos criterios resultaron útiles para ampliar la población del estudio con pacientes progresores rápidos, los análisis por subgrupos basados en criterios de estratificación (edad, VRT, TFG, albuminuria, hipertensión) indicaron que la presencia de tales factores de riesgo a edades más bajas constituye un factor predictivo de progresión rápida de la enfermedad.

Los resultados de la variable principal, la tasa de cambio del VRT en los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con Tolvaptan (normalizados como porcentaje) respecto a la tasa de cambio en los pacientes asignados aleatoriamente al placebo, fueron muy significativos desde el punto de vista estadístico. La tasa de aumento del VRT a lo largo de un período de 3 años fue significativamente menor en los pacientes tratados con Tolvaptan que en los tratados con placebo: 2,80% anual frente 5,51% anual respectivamente (media geométrica 0,974; IC 95%: 0,969-0,980; $p < 0,0001$).

Las variables secundarias previamente especificadas se evaluaron de manera secuencial. La principal variable secundaria compuesta (progresión de la PQRAD) fue el tiempo hasta la manifestación de múltiples acontecimientos de progresión clínica de:

- 1) Empeoramiento de la función renal (definido como reducción persistente [reproducida durante un mínimo de 2 semanas] del 25% en la creatinina sérica recíproca durante el tratamiento [desde el fin del ajuste hasta la última visita durante el tratamiento])
- 2) Dolor renal médicamente significativo (definido como dolor que requiere la prescripción de baja laboral, administración de analgésicos, narcóticos y antinociceptivos, intervenciones radiológicas o quirúrgicas)
- 3) Empeoramiento de la hipertensión
- 4) Empeoramiento de la albuminuria

La tasa relativa de acontecimientos relacionados con la PQRAD disminuyó en un 13,5% en los pacientes tratados con Tolvaptan (cociente de riesgos instantáneos, 0,87; IC 95%: 0,78-0,97); $p = 0,0095$).

El resultado de la principal variable secundaria compuesta se atribuye principalmente a los efectos sobre el empeoramiento de la función renal y al dolor renal médicamente significativo. Los acontecimientos relacionados con la función renal fueron un 61,4% menos probables con Tolvaptan en comparación con placebo (cociente de riesgos instantáneos, 0,39; IC 95%: 0,26-0,57; p nominal $< 0,0001$), mientras que los acontecimientos de dolor renal fueron un 35,8% menos probables en los pacientes tratados con Tolvaptan (cociente de riesgos instantáneos, 0,64; IC 95%: 0,47-0,89; p nominal = 0,007). En contraste, no se observó ningún efecto de Tolvaptan sobre la progresión de la hipertensión o la albuminuria.

En un estudio abierto de prolongación en 871 pacientes que habían completado el estudio pivotal Fase III en 106 centros de 13 países, se evaluaron los efectos de Tolvaptan en la seguridad, el VRT y la TFGe de los pacientes que recibían un tratamiento activo durante 5 años (tratamiento precoz) en comparación con los tratados con placebo durante 3 años y, a continuación, con un tratamiento activo de 2 años de duración (tratamiento aplazado).

En la variable principal del VRT no se observó una diferencia en el cambio (-1,7%) durante los 5 años de tratamiento entre los pacientes que recibieron un tratamiento precoz y los que recibieron un tratamiento aplazado en el umbral preestablecido de significación estadística ($p = 0,3580$). Se disminuyó la trayectoria de aumento del VRT de ambos grupos, en comparación con el placebo, durante los primeros 3 años, indicando que el beneficio fue similar en los pacientes tratados con Tolvaptan de forma precoz como retardada.

Una variable secundaria para analizar la persistencia de los efectos positivos sobre la función renal indicó que la TFGe observada al término del estudio pivotal Fase III (3,01 a 3,34 ml/min/1,73 m² en las visitas de seguimiento 1 y 2) podría conservarse durante la fase de tratamiento en abierto. Dicha diferencia persistió en el análisis MMRM predefinido (3,15 ml/min/1,73 m², IC 95%: 1,462-4,836, $p = 0,0003$) y en los análisis de sensibilidad en los que se extrapolaron los datos relativos al TFGe inicial (2,64 ml/min/1,73 m², IC 95%: 0,672-4,603, $p = 0,0086$). De estos datos se evidencia que Tolvaptan es capaz de ralentizar la tasa de deterioro de la función renal y que dichos beneficios persisten a lo largo del tratamiento.

Actualmente no se dispone de datos a largo plazo que indiquen si el tratamiento prolongado con Tolvaptan sigue ralentizando la tasa de deterioro de la función renal y si afecta a los desenlaces clínicos de la PQRAD, incluyendo la demora de la manifestación de la enfermedad renal terminal.

El genotipado de los genes PKD1 y PKD2 se llevó a cabo en la mayoría de pacientes que se incorporaron al estudio abierto de prolongación, si bien no se conocen aún los resultados.

Tras un período adicional de 2 años de tratamiento con Tolvaptan, dando lugar a un total de 5 años de tratamiento, no se detectaron nuevas señales de alerta sobre problemas de seguridad.

Un estudio Fase III, multicéntrico, internacional, con retirada aleatorizada, controlado con placebo, con enmascaramiento doble comparó la eficacia y seguridad de Tolvaptan (45 a 120 mg/día) en comparación con placebo en pacientes capaces de tolerar Tolvaptan durante un período de ajuste y de adaptación de cinco semanas con Tolvaptan. En el estudio se utilizó un diseño de retirada aleatorizada para enriquecerlo en cuanto a los pacientes capaces de tolerar Tolvaptan durante un período de prealeatorización con enmascaramiento simple de 5 semanas que consistió en un período de ajuste de dosis de 2 semanas y un período de preinclusión de 3 semanas. El diseño se utilizó para minimizar el impacto de la interrupción temprana y la falta de datos en los criterios de valoración final del estudio.

Un total de 1.370 pacientes (rango de edad 18-65) con ERC con una TFGe entre 25 y 65 ml/min/1,73 m² si tenían menos de 56 años; o TFGe entre 25 y 44 ml/min/1,73 m² más una disminución de la TFGe >2,0 ml/min/1,73 m²/año si tenían entre 56 y 65 años, fueron asignados al azar a recibir Tolvaptan (n =683) o placebo (n =687) y fueron tratados durante un período de 12 meses.

Para los pacientes asignados al azar, al momento basal, la TFGe fue 41 ml/min/1,73 m² (fórmula de epidemiología de ERC) y el VRT histórico promedio, disponible en 318 (23%) de los pacientes, fue 2.026 ml. Aproximadamente un 5%, un 75% y un 20% tenían una TFGe ≥60 ml/min/1,73 m² (ERC estadio 2), o entre 30 y 60 ml/min/1,73 m² (ERC estadio 3) o entre 15 y 30 ml/min/1,73 m² (ERC estadio 4), respectivamente. La ERC en estadio 3 se puede subdividir más allá en el estadio 3a 30%, (TFGe 45 ml/min/1,73 m² hasta <60 ml/min/1,73 m²) y el estadio 3b 45%, (TFGe entre 30 y 45 ml/min/1,73 m²).

La variable principal del estudio fue el cambio en la tasa de TFGe desde los niveles iniciales previos al tratamiento hasta la evaluación posterior al tratamiento. La reducción de la TFGe fue significativamente menor en pacientes tratados con Tolvaptan, que en los tratados con placebo ($p < 0,0001$). La diferencia de tratamiento en cuanto al cambio de la TFGe observada en este estudio es de 1,27 ml/min/1,73 m², que representa una reducción del 35% en la media LS de cambio en la TFGe de -2,34 ml/min/1,73 m² en el grupo de Tolvaptan en relación a -3,61 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo, observado en el transcurso de un año. La variable secundaria clave fue una comparación de la eficacia del tratamiento con Tolvaptan frente a placebo en cuanto a la reducción de la disminución de la pendiente anualizada de la TFGe en todos los puntos temporales medidos en el estudio. Estos datos también mostraron un beneficio significativo con Tolvaptan frente a placebo ($p < 0,0001$).

El análisis por subgrupos de las variables principal y secundarias por estadio de ERC encontró efectos de tratamiento similares y sistemáticos en relación con placebo para pacientes en los estadios 2, 3a, 3b y 4 al inicio.

Un análisis de subgrupos preespecificados sugirió que Tolvaptan tuvo menos efecto en pacientes >55 años, un pequeño subgrupo con una tasa notablemente más baja de disminución de la TFGe.

FARMACOCINÉTICA

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

Absorción

Tras la administración oral, Tolvaptan se absorbe rápidamente, observándose el pico de las concentraciones plasmáticas aproximadamente 2 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta de Tolvaptan es de aproximadamente 56%. La coadministración de Tolvaptan junto con alimentos de alto contenido graso aumentó las concentraciones máximas de Tolvaptan hasta incluso duplicarlas, y 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 ≥ 300 mg, las concentraciones plasmáticas máximas parecen estabilizarse, posiblemente debido a la saturación de la absorción. Tolvaptan se fija de manera reversible (98%) a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Tolvaptan es ampliamente metabolizado en el hígado, prácticamente en exclusiva por el CYP3A. Tolvaptan es un sustrato débil del CYP3A y no parece tener actividad inhibitoria. Los estudios *in vitro* indicaron que Tolvaptan no tiene ninguna actividad inhibitoria del CYP3A. Se han identificado 14 metabolitos en plasma, orina y heces; todos excepto uno de ellos también fueron metabolizados por el CYP3A. El metabolito ácido oxobutírico es el único presente con una concentración $>10\%$ de la radioactividad plasmática total; todos los demás metabolitos están presentes a concentraciones más bajas que Tolvaptan. La contribución de los metabolitos es insignificante al efecto farmacológico de Tolvaptan; todos los metabolitos presentan una actividad antagonista entre nula y débil respecto a los receptores V_2 humanos, en comparación con Tolvaptan. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 8 horas y se alcanza el estado estacionario de las concentraciones de Tolvaptan tras la primera dosis.

Eliminación

Menos del 1% del principio activo intacto se excreta inalterado en la orina. Los estudios con Tolvaptan marcado radioactivamente mostraron que se recuperó el 40% de la radioactividad en orina y el 59% en heces, mientras que Tolvaptan inalterado representó el 32% de la radioactividad.

Tolvaptán es únicamente un componente menor del plasma (3%).

Linealidad

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales**Edad**

El *clearance* de Tolvaptan no se ve afectado significativamente por la edad.

Insuficiencia hepática

Se ha investigado el efecto de la función hepática leve o moderadamente disminuida (clases A y B de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de Tolvaptan en 87 pacientes con enfermedades hepáticas de diversos orígenes. No se han observado cambios clínicamente significativos en el *clearance* con dosis entre 5 y 60 mg. Se dispone de información muy limitada en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

En un análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con edema hepático, el AUC de Tolvaptan en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh) fueron 3,1 y 2,3 veces superiores al de los sujetos sanos.

En pacientes con Hiponatremia de cualquier origen, el *clearance* de Tolvaptan se reduce a aproximadamente 2 ml/min/kg. La insuficiencia hepática moderada o severa o la insuficiencia cardíaca congestiva, disminuyen el *clearance* y aumentan el volumen de distribución de Tolvaptan, sin embargo, dichos cambios no son clínicamente relevantes. La exposición y respuesta a Tolvaptan en pacientes con *clearance* de creatinina (ClCr) que varía entre 79 y 10 ml/min y pacientes con función renal normal no son diferentes.

Insuficiencia renal

En un análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con PQRAD, las concentraciones de Tolvaptan 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 TFGe_{NC-EPI} de 72,2 a 9,79 (ml/min/1,73 m²) a una reducción del 32% en el *clearance* corporal total.

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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 **TOLKISTAN®** 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 **TOLKISTAN®** 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 **TOLKISTAN®** que pueden tomar líquido en caso de tener sed (ver **ADVERTENCIAS**).

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

Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

El tratamiento con **TOLKISTAN®** debe ser llevado a cabo por un médico con experiencia en el tratamiento de la PQRAD y con conocimiento de los riesgos del tratamiento con Tolvaptan, incluyendo la toxicidad hepática y los requisitos de monitoreo.

Posología

TOLKISTAN® se debe administrar dos veces al día, con un régimen de dosis dividida de 45 mg (3 comprimidos de **TOLKISTAN®** 15 mg) + 15 mg, 60 mg (2 comprimidos de **TOLKISTAN®** 30 mg) + 30 mg o 90 mg (3 comprimidos de **TOLKISTAN®** 30 mg) + 30 mg. La dosis matutina se debe 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, 90 o 120 mg.

Ajuste de dosis

La dosis inicial de **TOLKISTAN®** es de 60 mg al día con un régimen de dosis dividida de 45 mg (3 comprimidos de **TOLKISTAN®** 15 mg) al levantarse antes de desayunar + 15 mg 8 horas después. La dosis inicial se puede incrementar hasta un régimen de dosis dividida de 90 mg [60 mg (2 comprimidos de **TOLKISTAN®** 30 mg) + 30 mg] al día y, a partir de ahí, a un régimen de dosis dividida de 120 mg [90 mg (3 comprimidos de **TOLKISTAN®** 30 mg) + 30 mg] al día, si se tolera, con un intervalo de al menos una semana entre cada ajuste de dosis. La dosis se debe incrementar con precaución, para asegurar la ausencia de baja tolerancia a dosis altas como consecuencia de un incremento demasiado rápido. Luego, la dosis se podrá reducir dependiendo de la tolerabilidad.

Los pacientes deben mantener la dosis más alta de **TOLKISTAN®** que puedan tolerar.

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

Se recomienda realizar mediciones de la osmolalidad urinaria para monitorear si la inhibición de la vasopresina es adecuada. El monitoreo periódico 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 monitorear el riesgo de deshidratación asociada a los efectos acuareáticos de Tolvaptan en caso de que el paciente

ingiera una cantidad insuficiente de agua. No se ha evaluado adecuadamente la seguridad y la eficacia de Tolvaptan en pacientes con ERC en estadio 5. Por este motivo, se debe interrumpir el tratamiento con **TOLKISTAN®** 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 **ADVERTENCIAS**).

TOLKISTAN® 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 dosis en pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP3A

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

Dosis diaria dividida de TOLKISTAN®	Dosis reducida (una vez al día)
90 (3 comprimidos de TOLKISTAN® 30 mg) + 30 mg	30 mg (con reducción posterior a 15 mg si la dosis de 30 mg no se tolera bien)
60 (2 comprimidos de TOLKISTAN® 30 mg) + 30 mg	30 mg (con reducción posterior a 15 mg si la dosis de 30 mg no se tolera bien)
45 (3 comprimidos de TOLKISTAN® 15 mg) + 15 mg	15 mg

Ajuste de dosis en pacientes tratados con inhibidores moderados del CYP3A

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

Dosis diaria dividida de TOLKISTAN®	Dosis dividida reducida
90 (3 comprimidos de TOLKISTAN® 30 mg) + 30 mg	45 (3 comprimidos de TOLKISTAN® 15 mg) + 15 mg
60 (2 comprimidos de TOLKISTAN® 30 mg) + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 (3 comprimidos de TOLKISTAN® 15 mg) + 15 mg	15 mg + 15 mg

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

Posología en poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El aumento de la edad no afecta las concentraciones plasmáticas de Tolvaptan. Sin embargo, todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Tolvaptan en pacientes con PQRAD mayores de 50 años. **Pacientes con insuficiencia renal**

Tolvaptan está contraindicado en pacientes anúricos (ver **CONTRAINDICACIONES**). No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. No existen datos de ensayos clínicos en pacientes con clearance de creatinina <10 ml/min ni en aquellos sometidos a diálisis. No se recomienda el uso de Tolvaptan en pacientes con Cl_{Cr} <10 ml/min

El riesgo de insuficiencia hepática en pacientes con un deterioro severo de la función renal (TFGe <20) puede ser más elevado, estos pacientes deben ser controlados estrechamente para detectar una posible hepatotoxicidad. Los datos sobre pacientes con ERC en estadio 3 son más limitados que los de los pacientes en estadio 1 o 2.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, se deben evaluar detenidamente los riesgos y beneficios del tratamiento con **TOLKISTAN®**. Los pacientes deben ser tratados con cuidado y se les deben monitorear regularmente las enzimas hepáticas. Tolvaptan está contraindicado en pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de insuficiencia hepática previa al inicio del tratamiento, y que cumplan los requisitos para la interrupción permanente del tratamiento con Tolvaptan (ver **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES**). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Tolvaptan en niños y adolescentes. No se recomienda el uso de Tolvaptan en pacientes pediátricos.

Género y raza

No hay necesidad de ajustar la dosis.

Modo de administración

Vía oral.

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

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

Incapacidad del paciente para percibir o responder apropiadamente a la sed

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

Hipovolemia

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

Anuria

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

Concentración elevada de enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático

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 Tolvaptan (ver **ADVERTENCIAS**).

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 Tolvaptan a dosis tituladas a partir de 15 mg una vez al día, el 7% de los pacientes tratados con Tolvaptan con un sodio sérico <130 mEq/l, presentó un aumento de sodio sérico mayor a 8 mEq/l a las 8 horas aproximadamente, y el 2% presentó un aumento mayor a 12 mEq/l a las 24 horas. Aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con placebo y con sodio sérico <130 mEq/l, presentó un aumento mayor a 8 mEq/l a las 8 horas y ningún paciente presentó un aumento mayor a 12 mEq/l/24 horas. Se han reportado síndromes de desmielinización osmótica asociado al tratamiento con Tolvaptan (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los pacientes tratados con Tolvaptan deben ser monitoreados para evaluar las concentraciones séricas de sodio y el estado neurológico, especialmente durante el inicio y después de la titulación. Los pacientes con SIADH o concentraciones séricas de sodio muy bajas pueden tener mayor riesgo de presentar una corrección demasiado rápida del sodio sérico. En pacientes que reciben Tolvaptan y que presentan un aumento demasiado rápido del sodio sérico, se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento con Tolvaptan y considerar la administración de líquido hipotónico. La restricción de líquidos

durante las primeras 24 horas de tratamiento con Tolvaptan puede aumentar la probabilidad de una corrección demasiado rápida del sodio sérico la cual, en general, debe evitarse. La administración concomitante de diuréticos también aumenta el riesgo de una corrección demasiado rápida del sodio sérico, por lo que en dichos pacientes debe realizar un monitoreo estricto del sodio sérico.

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).

Se ha informado insuficiencia hepática aguda que requiere trasplante de hígado en la experiencia poscomercialización con Tolvaptan en la PQRAD.

En un estudio doble ciego y controlado con placebo en pacientes con PQRAD, se observó una elevación (>3 veces el límite superior normal [LSN]) de la ALT, en 4,4% (42/958) de los pacientes tratados con Tolvaptan y en 1,0% (5/484) de los que recibieron placebo. En el caso de la AST, la elevación fue >3 veces el LSN en el 3,1% (30/958) de los pacientes que recibieron Tolvaptan y en 0,8% (4/484) de los tratados con placebo. Dos (2/957, 0,2%) de estos pacientes tratados con Tolvaptan, así como un tercer paciente del estudio de extensión abierto, presentaron aumentos en las enzimas hepáticas (>3 veces el LSN) junto con elevaciones de la BT (>2 veces el LSN). El período de manifestación de la lesión hepatocelular (por elevaciones de la ALT >3 veces el LSN) se situó entre los 3 y 14 meses tras el inicio del tratamiento y dichos aumentos fueron reversibles, dado que los valores de la ALT volvieron a ser <3 veces el LSN en un plazo de 1 a 4 meses. Si bien estas elevaciones concomitantes fueron reversibles al retirar inmediatamente la administración de Tolvaptan, 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 deben cumplir todas las medidas de seguridad que se indican a continuación.

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

El uso de Tolvaptan está contraindicado en pacientes que presenten valores anormales de ALT, AST o BT antes del inicio del tratamiento y que cumplan los criterios para la interrupción permanente (ver más abajo) (ver **CONTRAINDICACIONES**). En el caso de valores iniciales anormales, por debajo de los límites para la interrupción permanente, sólo 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 mayor frecuencia. Se recomienda contar con el asesoramiento de un hepatólogo.

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

En caso de manifestarse, durante el inicio del tratamiento, signos o síntomas coherentes con una lesión hepática o con aumentos anormales clínicamente significativos de los valores de ALT o AST, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Tolvaptan y repetir los análisis, tan pronto como sea posible (idealmente en un plazo de 48-72 horas) para obtener 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 Tolvaptan.

La práctica clínica actual sugiere que se debe interrumpir el tratamiento con Tolvaptan 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 3 veces el LSN, se puede continuar el tratamiento con Tolvaptan con precaución, manteniendo una supervisión frecuente con las mismas dosis o bien a dosis más bajas, ya que en algunos pacientes, las concentraciones de transaminasas parecen estabilizarse durante el tratamiento continuo.

Disponibilidad de agua

Tolvaptan puede causar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua como sed, poliuria, nicturia y polaquiuria. Por lo tanto, los pacientes deben tener agua disponible (u 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 abundante 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 e hipovolemia

El tratamiento con Tolvaptan causa acuarexis profusa, que normalmente se compensa parcialmente con la ingesta de líquidos. La deshidratación y la hipovolemia pueden ocurrir, especialmente en pacientes con depleción de volumen que reciben diuréticos o con restricción de líquidos. Se debe monitorear la volemia en los pacientes tratados con Tolvaptan dado que este tratamiento puede causar deshidratación grave, lo cual constituye un factor de riesgo de disfunción renal. En estudios de dosis múltiples, controlados con placebo, en los que se trataron 607 pacientes con hiponatremia con Tolvaptan, la incidencia de deshidratación fue 3,3% para Tolvaptan y 1,5% para pacientes tratados con placebo. En pacientes en tratamiento con Tolvaptan que presentan signos o síntomas médicamente significativos de hipovolemia, se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento con Tolvaptan y proporcionar soporte médico con control de los signos vitales, balance hídrico y electrolitos. La restricción de líquidos durante el tratamiento con Tolvaptan puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipovolemia. Los pacientes en tratamiento con Tolvaptan deben continuar la ingestión de líquido en caso de tener sed.

En caso de que se manifieste deshidratación, se deben indicar las acciones adecuadas, incluyendo la interrupción del tratamiento o reducción de la dosis de Tolvaptan 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

Se debe garantizar la excreción de orina. Los pacientes con una obstrucción parcial del flujo urinario, como p. ej. los pacientes con hipertrofia de próstata o alteración de la micción presentan mayor riesgo de desarrollar retención aguda de orina.

Equilibrio hídrico y electrolítico

El equilibrio hídrico y electrolítico debe ser controlado en todos los pacientes. La administración de Tolvaptan induce acuarexis profusa y puede causar deshidratación, además de aumentar la concentración sérica de sodio, por lo que está contraindicada en pacientes con hipernatremia (ver **CONTRAINDICACIONES**). 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 Tolvaptan para poder detectar una posible deshidratación.

Durante el tratamiento a largo plazo se tienen que monitorear los electrolitos al menos cada 3 meses.

Anormalidades en la concentración sérica de sodio

Se debe corregir cualquier anomalía relativa al sodio (hiponatremia o hipernatremia) antes de iniciar el tratamiento con Tolvaptan.

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 Tolvaptan. Este tipo de reacción se manifestó tras la primera administración de Tolvaptan. Se debe vigilar a los pacientes de manera cuidadosa

durante el tratamiento. Los pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas a benzazepina o sus derivados (p.ej. benazepril, conivaptan, mesilato de fenoldopam o mirtazapina) pueden tener riesgo de reacción de hipersensibilidad a Tolvaptan (ver **CONTRAINDICACIONES**).

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

Excipientes

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

Diabetes Mellitus

Los pacientes diabéticos con una concentración elevada de glucosa en sangre (p. ej. >300 mg/dl) pueden presentar pseudohiponatremia. Se debe descartar esta afección antes del inicio y durante el tratamiento con Tolvaptan.

Tolvaptan puede causar hiperglucemia. Por ello, se debe tratar con precaución a los pacientes diabéticos en tratamiento con Tolvaptan. Esto se aplica en particular a los pacientes con diabetes tipo II no adecuadamente controlada.

Aumento de la concentración de ácido úrico

La disminución del *clearance* de ácido úrico por el riñón es un efecto conocido de Tolvaptan. En un estudio doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con PQRAD, se observaron valores elevados de ácido úrico de importancia clínica (>10 mg/dl) en 6,2% de los pacientes tratados con Tolvaptan en comparación con 1,7% de los que recibieron placebo. Se notificó gota como reacción adversa con más frecuencia en los pacientes tratados con Tolvaptan (28/961, 2,9%) que en los que recibieron el placebo (7/483, 1,4%).

Además, en el estudio se observó un mayor uso de alopurinol y otros medicamentos utilizados en el tratamiento de 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 Tolvaptan sobre la osmolalidad urinaria y pueden ser clínicamente relevantes.

Sin embargo, en el estudio, los acontecimientos de aumento de la concentración de ácido úrico y/o gota no fueron graves ni causaron interrupción del tratamiento. Se deben medir las concentraciones de ácido úrico antes del inicio y durante el tratamiento con Tolvaptan, en función de los síntomas.

Efecto de Tolvaptan sobre la tasa de filtración glomerular (TFG)

Se ha observado una reducción reversible de la TFG en los estudios sobre PQRAD al inicio del tratamiento con Tolvaptan.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Efecto de otros medicamentos sobre Tolvaptan

Inhibidores del CYP3A

Tolvaptan es metabolizado principalmente por CYP3A. Ketoconazol es un inhibidor potente de CYP3A y también un inhibidor de P-gp. La administración concomitante de Tolvaptan y ketoconazol dio como resultado un aumento del 440 % en el AUC y del 248% en la $C_{m\acute{a}x}$ de Tolvaptan. Se espera que la coadministración diaria de Tolvaptan con 400 mg de ketoconazol o con otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, telitromicina, saquinavir, nelfinavir, ritonavir y nefazodona) en la dosis más alta, cause un aumento aún mayor de los niveles de Tolvaptan.

El uso concomitante de medicamentos inhibidores moderados del CYP3A (p. ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo) aumenta la exposición a Tolvaptan. La administración concomitante de Tolvaptan y fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A, resultó en un aumento de entre 200% y 80% en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de Tolvaptan, respectivamente.

La coadministración de Tolvaptan con jugo de pomelo, un inhibidor del CYP3A4 entre moderado y potente, duplicó la concentración plasmática de Tolvaptan.

Se recomienda reducir la dosis de Tolvaptan 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 de CYP3A

El uso concomitante de Tolvaptan con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, que también es un inductor de P-gp) disminuirá la exposición al Tolvaptan así como su eficacia. La administración conjunta de rifampicina y Tolvaptan reduce la exposición a Tolvaptan en un 85%. Por lo tanto, los efectos clínicos esperados de Tolvaptan en presencia de rifampicina u otros inductores de CYP3A (por ejemplo, rifabutina, rifapentina, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan) pueden no observarse a las dosis habituales de Tolvaptan. Por consiguiente, se debe evitar administrar de forma concomitante Tolvaptan con inductores potentes del CYP3A.

Administración concomitante con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio

No se dispone de experiencia de estudios clínicos controlados sobre el uso concomitante de Tolvaptan con solución hipertónica de cloruro de sodio, formulaciones orales de sodio y medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio. Los medicamentos con un alto contenido de sodio como los analgésicos efervescentes y ciertos tratamientos para la dispepsia, también pueden aumentar la concentración sérica de sodio. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Tolvaptan 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 Tolvaptan en combinación con diuréticos para el tratamiento de pacientes con PQRAD no ha sido ampliamente estudiado; si bien no parece existir un efecto sinérgico o aditivo en el uso concomitante de Tolvaptan con diuréticos del asa o tiazídicos, cada clase de medicamento tiene potencial de causar deshidratación grave, lo cual constituye un factor de riesgo de disfunción renal. En caso de observar deshidratación o disfunción renal, se deben indicar las acciones adecuadas, incluyendo la interrupción del tratamiento o reducción de la dosis de Tolvaptan y/o diuréticos así como el aumento de la ingesta de líquidos y evaluar o tratar otras posibles causas de disfunción renal o deshidratación.

Efecto de Tolvaptan sobre otros medicamentos

Sustratos de transportador Los estudios *in vitro* indican que Tolvaptan es un sustrato y un inhibidor competitivo de la glucoproteína P (P-gp). Los estudios *in vitro* indican que Tolvaptan 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 $C_{m\acute{a}x}$ y 1,2 veces el AUC) en la administración concomitante con dosis diarias múltiples de 60 mg de Tolvaptan. Por consiguiente, los pacientes tratados con digoxina o con otros sustratos de la P-gp de margen terapéutico estrecho (p. ej., dabigatrán) deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por efectos en exceso durante el tratamiento con Tolvaptan. Las estatinas empleadas habitualmente en el ensayo pivotal Fase III de Tolvaptan (p. ej., rosuvastatina y pitavastatina) son sustratos de OATP1B1 o OATP1B3; sin embargo, no se observó ninguna diferencia en el perfil de AA durante el ensayo pivotal Fase III de Tolvaptan en pacientes con PQRAD. Si se administran los sustratos de OATP1B1 y de OATP1B3 (p. ej., estatinas como rosuvastatina y pitavastatina), sustratos de OAT3 (p. ej., metotrexate o ciprofloxacina), sustratos de BCRP (p. ej., sulfasalazina) o sustratos de OCT1 (p. ej., metformina) junto con Tolvaptan, los pacientes deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por los efectos excesivos de estos medicamentos.

Sustratos del CYP3A4 En sujetos sanos, Tolvaptan, un sustrato del CYP3A4 que lo inhibe débilmente, parece no alterar la farmacocinética de otros sustratos del CYP3A4 (por ejemplo warfarina, furosemida, hidroclorotiazida o amiodarona, o su metabolito activo, desetilamiodarona) a un nivel clínicamente significativo.

La administración concomitante de Tolvaptan con lovastatina, produce un aumento de 1,4 veces los niveles de lovastatina y de 1,3 veces los niveles de su metabolito activo (β -hidroxiácido de lovastatina). Si bien este

no es un cambio clínicamente relevante indica que Tolvaptan puede potencialmente aumentar la exposición a sustratos del CYP3A4.

Interacciones farmacodinámicas

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

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

Administración concomitante con análogos de la vasopresina

Además de su efecto acuareético renal, Tolvaptan es capaz de bloquear (efecto antagonista) los receptores V_2 de la vasopresina vascular que participan en la liberación de factores de coagulación (por ejemplo, los factores de Von Willebrand) de las células endoteliales. Por consiguiente, Tolvaptan puede interferir con la actividad agonista de V_2 (por ejemplo la desmopresina dDAVP), cuyos efectos se pueden atenuar en pacientes que, además de tomar Tolvaptan, usen estos agonistas para prevenir o controlar hemorragias. En un paciente masculino con enfermedad leve de Von Willebrand (vW), la infusión intravenosa de dDAVP 2 horas después de la administración oral de Tolvaptan, no produjo los aumentos esperados en el factor antigénico vW o actividad del factor VIII. No se recomienda la coadministración de Tolvaptan con un agonista del receptor V_2 .

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

En los estudios en pacientes con PQRAD no se midió de forma rutinaria la tensión arterial en bipedestación, por lo que no se puede excluir el riesgo de hipotensión ortostática/postural debido a la interacción farmacodinámica con Tolvaptan.

Hiperkalemia o medicamentos que aumentan el potasio sérico

El tratamiento con Tolvaptan se asocia con una reducción aguda del volumen de líquido extracelular que podría dar como resultado un aumento del potasio sérico. Los niveles séricos de potasio deben ser monitoreados luego del inicio del tratamiento con Tolvaptan en pacientes con potasio sérico $>5\text{mEq/l}$, así como en pacientes tratados con medicamentos que se sabe que aumentan los niveles séricos de potasio.

Tabaquismo y alcohol

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

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

No es necesario ajustar la dosis en función de la función renal. No existen datos de ensayos clínicos en pacientes con $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 10 \text{ ml/min}$ ni en aquellos sometidos a diálisis. Por lo que, dado que ante una función renal muy baja, es probable que se pierdan los efectos de Tolvaptan sobre los niveles séricos de sodio, no se recomienda el uso de Tolvaptan en pacientes con $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 10 \text{ ml/min}$. El riesgo de daño hepático en pacientes con función renal gravemente deteriorada ($\text{TFGe} < 20$) puede ser mayor; estos pacientes deben ser supervisados estrechamente para detectar posible hepatotoxicidad. Los datos sobre pacientes con ERC en estadio 3 son más limitados que los de pacientes en estadio 1 o 2. Tolvaptan está contraindicado en pacientes anúricos (ver **CONTRAINDICACIONES y FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia hepática

Se deben evaluar detenidamente los riesgos y beneficios del tratamiento con Tolvaptán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser tratados con cuidado y se deben monitorear regularmente las enzimas hepáticas. Tolvaptan está contraindicado en pacientes con valores elevados de

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 Tolvaptan (ver **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS**). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh).

Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva

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

Pacientes de edad avanzada

Del número total de pacientes hiponatémicos tratados con Tolvaptan en los estudios clínicos, 42% tenían 65 años o más, mientras que el 19% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias en seguridad o eficacia de estos pacientes respecto a pacientes de menor edad, pero, no obstante, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. El aumento de la edad no afecta las concentraciones plasmáticas de Tolvaptan, por lo que no es necesario ajuste de dosis. Sin embargo, la seguridad y eficacia de Tolvaptan todavía no ha sido establecida en pacientes >50 años con PQRAD.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tolvaptan en pacientes pediátricos no han sido establecidas. No se recomienda el uso de Tolvaptan en pacientes pediátricos.

Género

No hay necesidad de ajustar la dosis.

Raza

No hay necesidad de ajustar la dosis.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo (Categoría C)

No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de Tolvaptan en mujeres embarazadas. En estudios en animales, ocurrieron hendidura del paladar, braquimelia, microftalmia, malformaciones esqueléticas, disminución del peso fetal, retraso en la osificación fetal y muerte embriofetal (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Las mujeres potencialmente fértiles deben usar métodos anticonceptivos adecuados mientras estén en tratamiento con Tolvaptan. No se debe utilizar Tolvaptan durante el embarazo (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Lactancia

Se desconoce si Tolvaptan se excreta en la leche humana. Tolvaptan se excreta en la leche de ratas que amamantan. Tolvaptan está contraindicado durante la lactancia (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Fertilidad

En estudios en animales se han observado efectos sobre la fertilidad (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

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

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

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

Dos estudios de fertilidad en ratas detectaron efectos sobre la generación parental (reducción en la ingesta alimentaria e incremento del peso, salivación), pero Tolvaptan no afectó al comportamiento reproductivo

de los machos ni a los fetos. En el caso de las hembras, se observaron ciclos menstruales anormales en ambos estudios.

Toxicología reproductiva y del desarrollo

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

La influencia de Tolvaptan sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria es pequeña. No obstante, al conducir vehículos y utilizar máquinas se tiene que tener en cuenta que, de manera ocasional, 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 Tolvaptan. La edad promedio de estos pacientes fue 62 años; 70% eran hombres y 82% caucásicos. Ciento ochenta y nueve (189) pacientes tratados con Tolvaptan 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 Tolvaptan en estudios clínicos abiertos o controlados con placebo. Aproximadamente 650 de estos pacientes tenían hiponatremia; de los cuales aproximadamente 219 fueron tratados con Tolvaptan durante 6 meses o más.

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

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

para aumentar el sodio sérico). Las reacciones adversas que provocaron muerte en estos estudios fueron el 6% en pacientes tratados con Tolvaptan y el 6% en pacientes tratados con placebo.

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

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

Los siguientes términos se incluyen en la **Tabla 2** y refieren a: ^apolidipsia, ^bdiabetes mellitus, ^cdisminución del apetito, ^daumento de la producción de orina, urgencia miccional, nicturia.

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

Sangrado gastrointestinal en pacientes con cirrosis

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

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada
Trastornos cardíacos	Trombo 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
Trastorno vascular	Trombosis venosa profunda

Experiencia poscomercialización

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

Tabla 4. Reacciones adversas durante el uso poscomercialización de Tolvaptan

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

La eliminación del exceso de agua libre corporal aumenta la osmolalidad y las concentraciones de sodio sérico. Todos los pacientes tratados con Tolvaptan, especialmente aquellos cuyos niveles séricos de sodio se normalizan, deben continuar siendo monitoreados para asegurar que el sodio sérico permanezca dentro de los límites normales. Si se observa hipernatremia, el tratamiento puede incluir una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento con Tolvaptan, combinado con la modificación de la ingesta o infusión de agua libre de sodio. Durante los estudios clínicos de pacientes con Hiponatremia, la hipernatremia se informó como una reacción adversa en el 0,7% de los pacientes tratados con Tolvaptan frente al 0,6% de los tratados con placebo; el análisis de los resultados de laboratorio demostró una incidencia de hipernatremia del 1,7% en pacientes tratados con Tolvaptan frente al 0,8% en 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 en 55%, 38%, 29% y 23% de los pacientes, respectivamente. Además, Tolvaptan se ha asociado a elevaciones idiosincrásicas de las concentraciones sanguíneas de ALT y AST, con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes de bilirrubina total.

La **Tabla 5** detalla la incidencia de reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos y/o la experiencia poscomercialización.

Las reacciones adversas se presentan conforme al sistema de clasificación de órganos y frecuencias. Las frecuencias se definen como: 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). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencias.

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante la experiencia posterior a la comercialización no puede ser determinada, ya que 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 tratamiento con Tolvaptan

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida*
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	Cefalea			

sistema nervioso	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 Tolvaptan aprobado para otras indicaciones

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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 Tolvaptan, 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 Tolvaptan para evitar que se presente deshidratación.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

La DL₅₀ de Tolvaptan oral en ratas y perros es >2000 mg/kg. No se observó mortalidad en ratas o perros, luego de la administración de dosis orales únicas de 2000 mg/kg (dosis máxima factible). Una dosis oral única de 2000 mg/kg fue letal en ratones, y los síntomas de toxicidad en los ratones afectados incluyeron: disminución de la actividad locomotora, marcha tambaleante, temblor e hipotermia.

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

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

El monitoreo del ECG debe comenzar inmediatamente y continuar hasta que los parámetros de ECG estén dentro de rangos normales. La diálisis puede no ser efectiva en la eliminación de Tolvaptan debido a su alta afinidad de unión por las proteínas plasmáticas humanas (>98%). La estrecha supervisión médica y el monitoreo deben continuar hasta la recuperación del paciente.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

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

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

PRESENTACIÓN

TOLKISTAN® 15 mg y 30 mg: Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 58905

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-18064022 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.02 14:59:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.02 14:59:23 -03:00

TOLKISTAN®
TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg
Comprimidos

Venta bajo receta
Industria Argentina

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

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

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

TOLKISTAN® contiene un principio activo llamado Tolvaptan.

TOLKISTAN® se utiliza para tratar la Hiponatremia. Es un medicamento utilizado para aumentar los niveles de sodio bajos en sangre, en adultos con insuficiencia cardíaca y ciertos desequilibrios hormonales. **TOLKISTAN®** ayuda a aumentar los niveles de sodio en su sangre al eliminar el exceso de agua corporal por la orina.

TOLKISTAN® se utiliza para tratar una enfermedad conocida como Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD). Esta enfermedad da lugar al desarrollo de quistes llenos de líquido en los riñones, causando presión sobre los tejidos circundantes y reduciendo la función renal, llegando incluso a la insuficiencia renal. **TOLKISTAN®** se utiliza para tratar la PQRAD en adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 1 a 4 con signos de progresión rápida de la enfermedad.

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

No se sabe si **TOLKISTAN®** es seguro en niños. No se ha estudiado Tolvaptan en niños y adolescentes (menores de 18 años) y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar TOLKISTAN®?

No tome TOLKISTAN®:

- Si es alérgico a Tolvaptan o a alguno de los demás componentes de este medicamento (*ver ítem 7*) o si es alérgico a benzazepina o sus derivados (p. ej. benazepril, conivaptan, mesilato de fenoldopam o mirtazapina).
- Si el nivel de sodio en su sangre debe aumentar inmediatamente.
- Si no puede beber líquidos o no puede sentir si tiene sed.
- Si está mareado, débil o sus riñones no funcionan normalmente porque que ha perdido mucha agua corporal.
- Si le informaron que tiene concentraciones elevadas de enzimas hepáticas en la sangre y que ello impide que reciba tratamiento con Tolvaptan.

- Si sufre un trastorno asociado a un volumen de sangre muy bajo (p. ej., deshidratación grave o hemorragia).
- Si tiene un trastorno que aumenta la cantidad de sodio en sangre.
- Si está embarazada (ver **Embarazo y lactancia**).
- Si está en período de lactancia (ver **Embarazo y lactancia**).
- Si está tomando ciertos medicamentos. Estos medicamentos pueden hacer los niveles de TOLKISTAN® en su sangre aumenten demasiado:
 - antibióticos, como claritromicina o telitromicina
 - antimicóticos, como ketoconazol o itraconazol
 - medicamentos para el VIH, como ritonavir, indinavir, nelfinavir, y saquinavir
 - antidepresivos, como clorhidrato de nefazodona
- Si no puede orinar, **TOLKISTAN®** no ayudará con su condición.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico su condición, incluso:

- Si tiene problemas renales y no puede orinar o si tiene hipertrofia prostática (aumento del tamaño de la próstata).
- Si tiene problemas hepáticos.
- Si no puede sentir sed.
- Si no puede beber agua suficiente o si tiene que limitar la ingesta de líquidos.
- Si presenta una concentración en sangre de sodio demasiado elevada o demasiado baja.
- Si es alérgico a Tolvaptan o algunos de sus componentes (ver **ítem 7**) o ha presentado en el pasado alguna reacción alérgica a benzazepina o derivados de esta (p.ej. benazepril, conivaptan, mesilato de fenoldopam o mirtazapina).
- Si tiene diabetes.
- Si tiene una concentración elevada de ácido úrico en sangre (que quizás le haya causado gota)
- Si está o planea quedar embarazada. No se sabe si **TOLKISTAN®** puede dañar al feto.
- Si está amamantando. No se sabe si **TOLKISTAN®** pasa a la leche materna. Su médico decidirá junto a usted si tomará **TOLKISTAN®** o amamantará. No debe hacer ambas cosas.
- Si está tomando desmopresina (dDAVP).

Hiponatremia

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

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

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

Puede tener mayor riesgo de SDO si:

- Tiene una enfermedad hepática
- Si presenta carencias de nutrientes y vitaminas (desnutrición)
- Tiene nivel muy bajo de sodio en la sangre

- Ha estado bebiendo grandes cantidades de alcohol durante un período prolongado (alcoholismo crónico)

Para disminuir su riesgo de SDO mientras toma **TOLKISTAN®**:

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

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

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

Durante el tratamiento con **TOLKISTAN®**, su médico le solicitará análisis de sangre mensuales para supervisar los cambios que puedan producirse en su función hepática.

Consumo suficiente de agua

TOLKISTAN® produce pérdida de agua porque aumenta la producción de orina. Esta pérdida de agua puede provocar efectos adversos como sequedad bucal y sed, e incluso efectos adversos más graves como problemas renales. Por lo tanto, es importante que tenga agua disponible y que pueda beber 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 presenta una enfermedad que reduzca la ingesta adecuada de líquidos o si tiene un mayor riesgo de deshidratación, p. ej. si presenta vómitos o diarrea. Debido al aumento de la producción de orina, también es importante tener siempre cerca un baño.

Uso de TOLKISTAN® con otros medicamentos

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

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

En particular, avise a su médico si está tomando:

- Medicamentos que contienen ketoconazol para las infecciones por hongos (fúngicas), antibióticos macrólidos como claritromicina, o diltiazem para tratar la hipertensión y el dolor en el pecho. Estos medicamentos podrían aumentar los efectos de **TOLKISTAN®**.

- Medicamentos que aumentan la concentración de sodio en la sangre o que contienen grandes cantidades de sal, como los comprimidos que se disuelven en agua y los que tratan la indigestión. Estos medicamentos podrían aumentar los efectos de **TOLKISTAN®**.
 - Digoxina (un medicamento utilizado para tratar la frecuencia cardíaca irregular y la insuficiencia cardíaca), dabigatrán (utilizado como anticoagulante de la sangre), lovastatina o rosuvastatina o pitavastatina (utilizados para disminuir la concentración de colesterol en la sangre), metotrexate (utilizado para tratar el cáncer y la artritis), ciprofloxacina (un antibiótico), sulfasalazina (utilizado para el tratamiento de la enfermedad de intestino irritable o la artritis reumatoide) o metformina (utilizado para el tratamiento de la diabetes). **TOLKISTAN®** podría aumentar el efecto de estos medicamentos.
 - Fenitoína o carbamacepina (medicamentos para tratar la epilepsia), rifampicina (para tratar la tuberculosis) o hipérico (o hierba de San Juan, un medicamento tradicional a base de plantas para aliviar el desánimo ligero y la ansiedad leve). Se recomienda no administrar de forma conjunta cualquiera de estos medicamentos con **TOLKISTAN®** porque pueden reducir los efectos de Tolvaptan.
 - Diuréticos (utilizados para aumentar la producción de orina). Cuando se toman al mismo tiempo que **TOLKISTAN®**, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de padecer efectos adversos debidos a la pérdida de agua.
 - Diuréticos u otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión. Cuando se toman al mismo tiempo que **TOLKISTAN®**, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de presentar descensos de tensión al ponerse de pie o al incorporarse.
 - Desmopresina (utilizada para aumentar los factores de coagulación de la sangre o para controlar la producción de orina o la incontinencia urinaria). **TOLKISTAN®** podría reducir el efecto de la desmopresina.
- Puede que no suponga un problema el tomar estos medicamentos al mismo tiempo que **TOLKISTAN®**. Su médico evaluará qué es lo más conveniente para usted.

Embarazo y lactancia

No tome este medicamento si está embarazada o en período de lactancia.

Se deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con **TOLKISTAN®**.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Algunas personas pueden sentirse mareadas, débiles o cansadas después de tomar **TOLKISTAN®**. Si presenta estos efectos, no conduzca vehículos ni utilice herramientas o máquinas.

TOLKISTAN® contiene lactosa

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

3. ¿Cómo tomar TOLKISTAN®?

Hiponatremia

- Tome **TOLKISTAN®** exactamente según las indicaciones de su médico.
- Tome **TOLKISTAN®** una vez al día.
- Puede tomar **TOLKISTAN®** con o sin alimentos.
- No tome jugo de pomelo durante el tratamiento con **TOLKISTAN®**. Esto podría hacer que los niveles de **TOLKISTAN®** en sangre aumenten demasiado.
- Ciertos medicamentos o enfermedades pueden impedir que tome líquido o hacer que pierda mucho fluido corporal (por ejemplo, vómitos o diarrea). Si presenta estos problemas, llame inmediatamente a su médico.

Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

- Solo los médicos especializados en el tratamiento de la PQRAD pueden prescribir **TOLKISTAN®**. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.
- La cantidad diaria de **TOLKISTAN®** se debe dividir en dos dosis, una más alta que la otra. Tome la dosis más alta por la mañana al levantarse, al menos 30 minutos antes del desayuno, mientras que la más baja debe tomarse 8 horas más tarde, con o sin alimentos.
- Normalmente, su tratamiento comenzará con una dosis de 45 mg por la mañana y 15 mg ocho horas más tarde. Su médico podrá aumentar gradualmente la dosis hasta determinar cuál es la mejor dosis para usted, su médico comprobará regularmente cómo tolera usted la dosis recetada. Siempre debe tomar la combinación de dosis más alta tolerable que le indique su médico.
- Trague los comprimidos sin masticar y acompañados de un vaso de agua.
- No tome jugo de pomelo durante el tratamiento con **TOLKISTAN®**.
- Si está tomando otros medicamentos que pueden aumentar los efectos de **TOLKISTAN®**, su médico le puede indicar dosis más bajas.

Si olvidó u omitió tomar una dosis de TOLKISTAN®

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

Si toma más TOLKISTAN® del que debe

Si toma más **TOLKISTAN®** del que debe, o si otra persona toma accidentalmente sus comprimidos, beba cantidades abundantes de agua y consulte a su médico o vaya a un hospital inmediatamente. Si toma la dosis más alta muy tarde puede que tenga que ir con más frecuencia al baño por la noche.

Si interrumpe el tratamiento con TOLKISTAN®

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

Si interrumpe el tratamiento con **TOLKISTAN®** de la PQRAD, los quistes renales pueden crecer igual de rápido como antes de empezar el tratamiento. Por lo tanto, solamente interrumpa el tratamiento con **TOLKISTAN®** si presenta efectos adversos que requieran una atención médica de urgencia o si se lo indica su médico.

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

Efectos adversos notificados en el tratamiento de Hiponatremia

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

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

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

Los efectos secundarios más comunes de **TOLKISTAN®** son:

- Sed
- Sequedad bucal
- Debilidad
- Constipación
- Aumento en la frecuencia o en la cantidad de orina eliminada
- Aumento de los niveles de azúcar en sangre

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

Efectos adversos notificados en el tratamiento de Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

Efectos adversos graves:

Si presenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, es posible que necesite recibir atención médica urgente. Deje de tomar **TOLKISTAN®** y contacte de inmediato a su médico o acuda urgentemente al hospital más próximo si:

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

TOLKISTAN® 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 (piel u ojos de color amarillo), 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
- Mareos
- 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
- Constipación
- Ardor de estómago
- Anormalidades en las pruebas de función hepática
- 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 en la sangre

Frecuencia desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Reacciones alérgicas
- Insuficiencia hepática aguda

Comunicación de efectos adversos

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

5. Sobredosificación con TOLKISTAN®

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

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

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

El monitoreo del ECG debe comenzar inmediatamente y continuar hasta que los parámetros de ECG estén dentro de rangos normales. La diálisis puede no ser efectiva en la eliminación de Tolvaptan debido a su alta afinidad de unión por las proteínas plasmáticas humanas (>98%). La estrecha supervisión médica y el monitoreo deben continuar hasta la recuperación del paciente.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

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

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

6. Conservación de TOLKISTAN®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

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

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

7. Información adicional de TOLKISTAN®

Composición de TOLKISTAN®

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

Presentación de TOLKISTAN®

TOLKISTAN® 15 mg y 30 mg: Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofv@tuteur.com.ar o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234



TOLKISTAN®/TOLVAPTAN 15 mg y 30 mg – Comprimidos

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

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

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

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 58905

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-18064022 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.02 14:58:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.02 14:58:04 -03:00