

Tolvaptán

Información de seguridad dirigida a profesionales sanitarios

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Noviembre 2021

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
01 ¿Cuál es la finalidad de esta guía? →	3
02 Información de seguridad importante sobre tolvaptán →	3
Toxicidad hepática idiosincrática	
Pérdida de agua y riesgo de deshidratación	
Información relacionada con embarazo y lactancia	
03 Notificación de sospechas de reacciones adversas →	6
04 ¿Qué otros documentos están disponibles para ayudar a usar tolvaptán de forma segura? →	7
Lista de verificación para la prescripción	
Folleto de información para el paciente	
Tarjeta de información para el paciente	
05 Información adicional →	8

01

¿Cuál es la finalidad de esta guía?

Esta guía tiene como objetivo informar a los profesionales sanitarios acerca de:

- Los efectos adversos más importantes asociados al tratamiento con tolvaptán, en particular el riesgo potencial de hepatotoxicidad idiosincrásica y el riesgo de deshidratación), así como el modo de gestionar estos riesgos.
- La importancia de prevenir embarazos antes y durante el tratamiento.

Para una información más detallada, antes de prescribir o dispensar tolvaptán se recomienda leer con atención la ficha técnica (FT) del medicamento, ya que contiene toda la información importante que necesita saber respecto a tolvaptán.

02

Información de seguridad importante sobre tolvaptán

Toxicidad hepática idiosincrásica

Este medicamento se ha asociado a elevaciones idiosincrásicas de las concentraciones séricas de alanina transaminasa (ALT) y de aspartato transaminasa (AST), con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes de la bilirrubina total (BT).

Durante la fase de poscomercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda que precisaron de trasplante de hígado con el uso de tolvaptán en la PQRAD.

En un estudio doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron pacientes con PQRAD, se observó una elevación (>3 veces el límite superior normal [LSN]) de la ALT, en el 4,4% (42/958) de los pacientes tratados con tolvaptán y en el 1,0% (5/484) de los pacientes que recibieron placebo. En el caso de la AST, la elevación fue mayor de 3 veces el LSN en el 3,1% (30/958) de los pacientes que recibieron tolvaptán y en el 0,8% (4/484) de los pacientes tratados con placebo. Dos (2/957, 0,2%) de estos pacientes tratados con tolvaptán, así como un tercer paciente del estudio de extensión abierto, presentaron aumentos en las enzimas hepáticas (>3 del LSN) junto con elevaciones de la BT (>2 del LSN). El periodo de manifestación de la lesión hepatocelular (por elevaciones de la ALT >3 del LSN) se situó entre los 3 y 14 meses tras el comienzo del tratamiento y dichos aumentos fueron reversibles, dado que los valores de la ALT volvieron a ser <3 del LSN, en un plazo de 1 a 4 meses.

Si bien estas elevaciones concomitantes fueron reversibles al retirar inmediatamente la administración de tolvaptán, representan un potencial de daño hepático importante. Cambios similares con otros medicamentos se han asociado a posibles daños hepáticos irreversibles y potencialmente mortales.

Con el fin de reducir el riesgo de que se produzcan daños hepáticos significativos y/o irreversibles, deberán realizarse determinaciones séricas de transaminasas y bilirrubina:

- **Antes de iniciar el tratamiento.**
- **Mensualmente, durante los primeros 18 meses de tratamiento.**
- **Trimestralmente, a partir de los 18 meses de tratamiento.**

Antes del inicio del tratamiento:

El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes que presenten unas concentraciones anómalas de ALT, AST o BT antes del inicio del tratamiento y si estas concentraciones cumplen los criterios de abandono permanente.

En caso de presentarse unos valores iniciales anómalos por debajo de los límites para el abandono permanente, solo podrá iniciarse el tratamiento si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales y se deberán seguir realizando pruebas funcionales hepáticas con una mayor frecuencia. Se recomienda contar con el asesoramiento de un hepatólogo.

Durante los primeros 18 meses de tratamiento:

Durante los primeros 18 meses de tratamiento, solo se podrá tratar con tolvaptán a aquellos pacientes que presenten una función hepática que, a criterio del médico, permita continuar con el tratamiento.

En caso de manifestarse durante el tratamiento signos o síntomas coherentes con una lesión hepática o con aumentos anómalos clínicamente significativos en los valores de ALT o AST, debe interrumpirse inmediatamente la administración de tolvaptán y repetir las pruebas, lo que incluye la obtención, tan pronto como sea posible (idealmente en un plazo de 48-72 horas), de los valores de ALT, AST, BT y fosfatasa alcalina (FA). Las pruebas pueden continuar realizándose con una mayor frecuencia hasta que se resuelvan o estabilicen los síntomas/signos/anomalías de laboratorio, momento en el cual podrá reiniciarse el tratamiento con tolvaptán.

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se confirme el mantenimiento o aumento de las concentraciones de transaminasas, y abandonarse definitivamente en caso de producirse aumentos significativos y/o síntomas clínicos de daño hepático. Las directrices recomendadas para el abandono permanente incluyen:

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 cociente internacional normalizado (INR) > 1,5

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

Si los valores de ALT y AST se mantienen por debajo de tres veces el LSN, se puede continuar el tratamiento con tolvaptán 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.

Se ha elaborado una lista de verificación de la prescripción destinada a ayudar a los profesionales sanitarios a decidir si continuar con el tratamiento en los pacientes que presenten signos y síntomas de daño hepático, y concentraciones elevadas de enzimas hepáticas.

Los pacientes deben ser informados de los análisis sanguíneos rutinarios que serán necesarios para gestionar el riesgo de daño hepático durante el tratamiento con tolvaptán. También se les debe instruir acerca de los síntomas indicativos de daño hepático como: fatiga, anorexia, náuseas, molestias en hipocondrio derecho, vómitos, fiebre, erupción cutánea, prurito, ictericia o coluria. Se indicará a los pacientes que notifiquen estos efectos adversos inmediatamente en caso de producirse.

Pérdida de agua y riesgo de deshidratación

Este medicamento puede causar efectos no deseados en relación con la pérdida de agua como: sed, poliuria, nicturia y polaquiuria. Con el fin de evitar sufrir una sed excesiva o deshidratación, debe indicarse a los pacientes que beban agua en abundancia u otros líquidos al primer signo de sed. Además, se les recomendará que beban 1-2 vasos de líquido antes de acostarse, con independencia de la sed que tengan, y tras cada micción nocturna.

NOTA: tolvaptán no se debe tomar con zumo de pomelo.

Se debe asegurar que los pacientes sean conscientes de las enfermedades que pueden afectar a la ingesta adecuada de líquidos o las condiciones que pueden aumentar el riesgo de pérdida de agua, como por ejemplo, si presenta vómitos o diarrea. Se debe indicar a los pacientes que se comuniquen con usted en caso de que hayan experimentado tales afecciones o tengan signos o síntomas de deshidratación.

Información relacionada con embarazo y lactancia

Tolvaptán está contraindicado durante la concepción y el embarazo, dado que puede causar anomalías en el desarrollo fetal. También está contraindicado durante la lactancia. Por ello, debe informar a las pacientes que no deberán quedarse embarazadas mientras estén tomando tolvaptán, ni durante los 30 días siguientes a haber discontinuado el tratamiento. Asimismo, aquellas mujeres que estén planificando quedarse embarazadas, no deberán iniciar tratamiento con este medicamento.

Se deberá informar a las mujeres en edad fértil, de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces y fiables:

- Durante al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento.
- Durante todo el tiempo que dure el tratamiento (incluso durante los periodos de interrupción de la dosis).
- Durante, como mínimo, 4 semanas después de finalizar el tratamiento.

Es importante que le informe a las pacientes, sobre la necesidad de que acudan a su médico inmediatamente en caso de que se queden o que tengan sospecha de que están embarazadas, en cualquier momento durante este tratamiento y durante los 30 días siguientes a la discontinuación del mismo. Es importante que también les comente que aquellas mujeres en tratamiento con tolvaptán no deberán dar leche materna a sus hijos/as.

03

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

04

¿Qué otros documentos están disponibles para ayudar a usar tolvaptán de forma segura?

Además de esta guía, están disponibles:

- Para profesionales sanitarios: una lista de verificación para la prescripción.
- Para pacientes: un folleto y una tarjeta de información.

Listado de verificación para la prescripción:

La lista de verificación para la prescripción está diseñada para evaluar la idoneidad de los pacientes que han sido identificados como candidatos para recibir tratamiento con tolvaptán. La lista de verificación puede utilizarse al inicio del tratamiento y de forma regular, de ahí en adelante como ayuda para usar tolvaptán de forma segura. Al inicio, la lista de verificación ayuda a comprobar las contraindicaciones y las precauciones, detalladas en la FT, para realizar una prescripción adecuada. Recuerda a los profesionales sanitarios que deben formar al paciente respecto al uso seguro del medicamento. En el caso de pacientes que ya han iniciado el tratamiento, la lista de verificación ayudará a los profesionales sanitarios a realizar comprobaciones fundamentales para supervisar el estado del paciente, y además, ofrece un algoritmo para decidir si seguir con la misma dosis o bien cambiar a otras dosis dependiendo de la tolerabilidad al tratamiento.

Folleto de información para el paciente:

El folleto de información para el paciente contiene un resumen de los aspectos fundamentales que éste debe conocer mientras esté siendo tratado con tolvaptán. Debe entregarse a los pacientes para que conozcan los problemas de seguridad que puede conllevar tomar este medicamento. En el folleto de información para el paciente también se pide a éstos que se pongan en contacto con su médico si experimentan signos o síntomas de daño hepático.

Tarjeta de información para el paciente:

La tarjeta de información para el paciente contiene información de seguridad importante acerca de tolvaptán para los pacientes y los servicios médicos de urgencias. La tarjeta de información para el paciente será cumplimentada y entregada al mismo por su médico o enfermero. El paciente deberá llevarla siempre consigo.

05

Información adicional

Lea este documento junto con la ficha técnica del medicamento correspondiente, que puede encontrar en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>