

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolvaptán Sandoz 15 mg comprimidos EFG  
Tolvaptán Sandoz 30 mg comprimidos EFG  
Tolvaptán Sandoz 15 mg + 45 mg comprimidos EFG  
Tolvaptán Sandoz 30 mg + 60 mg comprimidos EFG  
Tolvaptán Sandoz 30 mg + 90 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Tolvaptán Sandoz 15 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 15 mg de tolvaptán.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 15 mg contiene aproximadamente 38 mg de lactosa (como monohidrato).

#### Tolvaptán Sandoz 30 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 30 mg de tolvaptán.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 30 mg contiene aproximadamente 77 mg de lactosa (como monohidrato).

#### Tolvaptán Sandoz 45 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 45 mg de tolvaptán.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 45 mg contiene aproximadamente 115 mg de lactosa (como monohidrato).

#### Tolvaptán Sandoz 60 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 60 mg de tolvaptán.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 60 mg contiene aproximadamente 153 mg de lactosa (como monohidrato).

#### Tolvaptán Sandoz 90 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 90 mg de tolvaptán.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 90 mg contiene aproximadamente 230 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

#### Tolvaptán Sandoz 15 mg comprimidos

Blanco a blanquecino, triangular (eje mayor: 6 mm, eje menor: 6 mm), con la inscripción "C6" en una cara.

#### Tolvaptán Sandoz 30 mg comprimidos

Blanco a blanquecino, redondo (diámetro: 8 mm), con la inscripción "C7" en una cara.

#### Tolvaptán Sandoz 45 mg comprimidos

Blanco a blanquecino, cuadrado (9 mm en un lado), con la inscripción "C8" en una cara.

#### Tolvaptán Sandoz 60 mg comprimidos

Blanco a blanquecino, en forma de barril (eje mayor: 11 mm, eje menor: 7 mm), con la inscripción "C9" en una cara.

#### Tolvaptán Sandoz 90 mg comprimidos

Blanco a blanquecino, pentagonal (eje mayor: 11 mm, eje menor: 12 mm), con "C10" en una cara.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Tolvaptán 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 (ver sección 5.1).

### **4.2. Posología y forma de administración**

El tratamiento con tolvaptán se debe iniciar y monitorizar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento de la PQRAD y que conozca completamente los riesgos del tratamiento con tolvaptán, incluida la toxicidad hepática y los requisitos de monitorización (ver sección 4.4).

#### Posología

Tolvaptán está diseñado para administrarse dos veces al día, con un régimen de dosis dividida de 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg o 90 mg + 30 mg. La dosis matutina se deberá tomar al menos 30 minutos antes del desayuno. La segunda dosis diaria se podrá tomar con o sin alimentos. De acuerdo con estos regímenes de dosis dividida, las dosis totales diarias serán de 60 mg, 90 mg o 120 mg.

#### *Ajuste de la dosis*

La dosis inicial es de 60 mg de tolvaptán al día con un régimen de dosis dividida de 45 mg + 15 mg (45 mg al levantarse, antes de desayunar, y 15 mg 8 horas después). La dosis inicial se puede ajustar al alza hasta un régimen de dosis dividida de 90 mg de tolvaptán (60 mg + 30 mg) al día y, a partir de ahí, a un régimen de dosis dividida de 120 mg de tolvaptán (90 mg + 30 mg) al día, si se toleran, con un intervalo de al menos una semana entre cada ajuste de dosis. La dosis se debe ajustar con cuidado, para asegurarse de que no haya una mala tolerancia a dosis altas como consecuencia de un ajuste al alza demasiado rápido. La dosis se podrá volver a ajustar a la baja dependiendo de la tolerabilidad. Los pacientes se deben mantener con la dosis más alta de tolvaptán que puedan tolerar.

El objetivo del ajuste de dosis es bloquear la actividad de la vasopresina en el receptor renal V2 de la manera más completa y constante posible, a la vez que se mantiene un equilibrio hídrico aceptable (ver sección 4.4).

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

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de tolvaptán en pacientes con ERC en estadio 5. Por este motivo, se debe interrumpir el tratamiento con tolvaptán si la insuficiencia renal progresa a ERC en estadio 5 (ver sección 4.4).

Se debe interrumpir el tratamiento cuando la capacidad para beber o el acceso al agua estén limitados (ver sección 4.4).

Tolvaptán no se debe tomar con zumo de pomelo (ver sección 4.5). Se debe indicar a los pacientes que beban una cantidad suficiente de agua u otros líquidos acuosos (ver sección 4.4).

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

En pacientes que tomen inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5), las dosis de tolvaptán se deben reducir de la siguiente manera:

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

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

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

| Dosis diaria dividida de tolvaptán | Dosis dividida reducida |
|------------------------------------|-------------------------|
| 90 mg + 30 mg                      | 45 mg + 15 mg           |
| 60 mg + 30 mg                      | 30 mg + 15 mg           |
| 45 mg + 15 mg                      | 15 mg + 15 mg           |

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

#### Poblaciones especiales

##### *Población de edad avanzada*

El aumento de la edad no tiene ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de tolvaptán. Sin embargo, todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia de tolvaptán en pacientes con PQRAD de más de 55 años de edad (ver sección 5.1).

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

Tolvaptán está contraindicado en pacientes anúricos (ver sección 4.3).

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

No se han llevado a cabo ensayos clínicos con sujetos con índices de filtración glomerular  $< 10$  ml/min ni con pacientes sometidos a diálisis. El riesgo de daño hepático en pacientes con una función renal gravemente deteriorada (esto es, tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]  $< 20$ ) puede ser más elevado; estos pacientes deben ser supervisados estrechamente para detectar una posible hepatotoxicidad. Los datos sobre pacientes con ERC en estadio 4 temprano son más limitados que los de los pacientes en estadio 1, 2 o 3 (ver sección 5.1). Se dispone de datos limitados para pacientes con ERC en estadio 4 tardío (TFGe  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). No hay datos disponibles para los pacientes con ERC en estadio 5. Se debe interrumpir el tratamiento con tolvaptán si la insuficiencia renal progresa a ERC en estadio 5 (ver sección 4.4).

### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática grave, se deben valorar detenidamente los riesgos y beneficios del tratamiento con tolvaptán. Los pacientes deben ser tratados con cuidado y se deben monitorizar regularmente las enzimas hepáticas (ver sección 4.4).

Tolvaptán está contraindicado en pacientes con valores elevados de las enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático antes del inicio del tratamiento, y que cumplan los requisitos para la interrupción permanente del tratamiento con tolvaptán (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

### *Población pediátrica*

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

### Forma de administración

Vía oral.

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

## **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a la benzazepina o derivados de la benzazepina (ver sección 4.4),
- Concentración elevada de enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático antes del inicio del tratamiento y cumplimiento de los requisitos para la interrupción permanente del tratamiento con tolvaptán (ver sección 4.4),
- Anuria,
- Hipovolemia,
- Hipernatremia,
- Pacientes incapaces de percibir o responder a la sensación de sed,
- Embarazo (ver sección 4.6),
- Lactancia (ver sección 4.6).

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Toxicidad hepática idiosincrática

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

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

En un estudio doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron pacientes con PQRAD, el periodo de manifestación de la lesión hepatocelular (por elevaciones de ALT > 3 x 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 x LSN, en un plazo de 1 a 4 meses. Si bien estas elevaciones concomitantes fueron reversibles al retirar inmediatamente la administración de tolvaptán, representan un potencial de daño hepático importante. Cambios similares con otros

medicamentos se han asociado con posibles daños hepáticos irreversibles y potencialmente mortales (ver sección 4.8).

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

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

En el caso de pacientes que presenten valores anómalos de ALT, AST o BT antes del inicio del tratamiento, y que cumplan los criterios para la interrupción permanente (ver más abajo), el uso de tolvaptán está contraindicado (ver sección 4.3). En caso de presentar valores iniciales anómalos, por debajo de los límites para la interrupción permanente, solo se podrá iniciar el tratamiento si los beneficios potenciales del mismo superan a los posibles riesgos y se deben seguir realizando pruebas funcionales hepáticas con una mayor frecuencia. Se recomienda contar con el asesoramiento de un hepatólogo.

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

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

La práctica clínica actual sugiere que se debe interrumpir el tratamiento con tolvaptán 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 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.

Acceso a agua

Tolvaptán puede causar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua, como sed, poliuria, nicturia y polaquiuria (ver sección 4.8). Por consiguiente, los pacientes deben tener acceso a agua (o a otros líquidos acuosos) y deben ser capaces de beber estos líquidos en cantidad suficiente (ver sección 4.2). Con el fin de evitar sufrir una sed excesiva o deshidratación, se debe indicar a los pacientes que beban en abundancia agua u otros líquidos acuosos al primer signo de sed.

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

### Deshidratación

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

### Obstrucción del flujo urinario

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

### Equilibrio hídrico y electrolítico

Se debe supervisar en todos los pacientes el equilibrio hídrico y electrolítico. La administración de tolvaptán induce acuaresis copiosas y puede causar deshidratación, además de aumentar la concentración sérica de sodio (ver sección 4.8), por lo que está contraindicada en pacientes con hipernatremia (ver sección 4.3). Se tienen que evaluar los valores de creatinina sérica y de electrolitos así como los síntomas de desequilibrio electrolítico (p. ej., mareo, desmayo, palpitaciones, confusión, debilidad, inestabilidad de la marcha, hiperreflexia, convulsiones o coma) antes y después de iniciar el tratamiento con tolvaptán, para poder detectar una posible deshidratación.

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

### Anomalías en la concentración sérica de sodio

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

### Anafilaxia

En la experiencia posterior a la comercialización se han notificado casos muy raros de anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico y exantema generalizado) tras la administración de tolvaptán. Este tipo de reacción se manifestó tras la primera administración de tolvaptán. Se debe vigilar a los pacientes de manera cuidadosa durante el tratamiento. Los pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas a benzazepina o derivados de benzazepina (p.ej. benazepril, conivaptán, mesilato de fenoldopam o mirtazapina) puede tener riesgo de reacción de hipersensibilidad a tolvaptán (ver sección 4.3).

En caso de que se produjera una reacción anafiláctica o cualquier otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir de forma inmediata la administración de tolvaptán e iniciar un tratamiento adecuado. Dado que

la hipersensibilidad es una contraindicación (ver sección 4.3), no se debe reiniciar nunca el tratamiento tras una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave.

### Diabetes mellitus

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

Tolvaptán puede causar hiperglucemia (ver sección 4.8). Por consiguiente, se debe tratar con precaución a los pacientes diabéticos que estén tomando tolvaptán. Esto se aplica en particular a los pacientes con diabetes de tipo II no adecuadamente controlada.

### Aumento de la concentración de ácido úrico

La disminución del aclaramiento del ácido úrico por el riñón es un efecto conocido de tolvaptán. En un estudio doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con PQRAD, se observaron valores elevados de ácido úrico de potencial significación clínica (mayores de 10 mg/dl) en una mayor proporción de pacientes tratados con tolvaptán (6,2 %) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (1,7 %). La reacción adversa gota se notificó con más frecuencia en los pacientes tratados con tolvaptán (28/961, 2,9 %) que en los pacientes que recibieron el placebo (7/483, 1,4 %). Además, en el ensayo a doble ciego y controlado con placebo se observó un mayor uso de alopurinol y otros medicamentos empleados para tratar la gota. Los efectos sobre la concentración sérica de ácido úrico son atribuibles a los cambios hemodinámicos renales reversibles que se producen como respuesta a los efectos de tolvaptán sobre la osmolalidad urinaria y pueden ser clínicamente relevantes.

Sin embargo, en el estudio doble ciego controlado con placebo, los acontecimientos aumento de la concentración de ácido úrico y/o gota no fueron graves, ni causaron la interrupción del tratamiento. Se debe medir las concentraciones de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento con tolvaptán y, a lo largo de éste, en función de los síntomas.

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

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

### Enfermedad renal crónica

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia para tolvaptán en pacientes con ERC en estadio 4 tardío ( $TFGe < 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). No hay datos disponibles en pacientes con ERC en estadio 5. Se debe interrumpir el tratamiento con tolvaptán si la insuficiencia renal progresa a ERC en estadio 5.

### Uso en deportistas

Este medicamento contiene tolvaptán que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

### Lactosa

Tolvaptán Sandoz contiene lactosa como excipiente. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.



## 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

#### *Inhibidores del CYP3A*

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

La administración concomitante de tolvaptán y ketoconazol dió como resultado un aumento del 440 % en el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática en función del tiempo y un aumento del 248 % en la concentración plasmática máxima observada ( $C_{max}$ ) de tolvaptán.

La administración concomitante de tolvaptán y fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A, dió como resultado un aumento del 200 % y el 80 % en el AUC y la  $C_{max}$  de tolvaptán, respectivamente.

La administración concomitante de tolvaptán junto con zumo de pomelo, un inhibidor del CYP3A entre moderado y potente, dobló el pico de las concentraciones ( $C_{max}$ ) de tolvaptán.

Se recomienda reducir la dosis de tolvaptán en los pacientes que estén siendo tratados con inhibidores entre moderados y potentes del CYP3A (ver sección 4.2). Los pacientes que reciban inhibidores moderados o potentes del CYP3A deben ser tratados con precaución, especialmente si los inhibidores se toman más de una vez al día.

#### *Inductores del CYP3A*

El uso concomitante de medicamentos inductores potentes del CYP3A (p. ej. rifampicina) disminuirá la exposición al tolvaptán así como su eficacia. La administración de tolvaptán junto con rifampicina reduce la  $C_{max}$  y el AUC de tolvaptán en torno al 85 %. Por consiguiente, se debe evitar administrar de forma concomitante tolvaptán con inductores potentes del CYP3A (p. ej. rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamacepina e hipérico o hierba de San Juan).

#### *Administración concomitante con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio*

No se dispone de experiencia de ensayos clínicos controlados sobre el uso concomitante de tolvaptán y solución hipertónica de cloruro sódico, formulaciones orales de sodio y medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio. Los medicamentos con un contenido elevado de sodio como los analgésicos efervescentes y determinados tratamientos para la dispepsia, también pueden aumentar la concentración sérica de sodio. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de tolvaptán junto con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio, ya que puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar hipernatremia (ver sección 4.4).

#### *Diuréticos*

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

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

#### *Sustratos del CYP3A*



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

#### *Sustratos de transportador*

**Sustratos de la glucoproteína P:** Los estudios *in vitro* indican que tolvaptán es un sustrato y un inhibidor competitivo de la glucoproteína P (P-gp). Las concentraciones de digoxina en estado estacionario aumentaron (1,3 veces la concentración plasmática máxima observada [ $C_{max}$ ] y 1,2 veces el área bajo la curva de la concentración plasmática en relación con el tiempo a lo largo del intervalo posológico [ $AUC_t$ ]) al administrarse de forma conjunta con dosis diarias múltiples de 60 mg de tolvaptán. Por consiguiente, los pacientes tratados con digoxina o con otros sustratos de la glicoproteína P de índice terapéutico estrecho (p. ej., dabigatrán) deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por efectos en exceso durante el tratamiento con tolvaptán.

**OATP1B1/OAT3/BCRP y OCT1:** Los estudios *in vitro* indican que tolvaptán o su metabolito oxobutírico pueden tener el potencial de inhibir los transportadores OATP1B1, OAT3, BCRP y OCT1. La administración concomitante de tolvaptán (90 mg) con rosuvastatina (5 mg), un sustrato de BCRP, aumentó la  $C_{max}$  y el  $AUC_t$  de la rosuvastatina en un 54 % y 69 %, respectivamente. Si se administran concomitantemente sustratos de la BCRP (p. ej., sulfasalazina) con tolvaptán, los pacientes deben ser tratados con precaución y evaluados para detectar efectos excesivos de estos medicamentos. La administración de rosuvastatina (sustrato de OATP1B1) o furosemida (sustrato de OAT3) a sujetos sanos con concentraciones plasmáticas elevadas del metabolito del ácido oxobutírico (inhibidor de OATP1B1 y OAT3) no alteró significativamente la farmacocinética de la rosuvastatina o la furosemida. Las estatinas empleadas habitualmente en el ensayo pivotal en fase 3 de tolvaptán (por ejemplo, rosuvastatina y pitavastatina) son los sustratos de OATP1B1 o OATP1B3; sin embargo, no se observó ninguna diferencia en el perfil de acontecimientos adversos durante el ensayo pivotal en fase 3 de tolvaptán en pacientes con PQRAD.

Si se administran concomitantemente sustratos de OCT1 (por ejemplo, metformina) junto con tolvaptán, los pacientes deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por los efectos excesivos de estos medicamentos.

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

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

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

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

#### *Tabaquismo y alcohol*

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

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de tolvaptán en mujeres embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar tolvaptán en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Tolvaptán está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

#### Lactancia

Se desconoce si tolvaptán se excreta en la leche materna. En estudios en ratas se ha observado excreción de tolvaptán en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Tolvaptán está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

En estudios en animales se han observado efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). Se desconoce cuál es el riesgo potencial para los seres humanos.

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

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

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas predecibles desde el punto de vista farmacodinámico y notificadas con mayor frecuencia son sed, poliuria, nicturia y polaquiuria, que tuvieron lugar respectivamente en el 55 %, el 38 %, el 29 % y el 23 % de los pacientes. Además, tolvaptán se ha asociado a elevaciones idiosincrásicas de las concentraciones sanguíneas de alanina transaminasa (ALT; 4,4 %) y de aspartato transaminasa (AST; 3,1 %), con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes de la bilirrubina total (BT; 0,2 %).

#### Tabla de reacciones adversas

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

Todas las RAMs están incluidas según el sistema de clasificación por órganos y sistemas, frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso después de la comercialización no puede ser determinada, ya que se derivan de notificaciones espontáneas. Por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas se califica como “no conocida”.

|                                            | <b>Muy frecuentes</b> | <b>Frecuentes</b> | <b>Poco frecuentes</b> | <b>Frecuencia no conocida</b>             |
|--------------------------------------------|-----------------------|-------------------|------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b> |                       |                   |                        | Shock anafiláctico, erupción generalizada |

|                                                                          |                                 |                                                                                                         |                     |                                             |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------|
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                      | Polidipsia                      | Deshidratación, Hipernatremia, Apetito disminuido, Hiperuricemia, Hiperglucemia, Gota                   |                     |                                             |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                                          |                                 | Insomnio                                                                                                |                     |                                             |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                   | Cefalea, Mareo                  | Disgeusia, Síncope                                                                                      |                     |                                             |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                              |                                 | Palpitaciones                                                                                           |                     |                                             |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>               |                                 | Disnea                                                                                                  |                     |                                             |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     | Diarrea, Boca seca              | Dolor abdominal, Distensión abdominal, Estreñimiento, Dispepsia, Enfermedad por reflujo gastroesofágico |                     |                                             |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                                         |                                 | Función hepática anormal                                                                                |                     | Insuficiencia hepática aguda <sup>1</sup>   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |                                 | Piel seca, Erupción, Prurito, Urticaria                                                                 |                     |                                             |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>            |                                 | Artralgia<br>Espasmos musculares, Mialgia                                                               |                     |                                             |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                    | Nicturia, Polaquiuria, Poliuria |                                                                                                         |                     |                                             |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> | Fatiga, Sed                     | Astenia                                                                                                 |                     |                                             |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                     |                                 | Alanina aminotransferasa elevada, Aspartato aminotransferasa elevada, Peso disminuido, Peso aumentado   | Bilirrubina elevada | Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre |

<sup>1</sup> observado en la supervisión posterior a la comercialización de tolvaptán en PQRAD. Fue necesario un trasplante de hígado.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Resultados analíticos*

Se observó una elevación ( $> 3 \times$  límite superior de la normalidad [LSN]) de la ALT en el 4,4 % (42/958) de los pacientes tratados con tolvaptán y en el 1,0 % (5/484) de los pacientes con placebo, al tiempo que se

observó una elevación ( $> 3 \times \text{LSN}$ ) de la AST en el 3,1 % (30/958) de los pacientes tratados con tolvaptán y el 0,8 % (4/484) de los pacientes con placebo en un ensayo con doble enmascaramiento, controlado por placebo en pacientes con PQRAD. Dos (2/957, 0,2 %) de estos pacientes tratados con tolvaptán, así como un tercer paciente de un ensayo de ampliación abierto, mostraron aumentos en las enzimas hepáticas ( $> 3 \times \text{LSN}$ ) con elevaciones concomitantes en BT ( $> 2 \times \text{LSN}$ ).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

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

No se observó mortalidad en ratas o perros tras dosis únicas orales de 2 000 mg/kg (dosis máxima viable). Una dosis única de 2 000 mg/kg resultó letal en ratones, y los síntomas de toxicidad en los ratones afectados incluyeron un aumento de la actividad locomotora, marcha tambaleante, temblor e hipotermia.

En caso de sospecha de sobredosis de tolvaptán en pacientes se recomienda medir las constantes vitales, las concentraciones de electrolitos, realizar un ECG y medir el volumen de líquidos. La restitución adecuada de agua y/o electrolitos se debe mantener hasta que disminuya la acuaresis. La diálisis puede no resultar eficaz para eliminar el tolvaptán debido a la elevada afinidad de éste por las proteínas plasmáticas humanas ( $> 98 \%$ ).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos, antagonistas de la vasopresina; código ATC: C03XA01.

#### Mecanismo de acción

Tolvaptán es un antagonista de la vasopresina que bloquea específicamente la unión de la vasopresina arginina (AVP) a los receptores V2 en las porciones distales de la nefrona. La afinidad de tolvaptán por el receptor V2 humano es 1,8 veces superior a la de la AVP nativa.

#### Efectos farmacodinámicos

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

## Eficacia clínica y seguridad

El programa clínico de desarrollo de los comprimidos de tolvaptán para el tratamiento de la PQRAD se centró principalmente en un ensayo clínico pivotal único, en varios países, en fase 3, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se comparó la seguridad y la eficacia a largo plazo de regímenes de dosis orales divididas de tolvaptán (ajustadas entre 60 mg/día y 120 mg/día), en comparación con placebo, en 1 445 sujetos adultos con PQRAD.

En total se han llevado a cabo 14 ensayos clínicos con tolvaptán a escala mundial, como apoyo a la indicación para PQRAD, incluidos 8 ensayos en Estados Unidos, 1 en los Países Bajos, 3 en Japón, 1 en Corea y el ensayo pivotal multinacional en fase 3.

El ensayo pivotal en fase 3 (TEMPO 3:4, 156-04-251) incluyó a sujetos de 129 centros de América, Japón, Europa y otros países. El objetivo principal de este ensayo era evaluar la eficacia a largo plazo de tolvaptán en pacientes con PQRAD, a partir de la tasa de cambio (normalizada como porcentaje; %) del volumen renal total (VRT) de los pacientes tratados con tolvaptán frente a los tratados con placebo. En este ensayo, un total de 1 445 pacientes adultos (entre 18 años a 50 años de edad), con signos de PQRAD precoz y de progresión rápida (que cumplía los criterios modificados de Ravine, con un VRT  $\geq$  750 ml, un aclaramiento de creatinina estimado  $\geq$  60 ml/min) fueron distribuidos aleatoriamente, en una proporción 2:1, a un grupo de tratamiento con tolvaptán o placebo. Los pacientes recibieron tratamiento durante un máximo de 3 años.

Los grupos de tratamiento con tolvaptán (n = 961) y placebo (n = 484) estaban bien equilibrados en cuanto al sexo y edad, con un promedio de edad 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 m<sup>2</sup> (Enfermedad Renal Crónica – Colaboración Epidemiológica; ERC-EPI), y un 79 % de ellos presentaban hipertensión y un VRT medio de 1 692 ml (ajustado para altura de 972 ml/m). Aproximadamente el 35 % de los sujetos presentaban ERC en estadio 1, el 48 % presentaban ERC en estadio 2 y el 17 % presentaban ERC en estadio 3 (TFGe<sub>C-EPI</sub>). 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 sujetos asignados aleatoriamente al tratamiento con tolvaptán (normalizados como porcentaje, %) respecto a la tasa de cambio en los sujetos asignados aleatoriamente al placebo, fueron muy significativos desde el punto de vista estadístico. La tasa de aumento del VRT a lo largo de un periodo de 3 años fue significativamente menor en los sujetos tratados con tolvaptán que en los sujetos tratados con placebo: 2,80 % anual frente al 5,51 % anual respectivamente (media geométrica 0,974; IC del 95 % 0,969 a 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 requiera la prescripción de una baja laboral, la 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 tolvaptán (cociente de riesgos instantáneos, 0,87; IC del 95 %: 0,78 a 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 el tolvaptán en comparación con placebo (cociente de riesgos instantáneos, 0,39; IC del 95 %, 0,26 a 0,57; p nominal < 0,0001), mientras que los acontecimientos dolor renal fueron un 35,8 % menos probables en los pacientes tratados con tolvaptán (cociente de riesgos instantáneos, 0,64; IC del 95 %: 0,47 a 0,89; p nominal = 0,007). En contraste, no se observó ningún efecto del tolvaptán sobre la progresión de la hipertensión o la albuminuria.

TEMPO 4:4 es un estudio abierto de prolongación, en el que participaron 871 pacientes que habían completado el estudio TEMPO 3:4 en 106 centros de 13 países. En dicho ensayo se evaluaron los efectos de tolvaptán en la seguridad, el VRT y la TFG<sub>e</sub> de los pacientes que reciben un tratamiento activo durante 5 años (tratamiento precoz), en comparación con los pacientes 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, lo cual indica que el beneficio fue similar tanto en los pacientes tratados con tolvaptán de forma precoz como retardada.

Una variable secundaria para analizar la persistencia de los efectos positivos sobre la función renal indicó que la TFG<sub>e</sub> observada al término del ensayo pivotal TEMPO 3:4 (3,01 a 3,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en las visitas de seguimiento 1 y 2) podría conservarse durante la fase de tratamiento en abierto. Dicha diferencia persistió en el análisis de un modelo mixto para medidas repetidas (*Mixed effect Model Repeat Measurement*, MMRM) predefinido (3,15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, IC del 95 % 1,462 a 4,836, p = 0,0003) y en los análisis de sensibilidad en los que se extrapolaron los datos relativos al TFG<sub>e</sub> inicial (2,64 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, IC del 95 % 0,672 a 4,603, p = 0,0086). De estos datos se desprende que tolvaptán 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 tolvaptán 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 (TEMPO 4:4), si bien no se conocen aún los resultados.

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

El ensayo de fase III, multicéntrico, internacional, con retirada aleatorizada, controlado con placebo, con enmascaramiento doble 156-13-210 comparó la eficacia y seguridad de tolvaptán (45 mg/día a 120 mg/día) respecto al placebo en pacientes capaces de tolerar tolvaptán durante un periodo de ajuste y de adaptación de cinco semanas con tolvaptán. En el ensayo se utilizó un diseño de retirada aleatorizada, para enriquecerlo en cuanto a los pacientes que fueron capaces de tolerar tolvaptán durante un periodo de prealeatorización con enmascaramiento simple de 5 semanas consistente en un periodo 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 ensayo.

Un total de 1 370 pacientes (entre 18 y 65 años de edad) con ERC con una TFG<sub>e</sub> entre 25 y 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> si es menor de 56 años; o TFG<sub>e</sub> entre 25 y 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, más una disminución de la TFG<sub>e</sub> >2,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año si tenían entre 56 y 65 años de edad, fueron asignados al azar a recibir tolvaptán (n = 683) o placebo (n = 687) y fueron tratados durante un periodo de 12 meses.

Para los sujetos asignados al azar, en la basal, la tasa promedio de TFG<sub>e</sub> fue 41 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ERC-EPI) y el VRT histórico, disponible en 318 (23 %) de los sujetos, fue en promedio 2 026 ml. Aproximadamente



un 5 %, un 75 % y un 20 % tenían una TFGe de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o mayor (ERC estadio 2), o menor que 60 y mayor que 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ERC estadio 3) o menor que 30 pero mayor que 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (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 m<sup>2</sup> hasta menor que 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y el estadio 3b 45 %, (TFGe entre 30 y 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La variable principal del ensayo fue el cambio en la TFGe desde los niveles iniciales previos al tratamiento hasta la evaluación posterior al tratamiento. En pacientes tratados con tolvaptán, la reducción de la TFGe fue significativamente menor que en pacientes tratados con placebo ( $p < 0,0001$ ). La diferencia de tratamiento en cuanto al cambio de la TFGe observada en este ensayo es de 1,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, lo cual representa una reducción del 35 % en la media LS de cambio en la TFGe de -2,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de tolvaptán en relación a -3,61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo placebo, observado en el transcurso de un año. La variable secundaria clave fue una comparación de la eficacia del tratamiento con tolvaptán 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 ensayo. Estos datos también mostraron un beneficio significativo con tolvaptán 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 el placebo para sujetos en los estadios 2, 3a, 3b y estadio 4 temprano (TFGe de 25 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en el inicio.

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

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene tolvaptán en uno o más grupos de la población pediátrica con poliquistosis renal (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración oral, tolvaptán se absorbe rápidamente, observándose el pico de las concentraciones plasmáticas aproximadamente 2 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta del tolvaptán es de aproximadamente el 56 %. La coadministración de tolvaptán junto con una comida con alto contenido en grasas aumentó las concentraciones máximas de tolvaptán hasta incluso duplicarlas, si bien no se observaron cambios en el AUC. Si bien se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, la dosis matutina se debe tomar en ayunas con el fin de reducir al mínimo el riesgo innecesario de aumentar la exposición máxima (ver sección 4.2).

### Distribución

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

### Biotransformación

Tolvaptán es ampliamente metabolizado en el hígado, prácticamente en exclusiva por el CYP3A. Tolvaptán es un sustrato débil del CYP3A4 y no parece tener actividad inhibitoria. Los estudios *in vitro* indicaron que tolvaptán no tiene ninguna actividad inhibitoria del CYP3A. Se han identificado catorce



metabolitos en el plasma, la orina y las heces; todos menos uno de ellos también fueron metabolizados por el CYP3A. El metabolito ácido oxobutírico es el único presente con una concentración mayor del 10 % de la radioactividad plasmática total; todos los demás metabolitos están presentes a concentraciones más bajas que el tolvaptán. Los metabolitos de tolvaptán contribuyen entre poco y nada al efecto farmacológico de tolvaptán; todos los metabolitos presentan una actividad antagonista entre nula y débil respecto a los receptores V2 humanos, en comparación con tolvaptán. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 8 horas y se alcanza el estado estacionario de las concentraciones de tolvaptán tras la primera dosis.

### Eliminación

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

### Linealidad/ No linealidad

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

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

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Edad*

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

#### *Insuficiencia hepática*

Se ha investigado el efecto de una función hepática leve o moderadamente disminuida (clases A y B en la escala Child-Pugh) sobre la farmacocinética de tolvaptán en 87 pacientes con hepatopatías de orígenes diversos. No se han observado cambios clínicamente significativos en el aclaramiento de las dosis entre 5 mg y 60 mg. Se dispone de información muy limitada sobre el caso de los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C en la escala Child-Pugh).

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

#### *Insuficiencia renal*

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

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Se observó teratogenia en conejos tratados con 1 000 mg/kg/día (2,6 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos de 120 mg/día). No se observaron efectos teratogénicos en conejos tratados con 300 mg/kg/día (1,2 veces la exposición máxima recomendada en humanos de 120 mg/día). En un estudio perinatal y postnatal en ratas, se observó una osificación tardía y un menor peso de las crías con la dosis elevada de 1 000 mg/kg/día.

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

El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) en el caso de los efectos en la reproducción en las hembras (100 mg/kg/día) fue unas 4,4 veces superior a la dosis máxima recomendada en humanos de 120 mg/día.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina (E460)  
Povidona  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Tolvaptán Sandoz 15 mg comprimidos

7 o 28 comprimidos en blíster de Al/PVC/Al/OPA dentro de envases de cartón.

Tolvaptán Sandoz 30 mg comprimidos

7 o 28 comprimidos en blíster de Al/PVC/Al/OPA dentro de envases de cartón.

Tolvaptán Sandoz 15 mg + 45 mg comprimidos

14 comprimidos en 1 blíster de Al/PVC/Al/OPA con 7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg dentro de un envase de cartón.

28 comprimidos en 2 blísteres de Al/PVC/Al/OPA con 7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg dentro de un envase de cartón.

56 comprimidos en 4 blísteres de Al/PVC/Al/OPA con 7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg dentro de un envase de cartón.

#### Tolvaptán Sandoz 30 mg + 60 mg comprimidos

14 comprimidos en 1 blíster de Al/PVC/Al/OPA con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg dentro de un envase de cartón.

28 comprimidos en 2 blísteres de Al/PVC/Al/OPA con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg dentro de un envase de cartón.

56 comprimidos en 4 blísteres de Al/PVC/Al/OPA con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg dentro de un envase de cartón.

#### Tolvaptán Sandoz 30 mg + 90 mg comprimidos

14 comprimidos en 1 blíster de Al/PVC/Al/OPA con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg dentro de un envase de cartón.

28 comprimidos en 2 blísteres de Al/PVC/Al/OPA con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg dentro de un envase de cartón.

56 comprimidos en 4 blísteres de Al/PVC/Al/OPA con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg dentro de un envase de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Tolvaptán Sandoz 15 mg comprimidos EFG. N° de Registro: 90.273.

Tolvaptán Sandoz 30 mg comprimidos EFG. N° de Registro: 90.274.

Tolvaptán Sandoz 15 mg + 45 mg comprimidos EFG. N° de Registro: 90.275.

Tolvaptán Sandoz 30 mg + 60 mg comprimidos EFG. N° de Registro: 90.276.

Tolvaptán Sandoz 30 mg + 90 mg comprimidos EFG. N° de Registro: 90.277.

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Abril 2026

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

01/2026

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.