

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolvaptán Stada 7,5 mg comprimidos EFG

Tolvaptán Stada 15 mg comprimidos EFG

Tolvaptán Stada 30 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tolvaptán Stada 7,5 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 7,5 mg de tolvaptán.

Excipiente(s) con efecto conocido

45 mg de lactosa (en forma de monohidrato) por comprimido.

Tolvaptán Stada 15 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 15 mg de tolvaptán.

Excipiente(s) con efecto conocido

38 mg de lactosa (en forma de monohidrato) por comprimido.

Tolvaptán Stada 30 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 30 mg de tolvaptán.

Excipiente(s) con efecto conocido

77 mg de lactosa (en forma de monohidrato) por comprimido.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Tolvaptán Stada 7,5 mg comprimidos EFG

Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos (diámetro: 5,5 mm), marcado en relieve con “C5” en una cara.

Tolvaptán Stada 15 mg comprimidos EFG

Comprimidos de color blanco a blanquecino, triangulares (eje mayor: 6,1 mm; eje menor: 5,7 mm), marcado en relieve con “C6” en una cara.

Tolvaptán Stada 30 mg comprimidos EFG

Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos (diámetro: 7,5 mm), marcado en relieve con “C7” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tolvaptán está indicado en adultos para el tratamiento de hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con tolvaptán se debe iniciar en el hospital debido a la necesidad de realizar una fase de ajuste de la dosis que requiere una estrecha monitorización del sodio sérico y del estado volémico (ver sección 4.4).

Posología

Tolvaptán se debe iniciar a una dosis de 15 mg una vez al día. La dosis podría incrementarse hasta un máximo de 60 mg una vez al día según sea tolerada para conseguir el nivel deseado de sodio sérico.

Se debe considerar una dosis de 7,5 mg en pacientes con riesgo de corrección demasiado rápida del sodio (p. ej., pacientes con enfermedades oncológicas, niveles basales de sodio sérico muy bajos, que toman diuréticos o que toman suplementos de sodio) (ver sección 4.4).

Durante el ajuste de la dosis, se debe monitorizar tanto el sodio sérico como el estado volémico de los pacientes (ver sección 4.4). En caso de que no se produzca un incremento adecuado de los niveles de sodio sérico, se deben considerar otras opciones de tratamiento, tanto en lugar de tolvaptán o como tratamiento coadyuvante a éste. El uso de tolvaptán en combinación con otras opciones puede aumentar el riesgo de una corrección demasiado rápida del sodio sérico (ver las secciones 4.4 y 4.5). En aquellos pacientes en los que se consiga un incremento adecuado de los niveles de sodio séricos, deben monitorizarse a intervalos regulares la enfermedad subyacente y los niveles de sodio sérico, para evaluar si es necesario continuar el tratamiento con tolvaptán. En el contexto de la hiponatremia, la duración del tratamiento queda determinada por la enfermedad subyacente y su tratamiento. Se espera que el tratamiento con tolvaptán continúe hasta que la enfermedad subyacente haya sido tratada adecuadamente o hasta el momento en que la hiponatremia haya dejado de ser un problema clínico.

Tolvaptán no se debe tomar con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Tolvaptán está contraindicado en pacientes anúricos (ver sección 4.3). Tolvaptán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave. La eficacia y seguridad en esta población no está bien establecida. Basándose en los datos disponibles, no es necesario ajustar la dosis en aquellos pacientes que padecen insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática

No hay información disponible sobre pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En estos pacientes la dosis se debe gestionar con precaución y se deben monitorizar los electrolitos y el estado volémico (ver sección 4.4). No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh).

Pacientes de edad avanzada

No es preciso ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tolvaptán en niños y adolescentes menores de 18 años. Tolvaptán no está recomendado para el grupo de edades pediátricas.

Forma de administración

Vía oral.

Debe administrarse preferiblemente por las mañanas, con independencia de que se tome con o sin alimentos. Los comprimidos deben ingerirse sin masticar con 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 la sección 4.4)
- Anuria
- Hipovolemia
- Hiponatremia hipovolémica

- Hipernatremia
- Pacientes que no pueden percibir la sed
- Embarazo (ver sección 4.6)
- Lactancia (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Necesidad urgente de elevar el sodio sérico de inmediato

Tolvaptán no ha sido estudiado en un contexto de necesidad urgente de elevar el sodio sérico de inmediato. En estos pacientes, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Disponibilidad de agua

Tolvaptán podría provocar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua, tales como sed, xerostomía y deshidratación (ver sección 4.8). Por lo tanto, los pacientes deben tener agua disponible y poder beber cantidades suficientes de agua. Si se trata con tolvaptán a pacientes con restricción de líquidos, se debe tener precaución especial para asegurarse de que los pacientes no se deshidraten en exceso.

Deshidratación

Se debe realizar un seguimiento del volumen en los pacientes tratados con tolvaptán dado que este tratamiento puede causar deshidratación grave, lo cual constituye un factor de riesgo de disfunción renal. En caso de que se observe deshidratación, se deben tomar medidas apropiadas, lo que puede incluir la necesidad de interrumpir o reducir la dosis de tolvaptán e incrementar la ingesta de fluidos.

Obstrucción del flujo urinario

La eliminación de orina debe estar asegurada. Los pacientes con obstrucción parcial del flujo urinario, por ejemplo, los pacientes con hipertrofia prostática o alteración de la micción, presentan mayor riesgo de desarrollar una retención aguda de orina.

Equilibrio de líquidos y electrolitos

Debe supervisarse el estado de los líquidos y electrolitos de todos los pacientes y especialmente de aquellos que presenten un trastorno renal o hepático. La administración de tolvaptán puede causar una elevación excesivamente rápida del sodio sérico (> 12 mmol/l durante 24 horas, ver más abajo); por consiguiente, se debe iniciar la supervisión de las concentraciones de sodio sérico en todos los pacientes no más tarde de las 4 a las 6 horas después de iniciarse el tratamiento. Durante los 2 primeros días y hasta que se establezca la dosis de tolvaptán, debe supervisarse la concentración de sodio sérico y el estado volémico como mínimo cada 6 horas.

Corrección excesivamente rápida del sodio sérico

Los pacientes con una concentración basal de sodio sérico demasiado baja pueden correr un mayor riesgo de sufrir una corrección excesivamente rápida de dicho valor.

Una corrección excesivamente rápida de la hiponatremia (aumento ≥ 12 mmol/l/24 horas) puede causar una desmielinización osmótica que dé lugar a disartria, mutismo, disfagia, aletargamiento, cambios de tipo afectivo, cuadriparesia espástica, convulsiones, coma o muerte. Por consiguiente, una vez iniciado el tratamiento debe realizarse un seguimiento estrecho de la concentración de sodio sérico y del estado volémico de los pacientes (ver más arriba).

Para reducir al mínimo el riesgo de que se produzca una corrección excesivamente rápida de la hiponatremia, el aumento del sodio sérico debe ser menor de 10 mmol/l/24 horas a 12 mmol/l/24 horas y menor de 18 mmol/l/48 horas. Por consiguiente, se aplican límites más conservadores durante la primera fase del tratamiento.

En caso de que la corrección del sodio supere los 6 mmol/l durante las 6 primeras horas tras la administración o los 8 mmol/l durante las primeras 6 a 12 horas respectivamente, debe considerarse la posibilidad de que la corrección del sodio sérico se haya producido demasiado rápido. Debe realizarse una supervisión más frecuente del sodio sérico de estos pacientes y se recomienda administrarles fluidos hipotónicos. En caso de que el sodio sérico aumente a ≥ 12 mmol/l en un plazo de 24 horas o ≥ 18 mmol/l en un plazo de 48 horas, deberá interrumpirse o abandonarse el tratamiento con tolvaptán y administrarse a continuación fluidos hipotónicos.

En el caso de los pacientes con un mayor riesgo de sufrir síndromes de desmielinización como por ejemplo los que presentan hipoxia, alcoholismo o desnutrición, el ritmo adecuado de la corrección del sodio puede ser inferior al de los pacientes que no presenten esos factores de riesgo. Deberá realizarse un seguimiento muy cuidadoso a estos pacientes.

Los pacientes que hayan recibido otro medicamento o tratamiento para la hiponatremia que aumente la concentración de sodio en suero (ver sección 4.5) antes de iniciarse el tratamiento con tolvaptán deben tratarse con especial cuidado. Estos pacientes pueden correr un mayor riesgo de manifestar una corrección rápida de la concentración de sodio en suero durante los primeros 2 días de tratamiento debido a los potenciales efectos aditivos.

No se recomienda la administración concomitante de tolvaptán con otros tratamientos y medicamentos para la hiponatremia que aumenten la concentración sérica de sodio durante el tratamiento inicial o en otros pacientes con una concentración basal de sodio sérico muy baja (ver sección 4.5).

Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes que tienen una concentración elevada de glucosa (p. ej., superior a 300 mg/dl) podrían presentar pseudohiponatremia. Esta afección debe descartarse antes y durante el tratamiento con tolvaptán. Tolvaptán puede provocar hiperglucemia (ver sección 4.8). Por lo tanto, los pacientes diabéticos a los que se administre tolvaptán deben ser tratados con precaución. Esto es especialmente importante en el caso de pacientes con diabetes tipo II no controlada adecuadamente.

Toxicidad hepática idiosincrásica

Se han observado daños hepáticos inducidos por tolvaptán en ensayos clínicos en los que se estudió una indicación diferente (nefropatía poliquística autosómica dominante [PQRAD]) con la administración a largo plazo de tolvaptán en dosis más altas que las de la indicación aprobada (ver sección 4.8).

En la experiencia posterior a la comercialización con tolvaptán en la PQRAD, se ha informado de insuficiencia hepática aguda que requiere trasplante de hígado (ver sección 4.8).

En estos ensayos clínicos se observaron aumentos clínicamente significativos (3 veces mayores del límite superior de la normalidad [LSN]) de la alanina transaminasa (ALT) en suero, así como aumentos clínicamente significativos (2 veces el LSN) en la bilirrubina sérica total en 3 pacientes tratados con tolvaptán. Además, se detectó una mayor incidencia de aumentos significativos de la ALT en pacientes tratados con tolvaptán [4,4 % (42/958)] frente a los tratados con placebo [1,0 % (5/484)]. Se observó una elevación (> 3 veces el LSN) de la aspartato transaminasa (AST) en el 3,1 % (30/958) de los pacientes tratados con tolvaptán y en el 0,8 % (4/484) de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las anomalías en las enzimas hepáticas se observaron durante los primeros 18 meses de tratamiento. Las elevaciones mejoraron gradualmente tras la interrupción del tratamiento con tolvaptán. Estos hallazgos pueden ser indicativos del potencial de tolvaptán para causar daños hepáticos irreversibles y potencialmente mortales.

En un estudio de seguridad posterior a la autorización de tolvaptán en hiponatremia secundaria a SIHAD, se observaron varios casos de trastornos hepáticos y transaminasas elevadas (ver sección 4.8).

Se deben realizar, de forma inmediata, pruebas funcionales hepáticas a los pacientes tratados con tolvaptán que presenten síntomas indicativos de un posible daño hepático, incluidos la fatiga, anorexia, molestias en la parte alta derecha del abdomen, orina oscura o ictericia. Si se sospecha que existe daño hepático, se debe suspender el tratamiento con tolvaptán de inmediato, se debe iniciar un tratamiento adecuado, así como

exploraciones complementarias para determinar la causa probable. No se debe reiniciar el tratamiento con tolvaptán en estos pacientes a no ser que se establezca con certeza que la causa del daño hepático observado no está relacionada con 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. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente 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) pueden estar en riesgo de una reacción de hipersensibilidad a tolvaptán (ver sección 4.3 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 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.

Lactosa

Tolvaptán 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

Administración concomitante con otros tratamientos para la hiponatremia y medicamentos que aumenten la concentración sérica de sodio

No hay experiencia de estudios clínicos controlados sobre el uso concomitante de tolvaptán con otros tratamientos para la hiponatremia como la solución de cloruro de sodio hipertónica, las formulaciones orales de sodio y medicamentos que aumenten la concentración sérica de sodio. Los medicamentos con un alto contenido en sodio, como los preparados analgésicos efervescentes y ciertos tratamientos para la dispepsia que contienen sodio, pueden aumentar la concentración de sodio en el suero. El uso concomitante de tolvaptán con otros tratamientos para la hiponatremia o medicamentos que aumenten la concentración sérica de sodio se puede asociar a un mayor riesgo de manifestar una corrección excesivamente rápida de la concentración sérica de sodio (ver sección 4.4), por lo que no se recomienda durante el tratamiento inicial o en otros pacientes con una concentración basal de sodio sérico muy baja en los que una corrección rápida puede representar un riesgo de desmielinización osmótica (ver sección 4.4).

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de tolvaptán

Inhibidores del CYP3A4

Las concentraciones plasmáticas de tolvaptán han aumentado hasta en 5,4 veces el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) después de la administración de inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe tener precaución al administrar de forma conjunta inhibidores de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, antibióticos macrólidos, diltiazem) con tolvaptán. La administración conjunta de zumo de pomelo y tolvaptán aumentó 1,8 veces la exposición al tolvaptán. Los pacientes en tratamiento con tolvaptán deben evitar la ingesta de zumo de pomelo.

Inductores de CYP3A4

Las concentraciones plasmáticas de tolvaptán disminuyen hasta en un 87 % (AUC) después de la

administración de inductores de CYP3A4. Se debe tener precaución al administrar de forma conjunta inductores de CYP3A4 (p. ej., rifampicina, barbitúricos y hierba de San Juan) con tolvaptán.

Efecto de tolvaptán en la farmacocinética de otros medicamentos

Sustratos de CYP3A4

En sujetos sanos, tolvaptán, un sustrato de CYP3A4, no tiene efectos en las concentraciones plasmáticas de algunos otros sustratos de CYP3A4 (p. ej., warfarina o amiodarona). Tolvaptán aumenta las concentraciones plasmáticas de lovastatina de 1,3 veces a 1,5 veces. Incluso aunque este incremento no tenga relevancia clínica, indica que tolvaptán puede incrementar potencialmente la exposición a los sustratos de CYP3A4.

Sustratos del 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 glucoproteína P de índice terapéutico estrecho (p. ej., dabigatrán etexilato) deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados para detectar efectos excesivos durante el tratamiento con tolvaptán.

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 un 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.

Si se administran concomitantemente sustratos de OCT1 (p. ej., metformina) con tolvaptán, los pacientes deben ser tratados con precaución y evaluados para detectar efectos excesivos de estos medicamentos.

Diuréticos

Si bien no parece existir un efecto sinérgico o aditivo del uso concomitante de tolvaptán con diuréticos del asa o tiazida, cada clase de agente tiene el potencial de causar deshidratación grave, lo que constituye un factor de riesgo para la disfunción renal. En caso de observar deshidratación o disfunción renal, se deben tomar las medidas oportunas, lo que puede incluir la necesidad de interrumpir o reducir las dosis de tolvaptán y/o diuréticos, aumentar la ingesta de fluidos y evaluar y tratar otras potenciales causas de la disfunción renal o la deshidratación.

Administración concomitante con análogos de la vasopresina

Además de su efecto acuarético renal, tolvaptán puede bloquear los receptores V2 de la vasopresina que participan en la liberación de factores de coagulación (ej., factor de von Willebrand) por parte de las células endoteliales. Por consiguiente, el efecto de los análogos de la vasopresina como la desmopresina puede atenuarse en pacientes que reciban tales análogos para prevenir o controlar hemorragias al administrarse de forma conjunta con tolvaptán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de tolvaptán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Tolvaptán está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con tolvaptán.

Lactancia

Se desconoce si tolvaptán se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tolvaptán se excreta en la leche (para mayor información ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Está contraindicada la administración de tolvaptán durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tolvaptán sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, al conducir o al utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que, ocasionalmente, se pueden producir mareos, astenia o síncope.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de reacciones adversas de tolvaptán en SIHAD está basado en una base de datos de ensayos clínicos de 3 294 pacientes tratados con tolvaptán y es coherente con la farmacología del principio activo. Las reacciones adversas predecibles por la farmacodinamia del producto y notificadas con mayor frecuencia son sed, xerostomía y polaquiuria, que se producen aproximadamente en un 18 %, 9 % y 6 % de los pacientes respectivamente.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de reacciones adversas a partir de ensayos clínicos se corresponden con 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 frecuencia.

No puede determinarse la frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso posterior a la comercialización, ya que proceden de notificaciones espontáneas. Por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas se califica como “no conocida”.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico, erupción generalizada
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Polidipsia, deshidratación, hipercalemia, hiperglucemia, hipoglucemia ¹ , hipernatremia ¹ , hiperuricemia ¹ , apetito disminuido		
Trastornos del sistema nervioso		Síncope ¹ , cefalea ¹ , mareo ¹	Disgeusia	
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática		

Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Estreñimiento, diarrea ¹ , xerostomía		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Equimosis, prurito	Erupción pruriginosa ¹	
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria, poliuria	Insuficiencia renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sed	Astenia, pirexia, malestar ¹		
Trastornos hepatobiliares				Trastornos hepáticos ² , Insuficiencia hepática aguda ³
Exploraciones complementarias		Presencia de sangre en orina ¹ , alanina aminotransferasa elevada ¹ (ver sección 4.4), aspartato aminotransferasa elevada ¹ (ver sección 4.4), aumento de la creatinina en sangre	Bilirrubina elevada ¹ (ver sección 4.4)	Transaminasas elevadas ²
Procedimientos médicos quirúrgicos	Corrección rápida de la hiponatremia, que en ocasiones da lugar a síntomas neurológicos			

- ¹ Observados en ensayos clínicos que investigan otras indicaciones
- ² A partir de un estudio de seguridad posterior a la autorización sobre hiponatremia secundaria a SIHAD
- ³ Observado en la supervisión posterior a la comercialización de tolvaptán en PQRAD. Fue necesario un trasplante de hígado.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Corrección rápida de la hiponatremia

En un estudio de seguridad posterior a la autorización de tolvaptán sobre hiponatremia secundaria a SIHAD, que incluyó una alta proporción de pacientes con tumores (especialmente con cáncer de pulmón microcítico), de pacientes con niveles basales de sodio sérico bajos y de pacientes con uso concomitante de diuréticos y/o solución de cloruro de sodio, se mostró que la incidencia de la corrección rápida de la hiponatremia era más elevada que en los ensayos clínicos.

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

Dosis únicas de hasta 480 mg y dosis múltiples de hasta 300 mg al día durante 5 días se toleraron bien en los ensayos clínicos realizados con voluntarios sanos. 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 de sodio sérico, poliuria, sed y deshidratación/hipovolemia (acuarexis profusa y prolongada).

En pacientes con sospecha de sobredosis de tolvaptán, 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 acuarexis. La diálisis puede no resultar eficaz para eliminar el tolvaptán debido a la elevada afinidad de unión de éste a 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 selectivo del receptor de la vasopresina V2 que bloquea específicamente la unión de la vasopresina arginina (VPA) 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 VPA nativa.

En sujetos adultos sanos, la administración oral de dosis de 7,5 mg a 120 mg de tolvaptán produjo un incremento de la tasa de excreción urinaria en un plazo de 2 horas desde la administración. Después de dosis orales únicas de 7,5 mg a 60 mg, el volumen de orina de 24 horas aumentó de forma dependiente de la dosis, con volúmenes diarios que variaron desde 3 hasta 9 litros. Para todas las dosis, las tasas de excreción de orina regresaron a los niveles basales después de 24 horas. Después de dosis únicas de 60 mg a 480 mg, se excretó una media de unos 7 litros durante 0 a 12 horas, con independencia de la dosis administrada. Dosis notablemente superiores de tolvaptán producen respuestas más mantenidas sin afectar a la magnitud de la excreción, ya que las concentraciones activas de tolvaptán están presentes durante

períodos más largos de tiempo.

Eficacia clínica y seguridad

Hiponatremia

En 2 ensayos clínicos pivotaes, doble ciego, controlados con placebo, un total de 424 pacientes con hiponatremia euvolémica o hipervolémica (sodio sérico < 135 mEq/l) producidas por diferentes causas subyacentes (insuficiencia cardíaca [IC], cirrosis hepática, SIHAD y otras) fueron tratados durante 30 días con tolvaptán (n = 216) o placebo (n = 208) a una dosis inicial de 15 mg/día. La dosis podía incrementarse hasta 30 mg/día y 60 mg/día dependiendo de la respuesta, usando una pauta de ajuste de la dosis de 3 días. La concentración media de sodio sérico al entrar en el ensayo era de 129 mEq/l (intervalo de 114 mEq/l a 136 mEq/l).

La variable primaria de estos ensayos fue el AUC diario promedio del cambio en el sodio sérico desde el valor basal hasta el Día 4 y desde el valor basal hasta el Día 30. Tolvaptán fue superior a placebo ($p < 0,0001$) durante ambos períodos en ambos estudios. Este efecto se observó en todos los pacientes, los subgrupos graves (sodio sérico: < 130 mEq/l) y leves (sodio sérico: de 130 mEq/l a < 135 mEq/l) y en todos los subgrupos de etiologías de enfermedades (p. ej., insuficiencia cardíaca, cirrosis, SIHAD /otras). A los 7 días después de interrumpir el tratamiento, los valores de sodio se redujeron hasta los niveles de los pacientes tratados con placebo.

Después de 3 días de tratamiento, el análisis global de los dos ensayos reveló que 5 veces más de pacientes tratados con tolvaptán lograron la normalización de las concentraciones de sodio en suero (49 % frente al 11 %) respecto a los pacientes incluidos en el grupo placebo. Este efecto continuó en el Día 30, cuando todavía tenían concentraciones normales más pacientes tratados con tolvaptán que con placebo (60 % frente a 27 %). Estas respuestas se observaron en los pacientes independientemente de la enfermedad subyacente. Los resultados de la autoevaluación del estado de salud, usando el Cuestionario de Salud SF-12 para puntuaciones mentales, demostraron mejorías estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en el tratamiento con tolvaptán en comparación con placebo.

Los datos de seguridad y eficacia a largo plazo de tolvaptán se evaluaron durante un máximo de 106 semanas en un ensayo clínico realizado en pacientes (con cualquier etiología) que habían completado anteriormente uno de los ensayos pivotaes de hiponatremia. Un total de 111 pacientes iniciaron el tratamiento con tolvaptán en un ensayo abierto de extensión, independientemente de su aleatorización anterior. Se observaron incrementos en los niveles de sodio sérico ya en el primer día posterior a la administración y continuaron a lo largo de las evaluaciones realizadas durante el tratamiento hasta la Semana 106. Cuando se interrumpió el tratamiento, las concentraciones de sodio sérico se redujeron hasta aproximadamente los valores iniciales, a pesar de la restauración de la terapia con la norma asistencial.

En un ensayo piloto, aleatorizado (1:1:1) y doble ciego realizado en 30 pacientes con hiponatremia secundaria a SIHAD, se evaluó la farmacodinámica de tolvaptán tras la administración de dosis únicas de 3,75 mg, 7,5 mg y 15 mg. Los resultados fueron altamente variables con gran solapamiento entre los grupos de dosis; los cambios no se correlacionaron significativamente con la exposición a tolvaptán. Los cambios máximos medios en el sodio sérico fueron más elevados con la dosis de 15 mg (7,9 mmol/l), mientras que los cambios máximos medianos fueron más elevados con la dosis de 7,5 mg (6,0 mmol/l). Los aumentos máximos individuales en el sodio sérico mostraron una correlación negativa con el equilibrio hidroelectrolítico; el cambio medio en el equilibrio hidroelectrolítico mostró una disminución dependiente de la dosis. El cambio medio con respecto al valor inicial en el volumen acumulativo de orina y las tasas de excreción urinaria fueron 2 veces mayores para la dosis de 15 mg en comparación con las dosis de 7,5 mg y 3,75 mg, que mostraron respuestas similares.

Insuficiencia cardíaca

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan - Estudio de la Eficacia del Antagonismo de la Vasopresina en la Insuficiencia Cardíaca con Tolvaptán) fue un ensayo clínico controlado, doble ciego, a largo plazo en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca (IC) que empeoraba y signos y síntomas de sobrecarga de volumen. En el ensayo clínico a largo plazo, un

total de 2 072 pacientes recibieron 30 mg de tolvaptán con el tratamiento de referencia y 2 061 recibieron placebo con el tratamiento de referencia. El objetivo principal del estudio era comparar los efectos de tolvaptán + tratamiento de referencia con placebo + tratamiento de referencia en el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa y en el tiempo hasta la primera aparición de mortalidad por causa cardiovascular (CV) u hospitalización por insuficiencia cardíaca. El tratamiento con tolvaptán no tuvo un efecto estadísticamente significativo, ni favorable ni desfavorable, sobre la supervivencia general ni la variable combinada de mortalidad por causa CV u hospitalización por IC.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con tolvaptán en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hiponatremia por dilución (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, tolvaptán es absorbido rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas 2 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de tolvaptán es de aproximadamente un 56 %. La administración de forma conjunta de una dosis de 60 mg con una comida rica en grasas aumenta las concentraciones máximas 1,4 veces sin cambios en el AUC ni en la producción de orina. Después de dosis orales únicas de ≥ 300 mg, las concentraciones plasmáticas máximas parecen estabilizarse, posiblemente debido a la saturación de la absorción.

Distribución

Tolvaptán se fija reversiblemente (98 %) a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Tolvaptán es ampliamente metabolizado por el hígado. Menos de un 1 % del principio activo inalterado se excreta sin cambios en la orina.

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 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. Ver sección 4.5.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal es de unas 8 horas y las concentraciones en estado estacionario de tolvaptán se obtienen después de la primera dosis.

Los experimentos con tolvaptán marcado radioactivamente mostraron que un 40 % de radiactividad se recuperó en la orina y un 59 % se recuperó en las heces donde el tolvaptán sin cambios representó un 32 % de la radiactividad. Tolvaptán es sólo un componente menor en el plasma (3 %).

Linealidad

Tolvaptán tiene una farmacocinética lineal para dosis de 7,5 mg a 60 mg.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Edad

La depuración de tolvaptán no se vio afectada de forma significativa por la edad.

Insuficiencia hepática

El efecto de la función hepática leve o moderadamente alterada (clases A y B de Child-Pugh) en la farmacocinética del tolvaptán se estudió en 87 pacientes con enfermedades hepáticas de diversos orígenes. No se han observado cambios clínicamente significativos en el aclaramiento con dosis que oscilan entre 5 mg 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 tolvaptán en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh) fue 3,1 veces y 2,3 veces superior al de los sujetos sanos.

Insuficiencia renal

En un análisis de farmacocinética poblacional de pacientes con insuficiencia cardíaca, las concentraciones de tolvaptán de pacientes con afectación de la función renal leve (aclaramiento de creatinina [C_{cr}] de 50 ml/min a 80 ml/min) o moderada (C_{cr} de 20 ml/min a 50 ml/min) no fueron significativamente distintas a las concentraciones de tolvaptán en pacientes con una función renal normal (C_{cr} de 80 ml/min a 150 ml/min). No se han evaluado la eficacia y la seguridad de tolvaptán en quienes tienen un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min y, por lo tanto, se desconocen.

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 que recibieron 1 000 mg/kg/día (3,9 veces la exposición en humanos con la dosis de 60 mg basada en el AUC). No se observaron efectos teratogénicos en conejos que recibieron 300 mg/kg/día (hasta 1,9 veces la exposición en humanos con la dosis de 60 mg basada en el AUC). En un estudio perinatal y postnatal en ratas, se observaron osificación tardía y reducción del peso de las crías con la dosis alta de 1 000 mg/kg/día.

Dos estudios de fertilidad en ratas mostraron efectos sobre la generación parental (reducción del consumo de alimentos y aumento del peso, salivación), pero tolvaptán no afectó a la capacidad reproductora de los machos ni afectó a los fetos. En el caso de las hembras, se observaron ciclos estrales anómalos en ambos estudios.

La concentración máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) en el caso de los efectos en la reproducción en las hembras (100 mg/kg/día) fue unas 6,7 veces la exposición en humanos con la dosis de 60 mg basada en el AUC.

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

Tolvaptán Stada 7,5 mg comprimidos EFG: 2 años

Tolvaptán Stada 15 mg comprimidos EFG: 3 años

Tolvaptán Stada 30 mg comprimidos EFG: 3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Tolvaptán Stada 7,5 mg comprimidos EFG

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tolvaptán Stada 15 mg comprimidos EFG y Tolvaptán Stada 30 mg comprimidos EFG

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tolvaptán Stada 7,5 mg comprimidos EFG

10 comprimidos en blísteres de Al/PVC/Al/OPA, dentro de un envase de cartón.

30 comprimidos en blísteres de Al/PVC/Al/OPA, dentro de un envase de cartón.

10x1 comprimidos en blísteres precortados unidosis de Al/PVC/Al/OPA, dentro de un envase de cartón.

30x1 comprimidos en blísteres precortados unidosis de Al/PVC/Al/OPA, dentro de un envase de cartón.

Tolvaptán Stada 15 mg comprimidos EFG

10 comprimidos en blísteres de Al/PVC/Al/OPA, dentro de un envase de cartón.

30 comprimidos en blísteres de Al/PVC/Al/OPA, dentro de un envase de cartón.

10x1 comprimidos en blísteres precortados unidosis de Al/PVC/Al/OPA, dentro de un envase de cartón.

30x1 comprimidos en blísteres precortados unidosis de Al/PVC/Al/OPA, dentro de un envase de cartón.

Tolvaptán Stada 30 mg comprimidos EFG

10 comprimidos en blísteres de Al/PVC/Al/OPA, dentro de un envase de cartón.

30 comprimidos en blísteres de Al/PVC/Al/OPA, dentro de un envase de cartón.

10x1 comprimidos en blísteres precortados unidosis de Al/PVC/Al/OPA, dentro de un envase de cartón.

30x1 comprimidos en blísteres precortados unidosis de Al/PVC/Al/OPA, dentro de un envase de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA S.L

Frederic Mompou, 5

08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tolvaptán Stada 7,5 mg comprimidos EFG. 91.634

Tolvaptán Stada 15 mg comprimidos EFG. 91.636

Tolvaptán Stada 30 mg comprimidos EFG. 91.635

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

Septiembre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 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>.