

| | | | |
|------------------------|--------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Nomb. Producto: | TOBLAPTIN® 15 - 30 | Presentación: | PROSPECTO |
| Cód. Interno: | 320626-001 | Pharmacode: | 20626 |
| Cód. EAN: | | | |
| Sustrato: | OBRA 56 - 60 g | | |
| Tintas CMYK: | | | |
| Tintas Pantone: | 1 | Reflex blue | |
| Barniz: | NO | | |
| Troquel: | NO | Fto. Ab. 480 x 190 mm | Fto. Cerrado: 30 x 190 mm |
| Aprobación: | 05/05/2023 | | |

O.T. 3835

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TOBLAPTIN® 15
TOBLAPTIN® 30
Tolvaptán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es **TOBLAPTIN®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **TOBLAPTIN®**
3. Cómo tomar **TOBLAPTIN®**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **TOBLAPTIN®**

1. Qué es **TOBLAPTIN®** y para qué se utiliza

Este medicamento, que contiene el principio activo tolvaptán, pertenece a un grupo de medicamentos denominados antagonistas de la vasopresina. La vasopresina es una hormona que ayuda a prevenir la pérdida de agua del cuerpo mediante la reducción de la producción de orina. Un antagonista evita que la vasopresina ejerza su efecto sobre la retención de agua, lo que conlleva una reducción de la cantidad de agua en el cuerpo al aumentar la producción de orina y tiene como resultado un aumento del nivel de sodio en la sangre.

TOBLAPTIN® se utiliza para tratar los niveles bajos de sodio sérico en adultos. Le han recetado este medicamento porque tiene un bajo nivel de sodio en la sangre como resultado de una enfermedad llamada "síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD)", en la que los riñones retienen demasiada agua. Esta enfermedad da lugar a una producción inadecuada de la hormona vasopresina que ha provocado que sus niveles de sodio en sangre se reduzcan demasiado (hiponatremia). Esto puede causar dificultades de concentración y memoria o para mantener el equilibrio.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **TOBLAPTIN®**

No tome **TOBLAPTIN®**:

- si es alérgico al tolvaptán o a alguno de los excipientes de este medicamento o si es alérgico a benzazepina o los derivados de benzazepina (por ejemplo, benazepril, conivaptán, mesilato de fenoldopam o mirtazapina)
- si sus riñones no funcionan (no hay producción de orina)
- si padece cualquier enfermedad que aumente los niveles de sal en la sangre ("hipernatremia")
- si padece cualquier enfermedad que se relacione con volumen de sangre muy bajo
- si no nota que tiene sed
- si está embarazada
- si está en periodo de lactancia

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **TOBLAPTIN®**:

- si no puede beber agua suficiente o si tiene restricción de líquidos
- si tiene dificultad para orinar o tiene la próstata agrandada
- si sufre una enfermedad del hígado
- si ha sufrido en el pasado alguna reacción alérgica a benzazepina, tolvaptán u otros derivados de benzazepina (por ej. benazepril, conivaptán, mesilato de fenoldopam o mirtazapina), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- si padece una enfermedad renal llamada poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)
- si tiene diabetes.

Consumo suficiente de agua

TOBLAPTIN® produce pérdida de agua porque aumenta la producción de orina. Esta pérdida de agua puede provocar efectos adversos como sequedad de boca y sed, e incluso efectos adversos más graves como problemas renales. Por lo tanto, es importante que tenga acceso a agua y que pueda beber cantidades suficientes cuando sienta sed.

Niños y adolescentes

TOBLAPTIN® no se debe utilizar en el tratamiento de niños y adolescentes (menores de 18 años de edad).

Toma de **TOBLAPTIN®** con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos de este medicamento:

- ketoconazol (contra las infecciones producidas por hongos);
- antibióticos macrólidos;
- diltiazem (tratamiento para la tensión arterial alta y el dolor de pecho);
- otros productos que aumentan la concentración de sal en la sangre o que contienen grandes cantidades de sal.

Los siguientes medicamentos pueden disminuir los efectos de este medicamento:

- barbitúricos (utilizados para el tratamiento de la epilepsia/convulsiones y algunas alteraciones del sueño);
- rifampicina (contra la tuberculosis).

Este medicamento puede aumentar los efectos de los siguientes medicamentos:

- digoxina (utilizada para el tratamiento de irregularidades del latido cardíaco y la insuficiencia cardíaca).

Este medicamento puede disminuir los efectos de los siguientes medicamentos:

- desmopresina (utilizada para aumentar los factores de coagulación de la sangre).

Puede que sea adecuado que tome estos medicamentos a la vez que su tratamiento con **TOBLAPTIN®**. Su médico decidirá lo que es adecuado para usted.

Toma de **TOBLAPTIN®** con alimentos y bebidas

Evite beber jugo de pomelo cuando tome **TOBLAPTIN®**.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

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

Se deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que **TOBLAPTIN®** afecte negativamente a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, es posible que ocasionalmente se sienta mareado o débil o que se desmaye por un breve periodo de tiempo.

Uso en deportistas

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

TOBLAPTIN® contiene lactosa

3. Cómo tomar **TOBLAPTIN®**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

- El tratamiento con **TOBLAPTIN®** se iniciará en el hospital.
- Para el tratamiento de los niveles bajos de sodio (hiponatremia), su médico le indicará que empiece tomando una dosis de 15 mg y luego puede que la aumente hasta un máximo de 60 mg para conseguir el nivel deseado de sodio en suero. Para controlar los efectos de **TOBLAPTIN®**, el médico le pedirá que se haga análisis de sangre cada cierto tiempo. Para alcanzar el nivel deseado de sodio sérico, su médico puede en algunos casos administrararle una dosis menor.
- Trague el comprimido sin masticarlo, con un vaso de agua.
- Tome los comprimidos una vez al día preferiblemente por la mañana con o sin alimentos.

Si toma más **TOBLAPTIN®** del que debe

Si toma más comprimidos que la dosis recetada, **beba cantidades abundantes de agua y póngase en contacto con su médico o el hospital más cercano de inmediato**. Recuerde llevar el envase del medicamento para que quede claro lo que ha tomado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología (CIAT), tel. 1722.

Si olvidó tomar **TOBLAPTIN®**

Si olvida tomar su medicamento, debe tomar la dosis en cuanto se acuerde el mismo día. Si no toma un comprimido un día, tome su dosis normal al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con **TOBLAPTIN®**

Si deja de tomar **TOBLAPTIN®**, podría producir que vuelva a tener niveles de sodio bajos. Por lo tanto, sólo debe dejar de tomar este medicamento si observa efectos adversos que requieran atención médica urgente o si se lo indica su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Si nota alguno de los siguientes efectos adversos, puede que necesite recibir atención médica urgente. Deje de tomar **TOBLAPTIN® y póngase en contacto inmediatamente con un médico o acuda al hospital más próximo si:**

- tiene dificultad para orinar.
- observa hinchazón de la cara, los labios o la lengua, prurito, erupción generalizada, respiración sibilante grave o falta de aliento (síntomas de una reacción alérgica).

Consulte a su médico en caso de presentar síntomas de fatiga, pérdida de apetito, molestias en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia (amarilleamiento de la piel o los ojos).

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- sensación de malestar
- sed
- aumento rápido del nivel de sodio

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- beber demasiada agua
- pérdida de agua
- niveles altos de sodio, potasio, creatinina, ácido úrico y azúcar en sangre
- disminución de los niveles de azúcar en sangre
- disminución del apetito
- desmayos
- dolor de cabeza
- mareos
- tensión arterial baja al ponerse de pie
- estreñimiento
- diarrea
- sequedad de boca
- sangrado irregular en zonas de la piel
- picor
- mayor necesidad de orinar u orinar con más frecuencia
- cansancio, debilidad general
- fiebre
- sensación general de malestar
- sangre en la orina
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas en la sangre
- aumento de los niveles de creatinina en la sangre

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- alteración del sentido del gusto
- problemas renales

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

- reacciones alérgicas
- problemas hepáticos
- insuficiencia hepática aguda (IHA)
- aumento de las enzimas hepáticas

5. Conservación de **TOBLAPTIN®**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

Gador
Al cuidado de la vida

Elaborado por Gador S.A., Bs. As., Argentina
Importa, representa y distribuye Laboratorio Gador S.A. N° 259
La Paz 2257 - Montevideo
Tel. 2401 64 44 - Email: uy-info@gador.com
D.T. Quim. Farm. Christian Diaz
Reg. M.S.P. N° 47014 y 47015 - Ley 15443

320626-001

ESTA CARA A LA
VISTA



TOBLAPTIN® 15
TOLVAPTAN 15 mg
TOBLAPTIN® 30
TOLVAPTAN 30 mg

Gador

Venta bajo receta profesional
Industria argentina

Comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **TOBLAPTIN® 15** contiene:
Tolvaptán 15 mg
Excipientes: c.s.
Contiene lactosa

Cada comprimido de **TOBLAPTIN® 30** contiene:

Tolvaptán 30 mg
Excipientes: c.s.
Contiene lactosa

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos, antagonistas de la vasopresina.

Código ATC: C03XA01.

INDICACIONES

Hiponatremia

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **TOBLAPTIN®** 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.

Posología

TOBLAPTIN® 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 reducción en la dosis en pacientes con riesgo de corrección demasiado rápida del sodio (por ej., pacientes con enfermedades oncológicas, niveles basales de sodio sérico muy bajos, que toman diuréticos o que toman suplementos de sodio).

Durante el ajuste de la dosis, se debe monitorizar tanto el sodio sérico como el estado volémico de los pacientes. En caso de que no se produzca un incremento adecuado de los niveles de sodio sérico, se deben considerar otras opciones de tratamiento o bien en lugar del tolvaptán o como tratamiento coadyuvante a éste. El uso de **TOBLAPTIN®** en combinación con otras opciones puede aumentar el riesgo de una corrección demasiado rápida del sodio sérico.

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 **TOBLAPTIN®**.

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 **TOBLAPTIN®** 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.

TOBLAPTIN® no se debe tomar con jugo de pomelo.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

TOBLAPTIN® está contraindicado en pacientes anúricos.

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.

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



10 mm

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de tolvaptán en niños y adolescentes menores de 18 años. **TOBLAPTIN®** 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.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Anuria.
- Hipovolemia.
- Hiponatremia hipovolémica
- Hipernatremia.
- Pacientes que no pueden percibir la sed.
- Embarazo.
- Lactancia.

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 casos, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Disponibilidad de agua

TOBLAPTIN® podría provocar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua, tales como sed, xerostomía y deshidratación. 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 cerciorarse de que los pacientes no se deshidraten demasiado.

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 las acciones que correspondan, lo que puede incluir la necesidad de interrumpir o reducir la dosis de **TOBLAPTIN®** 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 **TOBLAPTIN®** puede causar una elevación excesivamente rápida del sodio sérico (> 12 mmol/l durante 24 horas); por consiguiente, se debe iniciar la supervisión de las concentraciones de sodio sérico en todos los pacientes como máximo 4-6 horas después de iniciarse el tratamiento. Durante los 1-2 primeros días y hasta que se establezca la dosis de **TOBLAPTIN®**, 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.

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 - 12 mmol/l/24 horas y 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 - 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 **TOBLAPTIN®** 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 antes de iniciarse el tratamiento con **TOBLAPTIN®** 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 1-2 días de tratamiento debido a los potenciales efectos aditivos.

No se recomienda la administración concomitante de **TOBLAPTIN®** 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.

Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes que tienen una concentración elevada de glucosa (por ej., superior a 300 mg/dl) podrían presentar pseudohiponatremia. Esta afección debe descartarse antes y durante el tratamiento con **TOBLAPTIN®**.

TOBLAPTIN® puede provocar hiperglucemia. Por lo tanto, los pacientes diabéticos a los que se administre **TOBLAPTIN®** deben ser tratados con precaución. Esto 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.

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 estos ensayos clínicos se observaron aumentos clínicamente significativos (3 veces mayores del límite superior de la normalidad) de la alanina transaminasa (ALT) en suero, así como aumentos clínicamente significativos (2 veces mayores del límite superior de la normalidad) 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% 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 el abandono del tolvaptán. Estos hallazgos pueden ser indicativos del potencial del 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.

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 del abdomen, orina oscura o ictericia. Si se sospecha que existe daño hepático, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con **TOBLAPTIN®**, se debe iniciar un tratamiento adecuado y se deben realizar exploraciones complementarias para determinar la causa probable. No se debe reiniciar el tratamiento con **TOBLAPTIN®** 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 benzacepina o derivados de benzacepina (por ej. benacepril, conivaptán, mesilato de fenoldopam o mirtazapina) puede estar en riesgo de una reacción de hipersensibilidad a tolvaptán.

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

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene tolvaptán, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Lactosa

Este medicamento 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.

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, 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.

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 (por ej., ketoconazol, antibióticos macrólidos, diltiazem) con tolvaptán. La administración conjunta de jugo de pomelo y tolvaptán aumentó 1,8 veces la exposición al tolvaptán. Los pacientes en tratamiento con **TOBLAPTIN®** deben evitar la ingesta de jugo 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 (por ej., rifampicina, barbitúricos) con tolvaptán.

Sustratos de CYP3A4

En sujetos sanos, tolvaptán, un sustrato de CYP3A4, no tiene efectos en las concentraciones plasmáticas de algunos otros sustratos de CYP3A4 (por ej., warfarina o amiodarona). Tolvaptán aumenta las concentraciones plasmáticas de lovastatina de 1,3 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.

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 o tratar otras potenciales causas de la disfunción renal o la deshidratación.

Digoxina

Las concentraciones de digoxina en estado estacionario aumentan (aumento de 1,3 veces en la concentración plasmática máxima observada [C_{max}] y aumento de 1,2 veces en el área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma a lo largo del intervalo de administración [AUC_τ]) cuando se administran de forma conjunta con el tratamiento a dosis múltiple de 60 mg de tolvaptán. Por lo tanto, los pacientes que estén en tratamiento con digoxina deben monitorizarse por si presentan efectos excesivos relacionados con la digoxina al ser tratados con **TOBLAPTIN®**.

Administración concomitante con análogos de la vasopresina

Además de su efecto acuareético renal, el 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.

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. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Tolvaptán está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **TOBLAPTIN®**.

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.

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Está contraindicada la administración de **TOBLAPTIN®** durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de **TOBLAPTIN®** 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.

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 poliquiuria, 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 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".

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | | | |
|--|----------------|--|-----------------|---|
| | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Shock anafiláctico, erupción generalizada |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | Polidipsia, deshidratación, hiperpotasemia, hiperglucemia, hipoglucemia ¹ , hipernatremia ¹ , hiperuricemia ¹ , disminución del apetito | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | Síncope ¹ , cefalea ¹ , mareo ¹ | Disgeusia | |
| Trastornos vasculares | | Hipotensión ortostática | | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | Estreñimiento, diarrea ¹ , Boca seca | | |

| | | | | |
|--|---|--|-----------------------------------|---|
| 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 , aspartato aminotransferasa elevada ¹ , aumento de la creatinina en sangre | Bilirrubina elevada ¹ | Transaminasas elevadas ^{2*} |
| Procedimientos médicos y 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 (acuareisis profusa y prolongada).

En pacientes con sospecha de sobredosis de **TOBLAPTIN®**, 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 acuareisis. 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%).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología (CIAT), tel. 1722.

PRESENTACIÓN

TOBLAPTIN® 15 y TOBLAPTIN® 30 se presentan en envases conteniendo 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

Conservar en su envase original a fin de proteger el contenido de la luz y la humedad.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”