

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolvaptán Accord 7,5 mg comprimidos
Tolvaptán Accord 15 mg comprimidos
Tolvaptán Accord 30 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tolvaptán Accord 7,5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 7,5 mg de tolvaptán.

Excipiente con efecto conocido

17,5 mg de lactosa (en forma de monohidrato) por comprimido

Tolvaptán Accord 15 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 15 mg de tolvaptán.

Excipiente con efecto conocido

35 mg de lactosa (en forma de monohidrato) por comprimido

Tolvaptán Accord 30 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 30 mg de tolvaptán.

Excipiente con efecto conocido

70 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 Accord 7,5 mg comprimidos

Comprimidos no recubiertos de color celeste a azul, redondos, biconvexos, de aproximadamente 5,0 mm, grabados con “MT” en una cara, y con “18” en la otra.

Tolvaptán Accord 15 mg comprimidos

Comprimidos no recubiertos de color celeste a azul, triangulares, biconvexos, de aproximadamente 6,7 x 6,3 x 3,3 mm, grabados con “MT” en una cara, y con “7” en la otra.

Tolvaptán Accord 30 mg comprimidos

Comprimidos no recubiertos de color celeste a azul, redondos, biconvexos, de aproximadamente 8,1 mm, grabados con “MT” en una cara, y con “8” en la otra.

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 se podría incrementar 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 en 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 en 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. 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.

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_{τ}]) 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., etexilato de dabigatrán) 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 acuorético 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/metabolitos 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. 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 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 “frecuencia no conocida”.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				<i>Shock</i> anafiláctico, erupción generalizada
Trastornos del		Polidipsia,		

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
metabolismo y de la nutrición		deshidratación, hipercalemia, hiperglucemia, hipoglucemia ¹ , hipernatremia ¹ , hiperuricemia ¹ , apetito disminuido		
Trastornos del sistema nervioso		Síncope ¹ , cefalea ¹ , mareo	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 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.

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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

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 verse 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 eurolémica 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 Tolvaptán - 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 pacientes con 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 de 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
Estearato de magnesio
Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilcelulosa
Almidón de maíz
Laca de aluminio carmín de índigo (E 132)

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 Accord 7,5/15/30 mg comprimidos, disponibles en blísteres unidos perforados de PVC/Alu de 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1719/001-012

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

Fecha de la primera autorización: 24 de marzo de 2023.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tolvaptán Accord 7,5 mg comprimidos
tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 7,5 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y otros excipientes.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

7 × 1 comprimido
10 × 1 comprimido
28 × 1 comprimido
30 × 1 comprimido

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1719/001
EU/1/23/1719/002
EU/1/23/1719/003
EU/1/23/1719/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote
Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tolvaptán Accord 7,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES UNIDOSIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolvaptán Accord 7,5 mg comprimidos
tolvaptán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP
CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot
Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tolvaptán Accord 15 mg comprimidos
tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 15 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y otros excipientes.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

7 × 1 comprimido
10 × 1 comprimido
28 × 1 comprimido
30 × 1 comprimido

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1719/005
EU/1/23/1719/006
EU/1/23/1719/007
EU/1/23/1719/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote
Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tolvaptán Accord 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES UNIDOSIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolvaptán Accord 15 mg comprimidos
tolvaptán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP
CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot
Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tolvaptán Accord 30 mg comprimidos
tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 30 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y otros excipientes.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

7 × 1 comprimido
10 × 1 comprimido
28 × 1 comprimido
30 × 1 comprimido

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1719/009
EU/1/23/1719/010
EU/1/23/1719/011
EU/1/23/1719/012

13. NÚMERO DE LOTE

Lote
Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tolvaptán Accord 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES UNIDOSIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolvaptán Accord 30 mg comprimidos
tolvaptán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP
CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot
Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Tolvaptán Accord 7,5 mg comprimidos

Tolvaptán Accord 15 mg comprimidos

Tolvaptán Accord 30 mg comprimidos

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 o farmacéutico.
- 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 perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Tolvaptán Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar Tolvaptán Accord
3. Cómo tomar Tolvaptán Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tolvaptán Accord
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tolvaptán Accord y para qué se utiliza

Tolvaptán Accord, 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.

Tolvaptán Accord 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 tomar Tolvaptán Accord

No tome Tolvaptán Accord

- si es alérgico a tolvaptán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o si es alérgico a la benzazepina o los derivados de la 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 de 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 período de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Tolvaptán Accord:

- 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 (p.ej. benazepril, conivaptán, mesilato de fenoldopam o mirtazapina), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6)
- si padece una enfermedad renal llamada poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)
- si tiene diabetes.

Consumo suficiente de agua

Tolvaptán Accord 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 (ver sección 4). Por lo tanto, es importante que tenga acceso a agua y que pueda beber cantidades suficientes cuando sienta sed.

Niños y adolescentes

Tolvaptán Accord no se debe utilizar en el tratamiento de niños y adolescentes (menores de 18 años).

Otros medicamentos y Tolvaptán Accord

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar 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);
- hierba de San Juan, un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión.

Este medicamento puede aumentar los efectos de los siguientes medicamentos:

- digoxina (utilizada para el tratamiento de irregularidades del latido cardiaco y la insuficiencia cardiaca);
- etexilato de dabigatrán (usado como anticoagulante de la sangre);
- metformina (para el tratamiento de la diabetes);
- sulfasalazina (se utiliza para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal o la artritis reumatoide).

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 Tolvaptán Accord. Su médico decidirá lo que es adecuado para usted.

Toma de Tolvaptán Accord con alimentos y bebidas

Evite beber zumo de pomelo cuando tome Tolvaptán Accord.

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 o farmacéutico 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 Tolvaptán Accord 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.

Tolvaptán Accord contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Tolvaptán Accord

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

- El tratamiento con Tolvaptán Accord 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 Tolvaptán Accord, 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 administrarle una dosis de 7,5 mg.
- 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 Tolvaptán Accord del que debe

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

Si olvidó tomar Tolvaptán Accord

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 las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tolvaptán Accord

Si deja de tomar Tolvaptán Accord, podría producir que vuelva a tener niveles de sodio bajos. Por lo tanto, sólo debe dejar de tomar Tolvaptán Accord si observa efectos adversos que requieran atención médica urgente (ver sección 4) o si se lo indica su médico.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- tiene dificultad para orinar

- observa hinchazón de la cara, los labios o la lengua, prurito, erupción generalizada, respiración sibilante 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 del nivel 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 no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tolvaptán Accord

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de EXP o CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tolvaptán Accord

- El principio activo es tolvaptán.
Tolvaptán Accord 7,5 mg comprimidos: cada comprimido contiene 7,5 mg de tolvaptán.
Tolvaptán Accord 15 mg comprimidos: cada comprimido contiene 15 mg de tolvaptán.
Tolvaptán Accord 30 mg comprimidos: cada comprimido contiene 30 mg de tolvaptán.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa y laca de aluminio carmín de índigo (E 132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Tolvaptán Accord 7,5 mg: comprimidos no recubiertos de color celeste a azul, redondos, biconvexos, de aproximadamente 5,0 mm, grabados con “MT” en una cara, y con “18” en la otra.

Tolvaptán Accord 15 mg: comprimidos no recubiertos de color celeste a azul, triangulares, biconvexos, de aproximadamente 6,7 x 6,3 x 3,3 mm, grabados con “MT” en una cara, y con “7” en la otra.

Tolvaptán Accord 30 mg: comprimidos no recubiertos de color celeste a azul, redondos, biconvexos, de aproximadamente 8,1 mm, grabados con “MT” en una cara, y con “8” en la otra.

Tolvaptán Accord 7,5/15/30 mg comprimidos está disponible como blísteres unidos perforados de PVC/Alu, de 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 comprimidos en un envase de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
España

Responsable de la fabricación

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.