



Antagonista selectivo del receptor V2 de la vasopresina, activo por vía oral, con una afinidad superior para dicho receptor que la vasopresina natural. Provoca excreción urinaria que da lugar a un aumento de la acuoresis, reducción de la osmolalidad urinaria y aumento de la natremia. La excreción urinaria de sodio y potasio no se ve afectada significativamente. Tolvaptán disminuye la proliferación de quistes en la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) mediante la reducción intracelular de los niveles de AMPc. Toda la información relativa al uso de este fármaco está extraída de información en pacientes adultos, pues la experiencia en niños es extremadamente escasa.

## **USO CLÍNICO**

No está aprobado su uso en niños. No se ha establecido seguridad ni eficacia en Pediatría (**E: off-label**).

- Poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Enlentecimiento de la progresión del desarrollo de quistes y de la insuficiencia renal en pacientes con PQRAD en estadio 1-3 de la enfermedad renal crónica al inicio del tratamiento y con evidencia de evolución rápida de la enfermedad. Hay estudios en marcha sobre la eficacia del tolvaptán en el control del crecimiento de los quistes así como la función renal en la poliquistosis renal autosómica dominante.
- Hiponatremia importante (<125 mEq/l) o menor pero sintomática en pacientes normovolémicos, secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) o hipervolémicos (cirrosis o insuficiencia cardiaca), resistentes al tratamiento con restricción hídrica.
- Insuficiencia cardiaca. Diversos estudios en adultos objetivan aumento significativo de la natremia en pacientes con insuficiencia cardiaca e hiponatremia, así como disminución de peso, edemas, sensación subjetiva de disnea, sin cambios significativos en su evolución (morbimortalidad), estancia hospitalaria o función cardiaca. Recomendación IIb, Nivel de evidencia B.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) en adultos:**

Se debe administrar 2 veces al día, con un régimen de dosis dividida de 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg o 90 mg + 30 mg. La dosis matutina se deberá tomar al menos 30 minutos antes del desayuno. La segunda dosis diaria se podrá tomar con o sin alimentos. De acuerdo con estos regímenes de dosis dividida, las dosis totales diarias serán de 60 mg, 90 mg o 120 mg.

La dosis inicial es de 60 mg de tolvaptán al día con un régimen de dosis dividida de 45 mg + 15 mg (45 mg al levantarse, antes de desayunar, y 15 mg 8 horas después). La dosis inicial se puede ajustar al alza hasta un régimen de dosis dividida de 90 mg de tolvaptán (60 mg + 30 mg) al día y, a partir de ahí, a un régimen de dosis dividida de 120 mg de tolvaptán (90 mg + 30 mg) al día, si se tolera, con un intervalo de al menos 1 semana entre cada ajuste de dosis. La dosis se debe ajustar con cuidado, para asegurarse de que no haya una mala tolerancia a dosis altas como consecuencia de un ajuste al alza demasiado rápido. La dosis se podrá volver a ajustar a la baja dependiendo de la

tolerabilidad.

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

Tolvaptán ha sido evaluado en un ensayo fase III en niños y adolescentes (4-17 años de edad) para el tratamiento de PQRAD frente a placebo en las siguientes dosis:

- $\geq 20$  kg- $< 45$  kg, 15/7,5 mg dividido en 2 dosis.
- $\geq 45$  kg- $\leq 75$  kg, 30/15 mg dividido en 2 dosis.

### **Hiponatremia importante ( $< 125$ mEq/l) o menor pero sintomática en adultos:**

15 mg/día, incrementable hasta un máximo de 60 mg/día según sea tolerada para conseguir el nivel de natremia deseado. El inicio del tratamiento debe realizarse en el hospital, ya que durante el ajuste de la dosis se debe monitorizar tanto el sodio sérico como el estado volémico de los pacientes. Evitar la restricción hídrica en las primeras 24 horas de tratamiento.

Es muy importante que la corrección de la natremia sea gradual. En caso de elevación demasiado rápida del sodio sérico ( $> 10$ - $12$  mEq/l durante 24 h o  $> 18$  mEq/l durante 48 h) debe interrumpirse el tratamiento y considerarse la administración de suero hipotónico.

**Insuficiencia renal:** contraindicado en caso de anuria; precaución si existe insuficiencia renal grave.

**Insuficiencia hepática:** en pacientes con insuficiencia hepática grave no hay información, se recomienda precaución y vigilar electrolitos y volemia.

### **Administración:**

Vía oral. Administrar 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. No debe tomarse con zumo de pomelo.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio, anuria, hipovolemia, hiponatremia hipovolémica, hipernatremia, pacientes que no pueden percibir la sed.

## **PRECAUCIONES**

- Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave (puede producir hemorragia digestiva en pacientes con cirrosis), diabetes tipo II no controlada.
- En caso de obstrucción parcial del flujo urinario (hipertrofia prostática o alteración de la micción) los pacientes presentan mayor riesgo de retención aguda de orina.
- Beber cantidades suficientes de agua para evitar la deshidratación.

- Interrumpir si la natremia aumenta demasiado rápido (>12 mmol/l durante 24 h) por riesgo de síndrome de desmielinización osmótica. Monitorizar electrolitos (riesgo de hiperpotasemia al producir depleción extracelular), natremia y estado volémico. Evitar uso con soluciones salinas hipertónicas. Utilizar medidas anticonceptivas adecuadas.
- Se ha asociado a elevaciones idiosincráticas de las concentraciones en sangre de alanina transaminasa (ALT) y de aspartato transaminasa (AST), con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes de la bilirrubina total (BT).

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

- Polidipsia, deshidratación, hipercaliemia, hiperglucemia, disminución del apetito; hipotensión ortostática; náuseas, estreñimiento, xerostomía; equimosis, prurito; polaquiuria, poliuria, nicturia; sed, astenia, pirexia; aumento de creatinina en sangre; cefalea, mareo, diarrea.
- Se han descrito casos de *shock* anafiláctico e insuficiencia hepática aguda.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Aumenta concentración de digoxina cuando se coadministra con 60 mg de tolvaptán (monitorizar).
- Puede potenciar el efecto hipercalémico de los IECA.
- Medicamentos con un contenido elevado de sodio como los analgésicos efervescentes y determinados tratamientos para la dispepsia, también pueden aumentar la concentración sérica de sodio.
- No se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 (ketoconazol, fluconazol, antibióticos macrólidos, verapamilo, diltiazem y zumo de pomelo), ni con inductores de CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamacepina, barbitúricos).

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** almidón de maíz, hidroxipropilo de celulosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio y celulosa microcristalina, FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake como colorante.

**Conservación:** conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C) y proteger de la luz y de la humedad.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en febrero de 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Chiong JR, Kim S, Lin J, *et al.* Evaluation of costs associated with tolvaptan-mediated length-of-stay reduction among heart failure patients with hyponatremia in the US, based on the EVEREST trial. *J Med Econ.* 2012;15(2):276-284.
- Higashihara E, Torres VE; TEMPOFormula and 156-05-002 Study Investigators; *et al.* Tolvaptan

in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience..Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(10):2499-2507.

- Informe de Posicionamiento Terapéutico de tolvaptán (Jinarc®) en poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tolvaptan-jinarc-PQRAD.pdf?x98091>
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en:  
<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- Safety, Pharmacokinetics, Tolerability and Efficacy of Tolvaptan in Children and Adolescents With ADPKD (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease). Ensayo clinic. Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos [consultado el 12/02/2021]. Disponible en:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964273>
- Tolvaptan (Samsca™). Drugs@FDA, FDA approved drug products. Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos. Disponible en [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- Torres VE, Meijer E, Bae KT, et al. Rationale and design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) 3-4 Study. Am J Kidney Dis. 2011;57(5):692-699.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado en febrero de 2021]. Disponible en:  
[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.
- Zmily HD, Daifallah S, Ghali J. Tolvaptan, hyponatremia, and heart failure. K. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2011;4:57-71.

**Fecha de actualización:** febrero de 2021.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**