

**PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DEL TOLVAPTAN EN EL SERVICIO DE URGENCIAS, OBSERVACION Y UNIDAD DE CORTA ESTANCIA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

**Indicación de la utilización del Tolvaptan en el servicio de urgencias y Unidad de Corta Estancia:**

**A) Pacientes con insuficiencia cardiaca crónica descompensada con:**

- 1.- Con signos y síntomas de congestión moderada-grave (hipervolemia manifiesta)
- 2.- Con hiponatremia ( $\text{Na} < 130 \text{ mEq/l}$ )
- 3.- Asociado al tratamiento específico de la ICA
- 4.- Asociado al tratamiento específico de la hiponatremia (ver protocolo de la hiponatremia del Servicio de Urgencias/Servicio Farmacia)
- 5.- Con ingreso hospitalario

**B) Tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).**

## **INFORMACIÓN DEL PRODUCTO**

### **1.- Presentación y precio**

<b>Presentaciones y precio</b>			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de 10 unidades (PVL Reino Unido)	Código	Coste por unidad (PVL)
SAMSCA® 15 mg. comprimidos	880 € *	663723	88 € *
SAMSCA® 30 mg. comprimidos	880 € *	663726	88 € *

### **2.- Mecanismo de acción.**

Antagonismo selectivo del receptor de Vasopresina V2 con una afinidad superior que la vasopresina natural. Provoca excreción urinaria que da lugar a un aumento de la acuaresis, reducción de la osmolalidad urinaria y aumento de la natremia.

### **3.- Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.**

#### ***Solicitud del fabricante (FDA):***

- Tratamiento de pacientes con empeoramiento sintomático de la Insuficiencia Cardíaca como tratamiento añadido al estándar de cuidados
- Tratamiento de la hiponatremia euvolémica o hipervolémica secundaria a SIADH, insuficiencia cardíaca o cirrosis.

#### ***La indicación oficialmente aprobada***

- Tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

#### **Información adicional en: Insuficiencia cardíaca aguda (ICA)**

- En pacientes ingresados por ICA, la administración de Tolvaptan añadido a la terapia habitual (incluyendo diuréticos del asa) ha mostrado mejoría de la disnea, mejoría de la diuresis con la consecuente pérdida de peso, sin afectar negativamente a los electrolitos, a la hemodinámica y a la función renal con buena tolerancia respecto al placebo.
- Su administración en la ICA no ha demostrado efectos en la mortalidad a largo plazo ni en la morbilidad asociada a la insuficiencia cardíaca.
- En pacientes con hiponatremia e ICA se ha observado un aumento significativo de la concentración sérica de sodio.

### **4.- Posología, forma de preparación y administración.**

El tratamiento con Samsca® debe iniciarse 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.

El tratamiento con tolvaptán debe iniciarse a una dosis de 15 mg/día. La dosis podría incrementarse a 30 mg/día y de 30 a 60 mg/día a intervalos de 24h o más, siendo la dosis máxima 60 mg. Durante el ajuste de la dosis, se debe monitorizar tanto el sodio sérico como el estado volémico de los pacientes.

Ajuste de dosis tras iniciar tratamiento:

- Si tras 8 h la [Na]s aumenta más de 8 mmol/L: reducir dosis o aumentar aporte hídrico.
- Si tras 24 h la [Na]s aumenta más de 12 mmol/L: reducir dosis o interrumpir tratamiento o aumentar aporte hídrico.
- Si tras 24 h la [Na]s aumenta menos de 5 mmol/L ó [Na]s < 136 mmol/L (valorar Na basal previo): aumentar dosis o disminuir aporte hídrico.

El tratamiento se administra una vez al día, y los pacientes tienen que beber según su sed.

La duración queda determinada por la enfermedad subyacente.

## 5.- Farmacocinética.

- **Absorción y distribución.**

Después de la administración oral, tolvaptán es absorbido rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas 2 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de tolvaptán es de aproximadamente un 56%. La coadministración con alimentos no tiene efectos en las concentraciones plasmáticas.

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

- **Biotransformación y eliminación.**

Tolvaptán es ampliamente metabolizado por el hígado. Menos de un 1% del principio activo inalterado se excreta sin cambios en la orina. 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 del plasma (3%).

- **Linealidad.**

Tolvaptán tiene una farmacocinética lineal para dosis de 15 a 60 mg.

- **Farmacocinética en poblaciones especiales.**

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

El efecto de la función hepática leve o moderadamente alterada (clases A y B de Child-Pugh) en la farmacocinética del tolvaptán se investigó 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 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 de pacientes con insuficiencia cardiaca, las concentraciones de tolvaptán de pacientes con afectación de la función renal leve (aclaramiento de creatinina [Ccr] 50 a 80 ml/min) o moderada (Ccr 20 a 50 ml/min) no fueron significativamente distintas a las concentraciones de tolvaptán en pacientes con una función renal normal (Ccr 80 a 150 ml/min). No se han evaluado la eficacia y la seguridad del tolvaptán en quienes tienen un aclaramiento de creatinina <10 ml/min y, por lo tanto, se desconocen.

## **6.- AREA DE CONCLUSIONES EN EL HGUA.**

### **Consideraciones:**

1.- Se trata de un medicamento con un mecanismo de acción novedoso y que viene a ocupar un lugar en la terapéutica que no contaba con alternativas.

2.- Ha sido evaluado en hiponatremia crónica. De hecho los pacientes con hiponatremia secundarias a patologías agudas fueron excluidos del ensayo pivotal

3.- Existe buena evidencia de su utilidad para aumentar la natremia a corto plazo, aunque no existen evidencias en variables clínicamente más relevantes como mortalidad y otras para el subgrupo de pacientes con SIADH,. Si existe evidencia para el subgrupo de ICC (ensayo no evaluado en este informe) en que se demostró que no afectaba a la mortalidad.

4.- Aunque la solicitud se circunscribía a pacientes con SIADH, existe evidencia de su utilidad en el aumento de la hiponatremia severa también para pacientes con ICC y Cirrosis (Análisis de subgrupos realizado por EMEA, aunque no publicado en el ensayo de Scherier et al).

### **Propuesta:**

**Incluido en la Guía como categoría D-1, con recomendaciones específicas.**

- El tratamiento de la hiponatremia grave secundaria a procesos reversibles y en pacientes hospitalizados, debe ser corregida con aporte de Na y mediante la modificación del proceso de base

- Tolvaptan estaría indicado en
  - Inicio hospitalario del tratamiento de la hiponatremia grave crónica (entendiendo por  $\text{Na} < 130 \text{ mEq/L}$  y que sea sintomática).
  - Mantenimiento de pacientes en tratamiento en episodios de ingreso de cualquier causa.