


# Tolvaptan (Samsca®) per al tractament de la hiponatrèmia secundària a la síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica

CT02/2011  
INFORME CAMUH

 Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**

 Agència d'Informació,  
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

#### **Declaració de conflicte d'interès**

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Esteban Poch declara no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Tolvaptan (Samsca®) per al tractament de la hiponatrèmia secundària a la síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:  
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona  
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | [directio@aatrm.catsalut.cat](mailto:directio@aatrm.catsalut.cat) | [www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, gener 2011, Barcelona  
Correcció: AIAQS  
Disseny: AIAQS  
Dipòsit legal: B.16720-2011

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

# Tolvaptan (Samsca®) per al tractament de la hiponatrèmia secundària a la síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica

## **Autoria i col·laboracions**

### **Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)**

President

Oriol de Solà-Morales

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;  
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M<sup>a</sup> Antònia Manges; Vicente Ortún

Secretària

Núria Paladio

### **Òrgan tècnic de coordinació**

Núria Paladio

Berta Sunyer

Cari Almazán


### **Experts clínics**

Esteban Poch

Servei de Nefrologia. Hospital Clínic de Barcelona

*El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut*

 Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**

 Agència d'Informació,  
Avaluació i Qualitat en Salut

## ÍNDEX

---

Resum.....	5
Resumen.....	7
English summay.....	9
Introducció.....	11
Objectius.....	15
Metodologia.....	15
Resultats.....	16
Avaluació comparada.....	23
Conclusions.....	26
Annex 1. Causes de la síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SSIHAD).....	27
Annex 2. La tecnologia.....	28
Annex 3. Metodologia.....	34
Annex 4. Taules d'evidència.....	36
Abreviacions.....	39
Bibliografia.....	40

## RESUM

---

### Antecedents

La hiponatrèmia és l'alteració electrolítica més freqüent en pacients hospitalitzats. Les causes poden ser múltiples i entre elles s'inclou la síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SSIHAD), patologia caracteritzada per una alliberació anormal de vasopressina. El tolvaptan és un antagonista del receptor de vasopressina 2. Fou aprovat per l'Agència Europea del Medicament (EMA) el mes d'agost de 2009 per a pacients adults amb hiponatrèmia secundària a SSIHAD.

### Objectius

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència del tolvaptan comparada amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, en pacients adults amb hiponatrèmia secundària a SSIHAD.

### Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins al juny de 2010. S'han seleccionat assaigs clínics de fase III i estudis d'extensió. La validesa interna i el grau de recomanació dels estudis inclosos han estat avaluats per un revisor que ha utilitzat els criteris de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). S'ha realitzat una síntesi qualitativa de l'evidència científica.

### Resultats

S'han identificat dos assaigs clínics aleatoritzats, doble cegament, multicèntrics (estudis SALT-1 i SALT-2) que van incloure 448 pacients adults amb hiponatrèmia euvolèmica o hipervolèmica i insuficiència cardíaca crònica (ICC), cirrosi o SSIHAD. Una submostra de pacients (n=111) van ser inclosos posteriorment en un estudi d'extensió, l'objectiu principal del qual va ser la seguretat.

En tots dos estudis, els pacients van rebre tolvaptan 15-60 mg/dia (dosi individualitzada segons tolerància) o placebo, a més de tractament estàndard per la seva condició, fins a trenta dies. Les anàlisis combinades mostren que els pacients tractats amb tolvaptan van experimentar millores més importants que amb placebo en les dues variables principals (canvi mitjà diari de l'àrea sota la corba de la concentració plasmàtica de sodi des de l'entrada a l'estudi fins al dia 4 i 30). Els beneficis es van observar en pacients amb hiponatrèmia lleu (<135 mmol/L) i moderada (<130 mmol/L) a l'entrada en l'estudi i amb independència de l'etiologia. L'efecte del tractament va ser superior en pacients amb SSIHAD segons anàlisis de subgrups. El tolvaptan fou superior a placebo en la majoria de variables secundàries analitzades. Les concentracions plasmàtiques de sodi són comparables a les dels pacients tractats amb placebo una vegada suspès el tractament. No s'han analitzat els beneficis del tolvaptan en termes de millora simptomatològica dels pacients. La normalització de les concentracions plasmàtiques de sodi es manté estable durant el tractament amb tolvaptan a llarg termini.

Tolvaptan és un fàrmac generalment ben tolerat a curt i llarg termini. Els principals esdeveniments adversos descrits en els estudis clínics són set, sequedat de la boca i pol·laciúria. El nombre de pacients retirats i morts en els estudis pivotals fou similar entre el grup de tractament i el grup placebo. Tot i que no s'han descrit casos de síndrome de desmielinització osmòtica existeix el risc potencial d'aparició i per aquest motiu el tractament amb tolvaptan ha d'iniciar-se en l'àmbit hospitalari.

No s'han localitzat dades del cost-efectivitat del tolvaptan. El cost del tractament és de 75,036-150,072 €/dia per pacient. Aquest és inicialment assumit per l'hospital mentre el pacient és ingressat per controlar els nivells de sodi.

### **Conclusions**

El tolvaptan corregeix les concentracions plasmàtiques de sodi de manera ràpida en pacients amb hiponatrèmia secundària a ICC, cirrosi i SSIHAD. Les dades en pacients amb SSIHAD que indicarien un major efecte del tolvaptan comparat amb pacients amb altres etiologies són limitades i provenen de les anàlisis de subgrups. Aquesta és, però, la indicació aprovada a la Unió Europea. No s'han establert els beneficis del tolvaptan en termes de millora simptomatològica dels pacients amb hiponatrèmia.

## RESUMEN

---

### Antecedentes

La hiponatremia es la alteración electrolítica más frecuente en pacientes hospitalizados. Las causas pueden ser múltiples y entre ellas se incluye el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHAD), patología caracterizada por una liberación anormal de vasopresina. El tolvaptán es un antagonista del receptor de la vasopresina 2. Fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el mes de agosto de 2009 para pacientes adultos con hiponatremia secundaria a SSIHAD.

### Objetivos

Evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia del tolvaptán comparado con cualquier alternativa de tratamiento, incluido el placebo, en pacientes adultos con hiponatremia secundaria a SSIHAD.

### Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta junio de 2010. Se han seleccionado ensayos clínicos de fase III y estudios de extensión. La validez interna y el grado de recomendación de los estudios incluidos han sido evaluados por un revisor que ha utilizado los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Se ha realizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica.

### Resultados

Se han identificado dos ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, multicéntricos (estudios SALT-1 y SALT-2) que incluyeron a 448 pacientes adultos con hiponatremia euvolémica o hipervolémica e insuficiencia cardíaca crónica (ICC), cirrosis o SSIHAD. Una submuestra de pacientes (n=111) fueron incluidos posteriormente en un estudio de extensión, cuyo objetivo principal fue la seguridad.

En ambos estudios, los pacientes recibieron tolvaptán 15-60 mg/día (dosis individualizada según tolerancia) o placebo, además de tratamiento estándar para su condición, hasta treinta días. Los análisis combinados muestran que los pacientes tratados con tolvaptán experimentaron mejoras más importantes que con placebo en las dos variables principales (cambio medio diario del área bajo la curva de la concentración plasmática de sodio desde la entrada al estudio hasta el día 4 y 30). Los beneficios se observaron en pacientes con hiponatremia leve (<135 mmol/L) y moderada (<130 mmol/L) a la entrada en el estudio y con independencia de la etiología. El efecto del tratamiento fue superior en pacientes con SSIHAD según análisis de subgrupos. El tolvaptán fue superior a placebo en la mayoría de variables secundarias analizadas. Las concentraciones plasmáticas de sodio son comparables a las de los pacientes tratados con placebo una vez suspendido el tratamiento. No se han analizado los beneficios del tolvaptán en términos de mejora sintomatológica de los pacientes. La normalización de las concentraciones plasmáticas de sodio se mantiene estable durante el tratamiento con tolvaptán a largo plazo.

Tolvaptán es un fármaco generalmente bien tolerado a corto y largo plazo. Los principales eventos adversos descritos en los estudios clínicos son sed, sequedad de la boca y polaquiuria. El número de pacientes retirados y muertos en los estudios pivotaes fue similar entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo. Aunque no se han descrito casos de síndrome de desmielinización osmótica, existe el riesgo potencial de aparición y por este motivo el tratamiento con tolvaptán debe iniciarse en el ámbito hospitalario.

No se han localizado datos de coste-efectividad del tolvaptán. El coste del tratamiento es de 75.036 a 150.072 €/día por paciente. Éste es inicialmente asumido por el hospital mientras el paciente está ingresado para controlar los niveles de sodio.

### **Conclusiones**

El tolvaptán corrige las concentraciones plasmáticas de sodio de manera rápida en pacientes con hiponatremia secundaria a ICC, cirrosis y SSIHAD. Los datos en pacientes con SSIHAD que indicarían un mayor efecto del tolvaptán comparado con pacientes con otras etiologías son limitados y provienen de los análisis de subgrupos. Sin embargo, es ésta la indicación aprobada en la Unión Europea. No se han establecido los beneficios del tolvaptán en términos de mejora sintomatológica de los pacientes con hiponatremia.



## ENGLISH SUMMAY

---

### Title

Tolvaptan (Samsca®) for the treatment of hyponatremia associated with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

### Background

Hyponatremia is the most frequent electrolyte disturbance in hospitalized patients. Its causes are several and include the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), a pathology characterized by an abnormal release of vasopressin. Tolvaptan is a vasopressin receptor 2 antagonist. It was approved by the European Medicines Agency in August 2009 for adult patients with hyponatremia associated with SIADH.

### Objectives

To assess the efficacy, safety and efficiency of tolvaptan compared with any other treatment alternatives, including placebo, in adult patients with hyponatremia associated with SIADH.

### Methodology

Systematic review of the scientific evidence available up until June 2010. Phase III clinical trials and extension studies have been selected. Internal validity and the grade of recommendation of the studies included have been assessed by a reviewer who has used the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) criteria. A qualitative synthesis of the scientific evidence has been performed.

### Results

Two double blind, randomized, multicentre clinical trials (SALT-1 and SALT-2) that included 448 adult patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia and chronic cardiac insufficiency (CCI), cirrhosis or SIADH have been identified. A subsample of patients (n=111) was later included in an extension study, the primary objective of which was safety.

In both studies, the patients received tolvaptan 15-60 mg/day (individualized dose based on tolerance) or placebo, in addition to the standard treatment for their condition, for 30 days. The combined analyses show that patients treated with tolvaptan experienced more significant improvements than patients who received placebo in both primary variables (mean daily change of the area below the curve of blood sodium concentration since entering the study up to days 4 and 30). Benefits were observed in patients with mild (<135 mmol/L) and moderate (<130 mmol/L) hyponatremia at the beginning of the study and regardless of their etiology. Treatment effect was greater in patients with SIADH according to subgroup analysis. Tolvaptan was superior to placebo in most of the secondary variables that were analysed. Blood sodium concentrations are comparable to those of patients treated with placebo once treatment has been discontinued. The benefits of tolvaptan in terms of symptom improvement in patients have not been analysed. Normalization of blood sodium concentrations remains stable during long-term treatment with tolvaptan.

Tolvaptan is a drug that is generally well tolerated in the short and long term. The main adverse events reported in the clinical studies are thirst, mouth dryness and pollakiuria. The number of patients who were removed from treatment or died in the pivotal studies was similar between the treatment group and the placebo group. Although cases of osmotic demyelination syndrome have not been reported, there is the potential risk of its onset and for this reason tolvaptan treatment must be initiated in the hospital.

No data on the cost-effectiveness of tolvaptan have been found. The cost of treatment is 75,036-150,072 €/day per patient. This cost is initially covered by the hospital while the patient is admitted to monitor sodium levels.

### **Conclusions**

Tolvaptan quickly corrects blood sodium concentrations in patients with hyponatremia associated with CCI, cirrhosis and SIADH. Data in patients with SIADH that would indicate a greater impact of tolvaptan compared with patients with other etiologies are limited and stem from subgroup analyses. This is, however, the indication approved by the European Union. The benefits of tolvaptan in terms of symptom improvement in patients with hyponatremia have not been established.

## INTRODUCCIÓ

---

### Hiponatrèmia

La hiponatrèmia és defineix com la presència de concentracions plasmàtiques de sodi (natrèmia)  $\leq 135$  mmol/L. És l'alteració electrolítica més freqüent en pacients hospitalitzats (15%-30%)<sup>1</sup>. Es classifica en 3 tipus d'acord amb les pèrdues d'aigua corporal i sodi: 1) hipovolèmica (pèrdua d'aigua i sodi, però la pèrdua de sodi és superior); 2) euvolèmica (augment del volum d'aigua, però el contingut de sodi no varia); i 3) hipervolèmica (augment d'aigua i sodi, però l'augment d'aigua és superior).

La hiponatrèmia està associada a múltiples condicions clíniques, entre les quals s'inclouen la insuficiència cardíaca crònica, la cirrosi hepàtica i la síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SSIHAD). La darrera és responsable del 30% de les hiponatrèmies<sup>1,2</sup>. El risc d'hiponatrèmia secundària a SSIHAD augmenta amb l'edat.

Les manifestacions clíniques es relacionen amb els desplaçaments osmòtics de l'aigua que provoquen un augment del volum del fluid intracel·lular, en particular turgència de les cèl·lules cerebrals (edema cerebral). Per tant, els símptomes són principalment neurològics, i la seva gravetat depèn tant de la velocitat d'instauració (<48 hores o >48 hores) com de la concentració plasmàtica absoluta de sodi (lleu 130-134 mmol/L, moderada 120-129 mmol/L o greu <120 mmol/L)<sup>3</sup>.

En pacients amb hiponatrèmia lleu s'observen cefalea, irritabilitat, inhabilitat de concentrar-se, depressió i/o alteracions de caràcter. A mesura que la natrèmia disminueix els símptomes empitjoren i apareixen també nàusees, letargia, confusió i desorientació i estat mental alterat. Quan la concentració plasmàtica de sodi és <110 mmol/L, o disminueix de manera sobtada, poden aparèixer vòmits, obnubilació, convulsions i coma<sup>4</sup>.

En casos d'hiponatrèmia aguda, aquella que apareix en menys de 48 hores, pot aparèixer edema cerebral. En la hiponatrèmia crònica els mecanismes compensadors de pèrdua de sodi, potassi i osmòlits per part de les cèl·lules cerebrals aconseguen disminuir l'edema cerebral i els seus símptomes<sup>2</sup>. Alguns casos d'hiponatrèmia crònica poden ser asimptomàtics si bé les dades suggereixen que els dèficits neurològics són més freqüents que en pacients amb concentracions de sodi normals<sup>1</sup>.

La hiponatrèmia s'ha associat a un augment de la mortalitat i a estades hospitalàries més llargues<sup>5</sup>. Aquesta associació pot ser més pronunciada en pacients amb càncer metastàtic, malaltia cardíaca i pacients ingressats per cirurgia ortopèdica<sup>6</sup>.

### Síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica

L'SSIHAD es caracteritza per una alliberació anormal de vasopressina, també anomenada hormona antidiürètica (HAD), i responsable del control de la secreció normal d'aigua en orina, al lòbul posterior de la hipòfisi o per la síntesi ectòpica d'aquesta hormona.

La conseqüència de la secreció inadequada d'HAD és una alteració en l'eliminació de líquid a nivell renal que origina un quadre d'hiponatrèmia euvolèmica (concentracions plasmàtiques de sodi  $\leq 135$  mmol/L sense alteració del líquid extracel·lular ni del volum arterial circulant). Els pacients amb SSIHAD sovint presenten també osmolalitat en orina  $>100$  mOsm/kg<sup>1</sup>.

### **Epidemiologia**

No es disposa de dades epidemiològiques d'hiponatrèmia secundària a SSIHAD a Espanya. Tanmateix, un estudi realitzat per Otsuka, laboratori titular del tolvaptan, ha estimat que la prevalença de l'SSIHAD és del 0,003% (1.220 pacients diagnosticats al 2006) a partir de projeccions d'altres hospitalàries en 176 hospitals de l'Estat espanyol. El mateix estudi indicaria que la taxa de mortalitat intrahospitalària seria del 12,1%<sup>7</sup>.

Aproximadament el 60% dels pacients amb SSIHAD són homes i el 70% tenen  $\geq 60$  anys<sup>7</sup>.

### **Etiologia**

Les causes de l'SSIHAD són múltiples però poden classificar-se en aquelles relacionades amb malalties de base (tumors, malalties pulmonars o alteracions del sistema nerviós central) i les relacionades amb l'administració de determinats fàrmacs, entre d'altres<sup>1</sup> (**Annex 2**).

El pronòstic de l'SSIHAD depèn de l'etiologia, del fet de tractar-se d'una malaltia maligna o benigna, i que sigui un episodi agut o es tracti d'una forma crònica.

### **Classificació**

Existeixen 4 tipus de SSIHAD (Taula 1):

**Taula 1. Classificació de l'SSIHAD**

Tipus	Comentaris
<b>Tipus A</b>	És la forma més freqüent de l'SSIHAD (40-60%) Els pacients presenten secreció excessiva de vasopressina sense relació amb l'osmolaritat plasmàtica És característica en càncer de pulmó i nasofaringi
<b>Tipus B</b>	Es tracta d'una forma bastant freqüent (20-40%) El llindar osmòtic d'alliberació de vasopressina és més baix que en condicions normals
<b>Tipus C</b>	És poc freqüent Es caracteritza per un fracàs en la supressió de la secreció de vasopressina a osmolaritats plasmàtiques per sota del llindar osmòtic
<b>Tipus D</b>	És poc freqüent Els nivells de vasopressina són baixos o no detectables i no s'observen anomalies en la circulació de resposta a vasopressina

SSIHAD: síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica

Adaptat de Hannon<sup>8</sup>

### **Diagnòstic**

El diagnòstic de l'SSIHAD es realitza a nivell hospitalari després de l'aparició d'una crisi aguda o per detecció de concentracions baixes de sodi en les analítiques rutinàries.

En ocasions el diagnòstic pot ser difícil, ja que si la hiponatrèmia és lleu o moderada i d'instauració progressiva pot ser asimptomàtica o presentar-se només en forma de símptomes digestius com anorèxia, nàusees o vòmits.

Els criteris diagnòstics de l' SSIHAD són<sup>8</sup>:

1. Hipoosmolalitat: osmolalitat plasmàtica <280 mosmol/kg o concentració de sodi plasmàtica <134 mmol/l.
2. Concentració urinària inadequada ( $U_{osm} >100$  mOsm/kg) en presència d'hiponatrèmia.
3. Quadre clínic d'euvolemia (no hi ha tercer espai ni hipovolemia).
4. Concentració elevada de sodi en orina (>40mmol/l), quan la ingesta dietètica de sal i aigua es normal.
5. Descartar hipotiroïdisme, diürètics i dèficit de glucocorticosteroides, particularment en pacients amb neurocirurgia.

### Tractament de la hiponatrèmia secundària a SSIHAD

El tractament etiològic de la hiponatrèmia consisteix en l'eliminació o control de la causa subjacent. Això no és sempre possible i per aquest motiu l'objectiu del tractament consisteix en el restabliment de la concentració plasmàtica de sodi per evitar-ne les conseqüències.

A Espanya no existeix cap guia de pràctica clínica específica per a la hiponatrèmia però hi ha publicacions que poden ser utilitzades a títol orientatiu<sup>2,4</sup>.

Les estratègies terapèutiques utilitzades inclouen la restricció hídrica, la reposició externa de sodi i l'administració de furosemida, demeclociclina (no disponible a l'Estat espanyol), liti o urea. Els fàrmacs utilitzats presenten un efecte anti-diürètic tot i que la hiponatrèmia secundària a SSIHAD no altera el volum de líquid corporal<sup>9</sup>. En general, els tractaments actuals són inespecífics i no aconsegueixen un control adequat de les concentracions de sodi. Per aquest motiu els pacients poden patir descompensacions<sup>10</sup>. A més a més el liti i la demeclociclina presenten un perfil d'efectes adversos indesitjats greus, ja que són nefrotòxics.

Recentment, s'han incorporat els vaptans, una nova família de fàrmacs que actua com antagonista del receptor de la vasopressina 2 (receptor V2). Dels 5 estudiats i/o aprovats en pacients amb SSIHAD (Taula 2), només el tolvaptan està disponible a Europa a dia d'avui.

**Taula 2. Antagonistes del receptor de vasopressina 2**

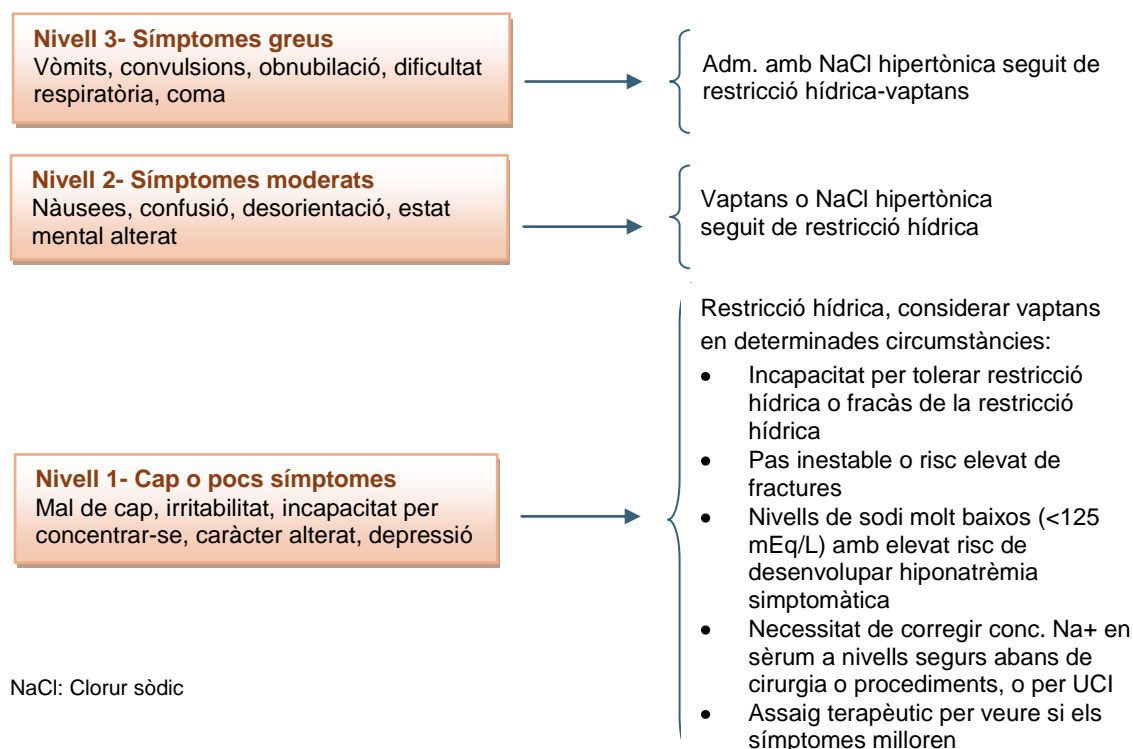
Principi actiu	Receptor	Via d'administració	Autorització
Tolvaptan	V2	Oral	FDA i EMA
Conivaptan	V1a i V2	i.v./ Oral	FDA
Lixivaptan	V2	Oral	Assajos clínics
Mozavaptan	V2	Oral	Japó
Satavaptan	V2	Oral	-

EMA: Agència Europea del Medicament; FDA: Food Drug Administration; i.v.: intravenós; V1: receptor vasopressina 1; V2: receptor vasopressina 2

Taula adaptada de Sherlock<sup>9</sup>

L'estratègia terapèutica emprada per tractar un pacient amb hiponatrèmia euvolèmica dependrà de la gravetat dels símptomes i de si es tracta d'un episodi agut o no<sup>4</sup> (vegeu Figura 1)

**Figura 1. Algoritme per al tractament de pacients amb hiponatrèmia euvolèmica**



### **Tolvaptan**

El tolvaptan (Samsca®) és un antagonista no-peptídic de la vasopressina que bloqueja la unió de la vasopressina amb els receptors de la vasopressina 2 de la porció distal de la nefrona (concretament en el túbul col·lector) i indueix l'eliminació d'aigua lliure sense depleció d'electròlits. Fou aprovat per l'EMA el mes d'agost del 2009 per al tractament de pacients adults amb hiponatrèmia secundària a SSIHAD.

La dosi d'inici recomanada de tolvaptan és de 15 mg per via oral una vegada al dia, que es pot incrementar fins a 60 mg una vegada al dia, segons tolerància, per aconseguir la concentració desitjada de sodi plasmàtic. El tractament es manté fins que la patologia subjacent hagi estat tractada adequadament o fins que la hiponatrèmia deixi de ser un problema clínic.

Durant la primera fase d'individualització de dosi és necessari fer un control estricte de la concentració plasmàtica de sodi i de la volèmia. Per aquest motiu l'inici del tractament ha de realitzar-se sempre en l'àmbit hospitalari.

Samsca® es presenta en comprimits de 15 i 30 mg a un preu d'adquisició per envàs de 10 comprimits de 750,36 € (PVL IVA inclòs) (CNM 6637234 i 6637265).

Les característiques del fàrmac (fitxa tècnica) poden consultar-se a l'**Annex 2**.

## **OBJECTIUS**

---

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència del tolvaptan comparat amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, en pacients adults amb hiponatrèmia secundària a SSIHAD.

## **METODOLOGIA**

---

La descripció detallada de mètodes emprats en l'elaboració d'aquest document pot consultar-se a l'**Annex 3**.

## RESULTATS

### Resum de l'evidència clínica

L'eficàcia i seguretat del tolvaptan ha estat avaluada en 3 assaigs clínics de fase III en pacients amb diferents patologies (estudis SALT-1, SALT-2 i EVEREST). Un d'ells (estudi EVEREST) només va incloure pacients amb insuficiència cardíaca i no ha estat inclòs en la revisió.

Els estudis SALT-1 i SALT-2 (estudis pivotals) han estat publicats conjuntament en una revista amb revisió per parells. Els resultats per a la subpoblació de pacients amb SSIHAD han estat presentats en fòrums científics<sup>11</sup> i es troben disponibles també en l'informe d'avaluació de l'EMA<sup>12</sup>. A més, es disposa de l'estudi d'extensió que va incloure part dels pacients inclosos en els estudis pivotals<sup>13</sup>.

### Característiques dels estudis

La **Taula 3** presenta les principals característiques dels estudis inclosos (la descripció més detallada de cadascun dels estudis es mostra a les taules d'evidència de l'**Annex 4**).

**Taula 3. Característiques principals dels estudis publicats del tolvaptan**

Estudi	Disseny	Objectiu principal	Participants	Intervenció (n)
<b>SALT -1</b>	Fase III Aleatoritzat Cegament doble Comparatiu Multicèntric	Eficàcia	>18 anys Hiponatrèmia (<135 mEq/L) euvolèmica o hipervolèmica secundària a ICC, cirrosi o SSIHAD	Tolvaptan 15-60 mg/dia x 30 dies (102) Placebo (103)
<b>SALT-2</b>	Fase III Aleatoritzat Cegament doble Comparatiu Multicèntric	Eficàcia	>18 anys Hiponatrèmia (<135 mEq/L) euvolèmica o hipervolèmica secundària a ICC, cirrosi o SSIHAD	Tolvaptan 15-60 mg/dia x 30 dies (123) Placebo (120)
<b>SALTWATER</b>	Estudi extensió Obert No comparatiu Multicèntric	Seguretat i eficàcia a llarg termini	>18 anys Hiponatrèmia (<135 mEq/L) euvolèmica o hipervolèmica secundària a ICC, cirrosi o SSIHAD	Tolvaptan 15-60 mg/dia (111)

ICC: insuficiència cardíaca crònica; SSIHAD: síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiurètica

### ESTUDIS SALT-1 I SALT-2

Els estudis SALT-1 i SALT-2 són dos assaigs clínics aleatoritzats de fase III, multicèntrics, amb doble cegament i comparats amb placebo. L'estudi SALT-1 es va realitzar a EUA (42 centres) i l'estudi SALT-2 a EUA, Canadà i Europa (50 centres).

Ambdós estudis van incloure pacients adults (SALT-1 n=205; SALT-2 n=243) amb hiponatrèmia euvolèmica o hipervolèmica (es va considerar el valor normal de sodi >135 mmol/L, hiponatrèmia lleu de 130-135 mmol/L, i que com a mínim el 50% dels pacients tinguessin criteris d'hiponatrèmia marcada <130 mmol/L). Van incloure's pacients amb insuficiència cardíaca crònica (30,2%), cirrosi hepàtica (27,06%) o SSIHAD (42,2%). Van excloure's pacients amb hiponatrèmia hipovolèmica, hiponatrèmia induïda per fàrmacs,



potomania, trauma cranial, infart de miocardi, cirurgia cardíaca, accident cerebrovascular, pressió sistòlica <90 mmHg o escala Child-Pugh >10, concentració plasmàtica de sodi <120 mmol/L associada a alteracions neurològiques, hipertensió pulmonar i infecció de vies urinàries.

Els pacients es van estratificar d'acord amb les concentracions basals de sodi (130-134 mmol/L i <130 mmol/L) i la presència d'insuficiència cardíaca crònica.

Els pacients van ser aleatoritzats (1:1) a rebre tolvaptan o placebo. El tractament es va iniciar en l'àmbit hospitalari i es va mantenir en règim ambulatori. Es va permetre el tractament concomitant de la patologia de base però no l'administració d'altres tractaments per a la hiponatrèmia (demeclociclina, liti o urea). La restricció hídrica no va ser obligatòria.

La dosi inicial de tolvaptan va ser de 15 mg/dia. Aquesta va poder augmentar-se fins a 60 mg durant els primers quatre dies d'acord amb el règim proposat per protocol per aconseguir una correcció lenta i progressiva de la concentració de sodi. El tractament es va administrar fins un màxim de trenta dies. Els pacients van ser seguits durant 7 dies a partir de la suspensió del tractament.

La variable principal de resultat va ser el canvi mitjà diari de l'àrea sota la corba (AUC) de la concentració plasmàtica de sodi des de l'entrada a l'estudi fins al dia 4 i 30 de tractament. Altres variables d'estudi van incloure el canvi de l'AUC de la concentració plasmàtica de sodi en pacients amb hiponatrèmia important, la concentració absoluta de sodi en cada visita, el temps fins a la normalització de la concentració plasmàtica de sodi, percentatge de pacients amb normalització de la concentració plasmàtica de sodi entre el dia 4 i 30, la categoria de la concentració de sodi plasmàtic (normal, lleu o important) el dia 4 i 30 per als pacients amb hiponatrèmia lleu o important a l'entrada en l'estudi, la ingesta hídrica i diüresi el dia 1, el canvi en el pes corporal en pacients amb hiponatrèmia hipervolèmica el dia 1, ús de restricció de líquids o solució salina de rescat, canvis en el component físic i mental el qüestionari de salut SF-12 i els esdeveniments adversos.

La majoria de pacients (59%) van ser homes amb una mitjana d'edat de 62 anys.

#### ESTUDI SALTWATER

L'estudi SALTWATER és un estudi obert d'extensió no comparatiu que va incloure 111 dels 325 pacients amb hiponatrèmia que van finalitzar els estudis pivotals (18% cirrosi, 30% ICC i 52% SSIHAD). La dosi mitjana de tolvaptan va ser de 30 mg. El temps mitjà des de la finalització dels estudis SALT-1 i -2 fins a l'entrada en trenta dies màxim. El temps mitjà de seguiment va ser aproximadament de dos anys. No es va restringir l'administració de medicació concomitant, excepte antagonistes de la vasopressina. Es va permetre el tractament estàndard d'hiponatrèmia, inclosa la restricció hídrica, demeclociclina i urea. La seguretat va ser l'objectiu principal.

#### **Qualitat metodològica**

Els estudis SALT-1 i -2 són assaigs clínics aleatoris (mètode d'aleatorització centralitzada amb blocs a l'atzar permutat i estratificat segons descrit anteriorment). No s'especifica el mètode d'emascament de l'assignació. Es tracta de dos estudis amb cegament doble.

D'acord amb la informació disponible en l'informe d'avaluació de l'EMA el tolvaptan i el placebo es van dispensar en paquets iguals i tenien el mateix aspecte. Es descriuen els abandonaments i les retirades (n=113; 52 tolvaptan i 61 placebo), es descriu el càlcul de la mostra i l'anàlisi estadística es va fer per intenció de tractar. Els grups de pacients van ser comparables i no es descriuen diferències entre el moment i les raons d'abandonament de l'estudi entre grups. Es considera que el seu risc de biaix és baix amb un grau d'evidència en l'escala SIGN 1+ .

L'estudi d'extensió és un estudi obert sense grup comparador. Es considera que aquest estudi té una probabilitat alta de biaix amb un grau d'evidència en l'escala SIGN 1-. No obstant això, disposen de dades que són d'utilitat per conèixer la seva seguretat i eficàcia/efectivitat a més llarg termini.

## Eficàcia del tolvaptan

### Estudis SALT-1 i -2

#### RESULTATS PRINCIPALS

En les anàlisis combinades, el canvi mitjà diari de l'AUC de la concentració plasmàtica de sodi el dia 4 i 30 va ser superior en el grup tolvaptan comparat amb placebo ( $p < 0,001$ ) en els tres grups de pacients i amb independència del grau d'hiponatrèmia (**Taula 4**). La màxima diferència comparada amb placebo es va observar en el grup de pacients amb SSIHAD<sup>12</sup>.

**Taula 4. Resultats principals d'eficàcia**

Pacients		SALT-1			SALT-2		
		Tolvaptan (n=102)	Placebo (n=103)	p-valor	Tolvaptan (n=123)	Placebo (n=120)	p-valor
Canvi en la mitjana diària de l'AUC de concentració plasmàtica de sodi dia 4	Tots	3,62±2,28	0,25±2,08	<0,001	4,33±2,87	0,42±2,56	<0,001
	Hiponatrèmia lleu	2,52±1,95	-0,32±2,27	<0,001	3,59±2,34	0,18±2,01	<0,001
	Hiponatrèmia greu	4,56±2,88	0,76±1,77	<0,001	5,06±3,16	0,7±2,99	<0,001
Canvi en la mitjana diària de l'AUC de la concentració plasmàtica de sodi dia 30	Tots	6,22±4,10	1,66±3,59	<0,001	6,20±3,92	1,84±3,83	<0,001
	Hiponatrèmia lleu	3,87±3,01	0,68±2,78	<0,001	4,68±2,91	0,94±2,89	<0,001
	Hiponatrèmia greu	8,24±3,84	2,54±4,01	<0,001	7,60±4,31	2,72±4,41	<0,001

AUC: àrea sota la corba

#### ALTRES RESULTATS (ANÀLISIS COMBINADES)

- El canvi de l'AUC de la concentració plasmàtica de sodi en pacients amb hiponatrèmia marcada des del dia 4 al 30 va ser significativament superior en el grup tolvaptan comparat amb placebo ( $p < 0,001$  en tots dos estudis).
- La concentració absoluta de sodi en cada visita va ser significativament superior en el grup tractat amb tolvaptan comparat amb placebo ( $p < 0,001$  en tots dos estudis).
- El temps fins a la normalització de la concentració plasmàtica de sodi va ser inferior en el grup tractat amb tolvaptan comparat amb placebo (no s'han publicat resultats).

- El percentatge de pacients amb normalització de la concentració plasmàtica de sodi entre el dia 4 i 30 va ser significativament superior en el grup tractat amb tolvaptan comparat amb placebo ( $p < 0,001$  en tots dos estudis)<sup>a</sup>.
- El percentatge de pacients amb hiponatrèmia moderada entre el dia 4 i 30 va ser inferior en el grup tractat amb tolvaptan comparat amb placebo.
- La diferència entre la ingesta i l'eliminació de líquids en el dia 1 va ser significativament superior en el grup tractat amb tolvaptan comparat amb placebo ( $p < 0,001$  en tots dos estudis).
- El percentatge de pacients que van requerir restricció de fluids va ser inferior en els pacients tractats amb tolvaptan ( $p = 0,08$ ).
- No es van observar diferències estadísticament significatives en les puntuacions del component físic de l'SF-12 entre grups. Les puntuacions del component mental van millorar en l'anàlisi combinada ( $p = 0,02$ ) i en l'estudi SALT-1 ( $p = 0,02$ ) però no en el SALT-2 ( $p = 0,14$ ).
- No hi ha resultats publicats sobre el canvi del pes corporal en pacients amb hiponatrèmia hipervolèmica el dia 1 i l'ús d'infusió salina de rescat.

#### RESULTATS EN PACIENTS AMB SSIHAD

- El tolvaptan és superior al placebo en:
  - El canvi mitjà diari de l'AUC de la concentració plasmàtica de sodi des de l'entrada en l'estudi fins al dia 4 i 30 ( $p$ -valor no descrit).
    - El canvi de la concentració mitjana plasmàtica de sodi en cada temps de mesura ( $p$ -valor no descrit).
    - El temps fins a la normalització de la concentració plasmàtica de sodi ( $p$ -valor no descrit).
    - El percentatge de pacients amb concentracions plasmàtiques de sodi dins normalitat dia 4 i 30 ( $p < 0,001$ ).
- El canvi en la concentració mitjana de sodi va ser màxima en el dia 30 comparat amb el valor a l'entrada en l'estudi i superior en el grup tolvaptan ( $p = 0,001$ ).
- Les diferències entre grups es perden en finalitzar el tractament (dia 37).
- El percentatge de pacients amb restricció hídrica fou inferior en el grup tractat amb tolvaptan comparat amb placebo (5% vs. 22%,  $p = 0,001$ ).

<sup>a</sup> NNT= 3,7 (% de pacients amb hiponatrèmia normalitzada el dia 4: tolvaptan: 40% i placebo: 13%).

## RESULTATS A LLARG TERMINI

- La correcció de la concentració plasmàtica de sodi durant les primeres 8 hores va ser similar a la dels estudis SALT-1 i -2.
- L'assignació a tolvaptan o placebo en els estudis SALT-1 i SALT-2 no va alterar els resultats.
- >60% i del 45% dels pacients amb hiponatrèmia lleu o important, respectivament, presentaven concentracions plasmàtiques de sodi normals a la setmana 4.

### Seguretat del tolvaptan

#### *Estudis SALT-1 i -2*

- Els esdeveniments adversos més freqüents observats en els estudis SALT-1 i -2 van ser set i sequedat de boca.
- Un total de 26 esdeveniments adversos greus observats van relacionar-se amb l'administració de tractament. D'aquests, 11 es van presentar en 8 pacients del grup tolvaptan i van incloure: deshidratació amb hipotensió, deshidratació amb mareig, síncope, insuficiència renal aguda, ascites, augment de la concentració plasmàtica de sodi i creatinina, i sèpsia per *Escherichia coli* amb insuficiència respiratòria en un pacient. Els 15 esdeveniments adversos greus restants es van observar en 10 pacients del grup placebo. Aquests van incloure: insuficiència renal aguda en dos pacients, erupció en dos pacients, empitjorament de la insuficiència cardíaca (dues vegades en un mateix pacient), dispnea aguda amb edema, empitjorament d'anèmia amb increment de la concentració de creatinina i disminució de l'hemoglobina i l'hematòcrit, vòmits, encefalopatia hepàtica i dispèpsia (cadascun d'ells en un pacient).
- El número de pacients retirats dels estudis per esdeveniments adversos va ser similar en tots dos grups de tractament (n=8).
- El número de morts va ser similar en tots dos grups de tractament (14/223 en el grup tolvaptan i 13/220 en el grup placebo).

## RESULTATS A LLARG TERMINI

- Els esdeveniments adversos van ser causa d'abandonament en aproximadament un 50% dels casos (30/64).
- Tretze pacients van morir per esdeveniments adversos.
- Els esdeveniments adversos potencialment relacionats amb l'administració de tolvaptan van incloure pol·laciúria, set, fatiga, sequedat de boca, polidípsia, poliúria, hipotensió, hipernatrèmia, mareig, cefalea, edema perifèric i insuficiència renal aguda.

## Avaluacions econòmiques

No s'han identificat estudis amb dades de cost-efectivitat del tolvaptan.

### Cost del tractament amb tolvaptan en pacients hospitalitzats

El tolvaptan està disponible en caps de 10 comprimits de 15 mg o 30 mg amb un preu unitari per comprimit de 750,36 € (PVL més IVA).

El tractament amb tolvaptan s'inicia a dosis de 15 mg/dia i pot augmentar fins a 60 mg/dia per aconseguir la concentració de sodi desitjada.

Assumint que:

- després del període de 4 dies d'individualització de dosis la dosi de tolvaptan és de 30 mg/dia (dosi mitjana  $26 \pm 15$  mg) i que aquesta s'administra a partir del segon dia de tractament;
- l'estada mitjana per episodi és de 10,3 dies i 18,9 dies per a pacients amb diagnòstic principal (15%) i secundari (85%) de l'SSIHAD, respectivament, segons dades aportades per Otsuka Pharmaceuticals<sup>b</sup>;
- que el tolvaptan disminueix 2 dies l'estada hospitalària<sup>14</sup>

s'estima que el cost del tractament amb tolvaptan d'un episodi d'hiponatremia que requereix hospitalització és de 600,32€ i 1.275,66€ per a pacients amb diagnòstic principal o secundari de SSIHAD, respectivament.

Si la hiponatremia és l'única causa d'ingrés hospitalari és possible que el pacient sigui donat d'alta després de 4 dies una vegada normalitzada la concentració plasmàtica de sodi. En aquest cas el cost del tractament per pacient hospitalitzat es reduiria a 300,16€.

Sobre la base de les dades descrites i considerant que:

- el nombre de pacients hospitalitzats amb hiponatremia secundària a SSIHAD que rebran tractament amb tolvaptan és de 1 per cada 100.000 habitants<sup>14</sup>
- el nombre de pacients susceptibles de rebre tractament a Catalunya és de 74<sup>c</sup>
- un ingrés per pacient i any

s'estima que el cost del tractament amb tolvaptan en pacients hospitalitzats serà de 22.211,84 € si els pacients són donats d'alta al dia 4 o de 86.903,38€ si els pacients són ingressats durant 8 o 17 dies, respectivament.

Alternativament, s'ha estimat que el 23% dels pacients reingressen al cap de 60 dies. En aquest cas, el cost hospitalari augmentaria en 5.108,72 € o 19.987,77 € si els pacients són donats d'alta al dia 4 o si els pacients són ingressats durant 8 o 17 dies, respectivament.

<sup>b</sup> Resultats obtinguts de l'anàlisi d'una base de dades d'altres hospitalàries de 176 hospitals de l'Estat espanyol.

<sup>c</sup> Estimat a partir d'una població de 7.475.420 (INE).

## Cost del tractament amb tolvaptan en pacients en règim ambulatori

El cost del tractament ambulatori és de 75,04 € per dia de tractament. Aquest s'administrarà mentre no es resolgui l'etiologia de l'SSIHAD. A la Taula 5 es descriu la durada de l'SSIHAD d'acord amb l'etiologia i el risc d'aquest en convertir-se en crònic<sup>4</sup>.

El cost del tractament amb tolvaptan és de 75 €, 525 €, 2.250 € al dia, setmana i mes de tractament, respectivament (dosis de 15 mg i 30 mg).

**Taula 5. Estimació de la durada de l'SSIHAD i el risc relatiu de l'SSIHAD crònic en funció de l'etiologia de l'SSIHAD**

Etiologia de l'SSIHAD	Estimació de la durada de l'SSIHAD	Risc relatiu de l'SSIHAD crònic
Tumors amb producció ectòpica d'HAD (carcinoma de cèl·lules petites, carcinoma de cap i coll)	Indefinit	1,0
Fàrmacs per a tractaments crònics	Durada del tractament	1,0
Hemorràgia subaracnoïdal	1-4 setmanes	0,8
Tumors cerebrals	Indefinit	0,8
Idiopàtic (senil)	Indefinit	0,6
Accident cardiovascular	1-2 setmanes	0,5
Insuficiència respiratòria (malaltia pulmonar obstructiva crònica)	Depèn de la resposta al tractament	0,5
Lesions inflamatòries cerebrals	Depèn de la resposta al tractament	0,4
Infecció VIH	Depèn de la resposta al tractament	0,2
Lesió cerebral traumàtica	0,5-2 anys	0,1
Nàusees, dolor, exercici prolongat	Variable depenent de la causa	0,1
Hiponatrèmia postoperatòria	2-3 dies postoperació	0
Fàrmacs, per tractaments aguts	Duració del tractament farmacològic	0
Pneumònia	2-5 dies	0

HAD: hormona antidiürètica; SSIHAD: síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica; VIH: virus de la immunodeficiència humana

## AVALUACIÓ COMPARADA

---

En l'avaluació comparada s'ha valorat la idoneïtat de la població estudiada, el comparador utilitzat, els resultats d'eficàcia i de seguretat i d'eficiència. També s'hi incorporen dades d'altres fonts d'informació per complementar els resultats.

### **Població**

Els estudis pivotals van incloure pacients amb hiponatrèmia de diferent etiologia. Tanmateix, l'EMA només ha aprovat l'ús de tolvaptan en pacients adults amb hiponatrèmia secundària a SSIHAD.

No hi ha dades dels efectes del tolvaptan en pacients amb concentracions plasmàtiques de sodi <120 mmol/L i hiponatrèmia simptomàtica (exclosos en els estudis).

No s'han realitzat estudis en població pediàtrica, d'edat avançada ni en pacients amb insuficiència renal greu o hepàtica.

La majoria de pacients estaven en règim ambulatori i no d'hospitalització i d'aquí que es pugui interpretar que els pacients patien hiponatrèmia crònica.

### **Comparador**

L'únic tractament alternatiu fins ara disponible per a pacients amb hiponatrèmia secundària a SSIHAD és la restricció hídrica i en el cas que no sigui suficient, l'administració de fàrmacs d'efectivitat limitada com la furosemida, la demeclociclina (no autoritzada a l'Estat espanyol), el liti o la urea, sempre sota estricte control mèdic.

El tolvaptan és el primer fàrmac del grup dels antagonistes orals de la vasopressina autoritzat a Europa per al tractament de la hiponatrèmia secundària a SSIHAD.

### **Eficàcia**

Les dades d'eficàcia del tolvaptan provenen de dos assaigs clínics de fase III idèntics en disseny (aleatoritzats, multicèntrics, doble cegament i comparats amb placebo) en un total de 424 pacients amb hiponatrèmia de diferent etiologia i tractats fins un màxim de trenta dies. Cap de les poblacions incloses no va representar més del 50% de la mostra total.

D'acord amb els resultats dels estudis el tolvaptan milloraria de manera significativa la concentració plasmàtica de sodi en les tres poblacions analitzades a curt termini. Els resultats van ser similars en pacients amb hiponatrèmia lleu o moderada i amb independència de la causa subjacent. El major efecte es va observar en pacients amb hiponatrèmia secundària a SSIHAD segons anàlisis post hoc només disponibles en format de resum i en l'informe d'avaluació de l'EMA. Aquesta ha estat finalment l'única indicació presentada a registre pel laboratori titular.

No hi ha dades que relacionin l'administració de tolvaptan amb una millora de la prognosi dels pacients. Tampoc no s'han publicat dades que demostrin una millora de la

simptomatologia en els pacients tractats. Tanmateix, una ràpida detecció i un òptim tractament de la hiponatrèmia pot reduir la gravetat dels símptomes i la durada de l'estada hospitalària.

No es descriu de quina manera es va tractar la hiponatrèmia en el grup placebo i si el tractament va ser adequat. La restricció hídrica no va ser obligatòria i aquesta es va deixar a criteri dels investigadors en cada centre. No es va permetre l'administració de demeclociclina, liti o urea per tractar la hiponatrèmia. La restricció hídrica és el tractament estàndard en pacients amb hiponatrèmia euvolèmica i hipervolèmica no aguda. Els tractaments farmacològics es reserven generalment per a pacients que no responen a la restricció hídrica.

Les úniques dades comparatives del tolvaptan amb la restricció hídrica provenen d'un estudi aleatoritzat d'increment de dosi de fase II (n=28)<sup>15</sup> en pacients amb hiponatrèmia euvolèmica (n=28) i 27 dies de seguiment (12 en pacients hospitalitzats). La mesura principal d'estudi, normalització de la concentració plasmàtica  $>135$  mmol/L o com a mínim un 10% superior als valors de referència en l'estudi va observar-se en 11 pacients del grup tolvaptan i 3 del grup amb restricció hídrica (p=0,049). La normalització en el 50% dels pacients es va observar el dia 4 en el grup tolvaptan comparat amb el dia 8 dels pacients amb restricció de líquids (p<0,03). Es desconeix l'etiologia de la hiponatrèmia i no es publiquen dades en funció d'aquestes.

No es presenten dades en relació amb les concentracions de creatinina o aclariment de creatinina que podrien aportar dades sobre l'aparició i gravetat dels esdeveniments secundaris i, a la llarga, el grau de resposta al tractament.

Destaca l'elevat percentatge de pacients que van abandonar els estudis tant en el grup tolvaptan (24%) com en el grup placebo (31%). Més d'un terç dels abandonaments va ser per raons diferents a la mort o esdeveniments adversos, però les dades no es presenten en funció de l'etiologia.

Els beneficis del tolvaptan en la concentració plasmàtica de sodi desapareixen en el termini de set dies després de la interrupció del tractament segons les dades dels estudis pivotals, sempre i quan la patologia subjacent persisteixi. En aquest cas la concentració plasmàtica de sodi és equivalent a l'esperada en el grup placebo, però es restableix en reiniciar el tractament com semblen indicar els resultats de l'estudi d'extensió.

No es disposa de dades dels efectes del tolvaptan en la morbiditat i mortalitat dels pacients amb hiponatrèmia.

## **Seguretat**

El tolvaptan presenta un perfil de seguretat tolerable a curt i més llarg termini. Tanmateix, és necessari que el tractament s'iniciï i sigui controlat en l'àmbit hospitalari per tal de poder fer un seguiment estricte de la concentració plasmàtica de sodi i ajustar-ne la dosi. L'ajust de dosi és fonamental per evitar l'aparició de la síndrome de desmielinització osmòtica (SDO). Aquesta pot presentar-se quan la correcció de la concentració plasmàtica es produeix de



manera ràpida (per exemple  $>12\text{mmol/L/dia}$ ) i donar lloc a un quadre de disàrtria, letargia, quadriparèsia espàstica, convulsions, coma i mort. En pacients susceptibles, inclosos aquells amb malnutrició greu, alcoholisme, o malaltia hepàtica avançada, es recomana la correcció més lenta de les concentracions plasmàtiques de sodi.

En els estudis clínics amb tolvaptan, l'1,8% dels pacients tractats van presentar increments de sodi plasmàtic  $>12\text{ mmol/L}$  en 24h tot i que cap d'ells va arribar a presentar signes de l'SDO o afectació neurològica permanent. No s'ha descrit cap cas de l'SDO en cap dels 3.294 pacients tractats amb tolvaptan en assaigs clínics o des del seu llançament a Espanya fins a l'octubre de 2010, segons ha informat el laboratori titular.

La concentració plasmàtica de tolvaptan pot augmentar en cas que s'administri conjuntament amb inhibidors del CYP3A4 i digoxina, i disminuir en cas d'administració conjunta amb inductors del CYP3A4. No es recomana l'administració de solucions salines hipertòniques juntament amb tolvaptan.

### **Eficiència**

No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració de tolvaptan en pacients amb hiponatrèmia.

S'ha estimat el cost de l'administració del fàrmac a Catalunya per a pacients ingressats i per a pacients tractats en règim ambulatori. Les dades només inclouen els costos directes d'adquisició del fàrmac.

## CONCLUSIONS

---

- El tolvaptan és un antagonista del receptor de la vasopressina V2 que indueix l'eliminació d'aigua lliure sense depleció d'electròlits.
- El tolvaptan està aprovat en pacients amb hiponatrèmia secundària a SSIHAD.
- L'aprovació de comercialització es basa en dos estudis de disseny idèntic: aleatoritzats, doble cegament, multicèntrics i comparatius de trenta dies de durada que va incloure pacients amb hiponatrèmia euvolèmica o hipervolèmica.
- Els estudis pivotals van incloure pacients amb hiponatrèmia secundària a ICC, cirrosi i SSIHAD sense que cap de les poblacions no representés més del 50% de la mostra.
- El tolvaptan és millor que placebo en la variable principal de l'estudi del canvi mitjà de l' AUC de la concentració plasmàtica de sodi els dies 4 i 30 en les anàlisis combinades i amb independència del grau d'hiponatrèmia i etiologia.
- El tolvaptan és superior a placebo en la majoria de variables secundàries per a què es disposa de resultats.
- Anàlisis de subgrups en pacients amb hiponatrèmia secundària a SSIHAD indiquen una tendència a la superioritat del tolvaptan comparat amb placebo en l'augment de la concentració plasmàtica de sodi.
- Els beneficis del tolvaptan desapareixen al poc temps d'interrompre el tractament en cas que la patologia subjacent persisteixi.
- Els esdeveniments adversos més freqüents amb tolvaptan són set i sequedat de boca.
- Els esdeveniments adversos van ser motiu d'abandonament de l'estudi en el 50% dels casos de l'estudi d'extensió, alguns d'ells amb resultat de mort.
- No hi ha dades de cost-efectivitat del tolvaptan en el context d'hiponatrèmia.
- El cost del tractament és de 75,036-150,072 €/dia per pacient.
- És necessari fer un control estricte de la concentració de sodi a l'inici del tractament per evitar una possible síndrome de desmielinització osmòtica.

## ANNEX 1. CAUSES DE LA SÍNDROME DE SECRECIÓ INADEQUADA D'HORMONA ANTIDIÜRÈTICA (SSIHAD)

**Taula 1. Classificació de les causes de SSIHAD relacionades amb malalties malignes, malalties pulmonars, alteracions del sistema nerviós central o fàrmacs**

Malalties Malignes	Alteracions pulmonars	Alteracions del sistema nerviós central	Fàrmacs	Altres causes
Carcinoma <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pulmó: mesotelioma i de cèl·lules petites</li> <li>▪ Orofaringe</li> <li>▪ Tracte gastrointestinal (estómac, duodè, pàncrees)</li> <li>▪ Tracte genitourinari (urèter, bufeta, pròstata i endometri)</li> <li>▪ Timoma endocrí</li> </ul>	Infeccions <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pneumònia bacteriana</li> <li>▪ Pneumònia viral</li> <li>▪ Abscés pulmonar</li> <li>▪ Tuberculosi</li> <li>▪ Aspergil·losi</li> </ul> Asma  Fibrosi cística	Infeccions <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Encefalitis</li> <li>▪ Meningitis</li> <li>▪ Abscés cerebral</li> <li>▪ Febre de les muntanyes rocoses</li> <li>▪ Sida</li> </ul> Sagnat i masses <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hematoma subdural</li> <li>▪ Hemorràgia subaracnoïdal I</li> <li>▪ Accident cerebrovascular</li> <li>▪ Tumor cerebral</li> <li>▪ Traumatisme cranial</li> <li>▪ Hidrocefalia</li> <li>▪ Trombosis si cavernós</li> </ul> Altres <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Esclerosi múltiple</li> <li>▪ Síndrome Guillain-Barré</li> <li>▪ Síndrome Shy-Drager</li> <li>▪ Delirium Tremens</li> <li>▪ Porfíria aguda intermitent</li> </ul>	Fàrmacs que estimulen la secreció d'HAD o en milloren la seva acció <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clorpropramida</li> <li>▪ ISRS</li> <li>▪ Antidepressius tricíclics</li> <li>▪ Clofibrat</li> <li>▪ Carbamazepina</li> <li>▪ Vincristina</li> <li>▪ Nicotina</li> <li>▪ Narcòtics</li> <li>▪ Antipsicòtics</li> <li>▪ Ifosfamida</li> <li>▪ Ciclofosfamida</li> <li>▪ AINE</li> <li>▪ MDMA</li> </ul> Anàlegs HAD <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desmopressina</li> <li>▪ Oxitocina</li> <li>▪ Vasopressina</li> </ul>	Hereditari  Idiopàtic  Transitori <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exercici de resistència</li> <li>▪ Anestèsia general</li> <li>▪ Nàusea</li> <li>▪ Dolor</li> <li>▪ Estrés</li> </ul>
Limfoma				
Sarcomes (Sarcoma d'Ewing)				

AINE: antiinflamatori no esteroïdal; HAD: hormona antidiürètica; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina; MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina

## ANNEX 2. LA TECNOLOGIA

### Ficha técnica tolvaptan (Samsca®)

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Samsca 15 mg comprimidos

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 15 mg de tolvaptán.

Excipientes:

Cada comprimido contiene aproximadamente 37 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Azul, triangular, ligeramente convexo, marcado en relieve con "OTSUKA" y "15" por un lado.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

##### 4.2 Posología y forma de 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.

##### *Posología*

El tratamiento con tolvaptán debe iniciarse 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. 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 o bien en lugar del tolvaptán o como tratamiento coadyuvante a éste. 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.

##### *Pacientes con 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.

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

##### *Población anciana*

No es preciso ajustar la dosis para pacientes ancianos.

##### *Población pediátrica*

No hay experiencia en niños y adolescentes menores de 18 años. Samsca 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. Samsca no debe tomarse con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

#### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Anuria
- Hipovolemia
- Hiponatraemia 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 casos, se debe considerar un tratamiento alternativo.

##### *Disponibilidad de agua*

Tolvaptán podría provocar efectos adversos relacionados 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 cerciorarse de que los pacientes no se deshidraten demasiado.

##### *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*

Tolvaptán puede provocar elevaciones rápidas del sodio sérico. Por lo tanto, una vez iniciado el tratamiento, se debe monitorizar detenidamente el sodio sérico y la volemia de los pacientes. La tasa de corrección de sodio se debe gestionar con cuidado en los pacientes que corren riesgo de sufrir síndromes de desmielinización (p. ej.: hipoxemia, alcoholismo, desnutrición). El estado de los líquidos y los electrolitos se debe monitorizar en todos los pacientes y particularmente en las personas con insuficiencia renal y hepática. En pacientes que reciben tolvaptán presenten una elevación demasiado rápida del sodio sérico (>12 mmol/l durante 24 horas), debe interrumpirse el tratamiento con tolvaptán y considerarse la administración de líquido hipotónico.

##### *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 especialmente importante en el caso de pacientes con diabetes tipo II no controlada adecuadamente.

##### *Intolerancia a la lactosa y la galactosa*

Samsca contiene lactosa como excipiente. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

##### *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 coadministrar inhibidores de CYP3A4 (p. ej.: ketoconazol, antibióticos macrolícos, diltiazem) con tolvaptán (ver sección 4.4).

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 coadministrar inductores de CYP3A4 (p. 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 (p. 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*

No hay evidencias de interacciones clínicamente significativas con los diuréticos tiazídicos y del asa.

#### *Digoxina*

Las concentraciones de digoxina en estado estacionario aumentan (aumento de 1,3 veces en la concentración plasmática máxima observada [C<sub>máx</sub>] 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<sub>T</sub>]) cuando coadministran con el tratamiento a dosis múltiple de 60 mg de tolvaptán. Por lo tanto, los pacientes que esten en tratamiento con digoxina deben monitorizarse por si presentan efectos excesivos relacionados con la digoxina al ser tratados con tolvaptán.

#### *Warfarina*

No hay evidencias de interacciones clínicamente significativas con warfarina.

#### *Administración conjunta de soluciones salinas hipertónicas*

No hay experiencia en el uso concomitante de Samsca y soluciones salinas hipertónicas. No se recomienda el uso concomitante con soluciones salinas hipertónicas.

### **4.6 Embarazo y lactancia**

#### *Embarazo*

No existen datos suficientes sobre la utilización de tolvaptán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas mientras se encuentren en tratamiento con tolvaptán. No se debe utilizar Samsca durante el embarazo (ver sección 4.3).

#### *Lactancia*

Se desconoce si tolvaptán se excreta en la leche materna humana. Los estudios en ratas han demostrado que tolvaptán se excreta en la leche materna.

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Esta contraindicada la administración de Samsca durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Al conducir vehículos o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que, ocasionalmente, se pueden producir mareos, astenia o síncope.

### **4.8 Reacciones adversas**

El perfil de reacciones adversas de tolvaptán 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 frecuencias se corresponden con muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### *Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en pacientes con hiponatremia*

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.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: polidipsia, deshidratación, hipercalemia, hiperglucemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: disgeusia
Trastornos vasculares	Frecuentes: hipotensión ortostática
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: náuseas Frecuentes: estreñimiento, xerostomía
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: equimosis, prurito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: equimosis, prurito
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: polaquiuria, poliuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: sed Frecuentes: astenia, pirexia
Exploraciones complementarias	Frecuentes: aumento de la creatinina en sangre

En los ensayos clínicos en los que se han estudiado otras indicaciones se han observado las siguientes reacciones adversas:

Frecuentes: hipernatremia, hipoglucemia, hiperuricemia, síncope, mareo.

Poco frecuentes: erupción prurítica.

#### 4.9 Sobredosis

300 mg al día durante 5 días se toleraron bien en los ensayos clínicos realizados con voluntarios sanos. La dosis letal media (DL50) oral de tolvaptán en ratas y perros es >2.000 mg/kg. No se observó mortalidad en ratas ni perros después de dosis orales únicas de 2.000 mg/kg (dosis máxima viable). Una dosis oral única de 2.000 mg/kg fue letal en ratones y los síntomas de toxicidad en ratones afectados incluyeron reducción de la actividad locomotora, marcha tambaleante, temblores e hipotermia.

Se prevé acuareosis profusa y prolongada (depuración de agua libre). Debe mantenerse una ingesta adecuada de líquidos.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de vasopresina, código ATC: C03XA01

Tolvaptán es un antagonista selectivo del receptor de vasopresina V2 con una afinidad superior para el receptor V2 que la de la vasopresina arginina natural. Cuando se administra por vía oral, las dosis de 15 a 60 mg de tolvaptán provocan excreción urinaria que da lugar a un aumento de la acuareosis, reducción de la osmolalidad urinaria y aumento de las concentraciones sédicas. La excreción urinaria de sodio y potasio no se ven afectadas significativamente. Los metabolitos de tolvaptán no parecen tener una actividad farmacológica relevante en concentraciones clínicas en humanos.

La administración oral de dosis de 15 a 120 mg de tolvaptán produjo un incremento significativo de la tasa de excreción urinaria en un plazo de 2 horas desde la administración. El aumento del volumen de orina de 24 horas fue dependiente de la dosis. Después de dosis orales únicas de 15 a 60 mg, las tasas de excreción en orina volvieron a los niveles iniciales después de 24 horas. 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 periodos más largos de tiempo.

#### *Hiponatremia*

En 2 ensayos clínicos pivotales, 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 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 114–136).

La variable principal 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 periodos en ambos estudios. Este efecto se observó en todos los pacientes, los subgrupos graves (sodio sérico: <130 mEq/l) y leves (sodio sérico: 130 - <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 cinco 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 como 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 SF-12 Health Survey 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 pivotales 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.

#### *Datos clínicos de ensayos en otras poblaciones de pacientes*

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan -Estudio de la Eficacia del Antagonismo de la Vasopresina en la Insuficiencia Cardíaca con Tolvaptán) fue un ensayo clínico controlado, doble ciego, a largo plazo en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca (IC) que empeoraba y signos y síntomas de sobrecarga de volumen. En el ensayo clínico a largo plazo, un total de 2.072 pacientes recibieron 30 mg de tolvaptán con el tratamiento de referencia y 2.061 recibieron placebo con el tratamiento de referencia. El objetivo principal del estudio era comparar los efectos de tolvaptán + tratamiento de referencia con placebo + tratamiento de referencia en el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa y en el tiempo hasta la primera aparición de mortalidad por causa cardiovascular (CV) u hospitalización por insuficiencia cardíaca. El tratamiento con tolvaptán no tuvo un efecto estadísticamente significativo, ni favorable ni desfavorable, sobre la supervivencia general ni el criterio de valoración combinado de mortalidad por causa CV u hospitalización por IC.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### *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 cardíaca, 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.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos 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 (15 veces la exposición derivada de la dosis recomendada en humanos en base al AUC). No se observaron efectos teratogénicos en conejos que recibieron 300 mg/kg/día (unas 2,5 a 5,3 veces la exposición en humanos con la dosis recomendada en base al 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Almidón de maíz  
Hidroxipropilcelulosa  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio



Celulosa microcristalina  
Laca de aluminio índigo carmín (E 132)

#### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

#### **6.3 Periodo de validez**

4 años

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

10 x 1 comprimidos en blister precortado unidosis de PVC/aluminio.

30 x 1 comprimidos en blister precortado unidosis de PVC/aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd

Hunton House

Highbridge Business Park

Oxford Road

Uxbridge

Middlesex, UB8 1HU

Reino Unido

### **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

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

<{DD/MM/AAAA}>

### **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 (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## ANNEX 3. METODOLOGIA

---

### Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

### Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica en llenguatge lliure combinant els conceptes Tolvaptan AND Hyponatremia sense restriccions temporals i fins a abril de 2010 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en espanyol, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge.

També s'han consultat llocs web i recursos com: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSC), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) d' Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda.

Per recuperar la literatura més rellevant s'han utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules claus o descriptors), tot adaptant aquests al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que ofería cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca han interseccionat amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual se'n van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques amb relació als descriptors d'interès.

S'ha contactat, també, amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

### Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics pivotals, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici

- **Tipus de participants:** pacients adults amb qualsevol de les indicacions aprovades per l'EMA
- **Tipus d'intervenció:** administració de tolvaptan en comparació de qualsevol alternativa de tractament incloent-hi placebo

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- Estudis preclínic
- Estudis de suport
- Revisions bibliogràfiques, editorials i articles d'opinió
- Presentacions a congressos (resums i pòsters)
- Estudis de minimització de costos o anàlisi de costos

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

### Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats.

### Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Una avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis clínics inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades també per la SIGN (Taula A1).

**Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat molt baixa de biaix
1+	Metanàlisis realitzades adequadament, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat baixa de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'ACA, o ACA amb una probabilitat molt alta de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de casos i controls o de cohorts. Estudis de casos i controls o de cohorts d'alta qualitat amb una probabilitat de confusió, biaix o atzar molt baixa, i una alta probabilitat que l'associació sigui causal
2+	Estudis de casos i controls o de cohorts realitzats adequadament amb una probabilitat baixa de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat moderada que l'associació sigui causal
2-	Estudis de casos i controls o de cohorts amb alt risc de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat important que l'associació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts, conferència de consens

ACA: assaig clínic aleatoritzat

## ANNEX 4. TAULES D'EVIDÈNCIA

### [SALT-1 i SALT-2, Schrier 2006] – Tolvaptan en pacients adults amb hiponatrèmia secundària a la síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica

Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006;355(20):2099-112.[PMID: 17105757]

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS
<p><b>Autor i any</b> Schrier 2006</p> <p><b>País</b> Estats Units; Canadà i Europa</p> <p><b>Objectiu</b> Efecte tolvaptan en hiponatrèmia normovolèmica o hipervolèmica de diverses causes; incloses les avaluacions de reversibilitat i seguretat</p> <p><b>Finançament</b> Otsuka Maryland Research Institute</p> <p><b>Disseny</b> Dos assaigs clínics de fase III multicèntrics, aleatoritzats, amb cegament doble, grup control placebo</p> <p><b>Qualitat global</b> +</p>	<p><b>Intervenció</b> <u>Grup intervenció</u> – 15 mg/dia tolvaptan; via oral; 30 dies – Ajust de dosis: 1) Els 4 dies inicials la dosi pot ser augmentada de 15 a 30 mg o de 30 a 60 mg fins corregir sodi sèric &gt;135 mmol/l; 2) Si sodi sèric &gt;145 mmol/l o augment és molt sobtat es pot mantenir, disminuir dosi o augmentar administració líquids</p> <p><u>Grup control</u> Placebo</p> <p><b>Comparació</b> Tolvaptan enfront de placebo (1:1)</p> <p><b>Seguiment</b> Els pacients són avaluats a nivell basal, 8 hores després primera administració, 2, 3, 4, 11, 18, 25, 30 i 37 dies</p>	<p><b>Criteris d'inclusió</b> 1) ≥18 anys; 2) Hiponatrèmia normovolèmica o hipervolèmica (sodi sèric &lt;135 mmol/l); 3) Fallada cardíaca crònica, cirrosi, síndrome de secreció inapropiada d'hormona antidiürètica associada a la hiponatrèmia</p> <p>&lt;50% participants concentració sodi &lt;130 mmol/l i cap malaltia representada per més de la meitat de participants</p> <p><b>Criteris d'exclusió</b> 1) Polidipsia psicogènica, trauma cranial, postoperatori, hipotiroidisme no controlat o insuficiència adrenal, hiponatrèmia associada a l'ús fàrmacs; 2) Hiponatrèmia hipovolèmica clínicament evident; 3) Intervenció cardíaca recent, infart miocardi, taquicàrdia ventricular sostinguda o fibril·lació, angina severa, accident cerebrovascular, ictus múltiples; 4) Pressió sistòlica &lt;90 mmHg, pressió central venosa &lt;5 cm aigua, pressió capil·lar pulmonar enclavament &lt;5 mmHg, concentració sèrica creatinina &gt;3,5 mg/dl, Child-Pugh &gt;10, concentració sèrica sodi &lt;120 mmol/l associada a la discapacitat neurològica; 5) Hipertensió pulmonar severa, obstrucció tracte urinari, diabetis no controlada, malaltia neurològica progressiva o episòdica; 6) Poques possibilitats supervivència curt termini o sense tolerància canvis sobtats volum líquid o pressió</p> <p><b>Nre. pacients aleatoritzats</b> – SALT-1 n=205 – SALT-2 n=243</p> <p><b>Nre. pacients inclusió</b> – SALT-1: anàlisi eficàcia n=184; anàlisi seguretat n=201 – SALT-2: anàlisi eficàcia n=232; anàlisi seguretat n=242</p> <p><b>Edat<sup>a</sup></b> SALT-1: 60 (14) tolvaptan;60 (13) placebo SALT-2: 62 (15) tolvaptan;63 (14) placebo</p>	<p><b>Principal</b> – Canvi diari àrea sota la corba (AUC) concentració sèrica de sodi des de l'inici fins al dia 4 i des de l'inici fins al dia 30</p> <p><b>Secundaris</b> – Canvi AUC concentració sèrica sodi en pacients amb hiponatrèmia marcada, concentració sèrica absoluta sodi en cada visita, temps fins normalització concentració sèrica sodi, percentatge pacients amb concentració sèrica sodi normalitzada dia 4 i dia 30, concentració sèrica sodi categoritzada dia 4 i 30 – Administració i retirada de líquids dia 1, canvi pes corporal pacients hiponatrèmia hipervolèmica dia 1, restricció de líquids o ús solució salina endovenosa com a teràpia de rescat, canvis escala SF-12 – Efectes adversos</p> <p><b>RESULTATS</b></p> <p><b>Eficàcia</b> – Canvi AUC concentració sèrica de sodi augmenta més grup tolvaptan que grup placebo durant els primers 4 dies [SALT-1: 3,62 (2,68) tolvaptan enfront de 0,25 (2,08) placebo p&lt;0,001; SALT-2: 4,33 (2,87) tolvaptan enfront de 0,42 (2,56) placebo p&lt;0,001] i després dels 30 dies de tractament [SALT-1: 6,22 (4,10) tolvaptan enfront de 1,66 (3,59) placebo p&lt;0,001; SALT-2: 6,20 (3,92) tolvaptan enfront d'1,84 (3,83) placebo p&lt;0,001]<sup>b</sup> – La millora també s'observa al categoritzar pacients amb hiponatrèmia lleu o marcada (p&lt;0,001 per a totes les comparacions) – No hi ha diferències entre grups la setmana després d'interrompre tolvaptan – Anàlisi combinada dos assaigs SF-12 dia 30 no diferències puntuacions sumatori component físic. Millora significativa sumatori component mental tolvaptan enfront de placebo combinació assaigs (p=0,02), SALT-1 (p=0,04) però no SALT-2 (p=0,14)</p> <p><b>Efectes adversos i seguretat</b> – Efectes secundaris més freqüents grup tolvaptan inclou augment de la set i boca seca – 26 efectes adversos greus potencialment relacionats amb l'estudi (11 tolvaptan; 15 placebo) – Nombre de morts similar als dos grups (14 tolvaptan; 13 placebo) – 4 pacients tolvaptan superen valors correcció sodi primeres 24 hores estudi (&gt; 0,5 mmol/l per hora, velocitat màxima observada 0,61 mmol/l per hora). 4 pacients superen valors predefinitos concentració sodi sèric com clínicament importants (&gt; 146 mmol/l)</p>	<p><b>Autors</b> En pacients amb hiponatrèmia normovolèmica o hipervolèmica, tolvaptan, un antagonista oral del receptor V<sub>2</sub> vasopressina, és efectiu per augmentar les concentracions sèriques de sodi al dia 4 i 30</p> <p><b>Revisors</b> A l'article s'informa que el patrocinador de l'estudi té les dades i que estan disponibles de forma gratuïta</p> <p><b>QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA</b></p> <p><b>Generació seqüència aleatorització</b> Adequada; Aleatorització central amb blocs a l'atzar permutat i estratificació hiponatrèmia lleu o marcada i associació o no amb insuficiència cardíaca crònica</p> <p><b>Ocultació de l'assignació</b> No especificat</p> <p><b>Cegament participants, personal i avaluadors del resultat</b> Embalatge i comprimits d'aspecte similar</p> <p><b>Dades incompletes als resultats</b> Estudi completat – SALT-1: tolvaptan n=79 (77,5%); placebo n=64 (63,1%) – SALT-2: tolvaptan n=92 (74,8%); placebo n=89 (74,2%)</p>

**[SALT-1 i SALT-2, Subanàlisi Adler 2007] – Tolvaptan en pacients adults amb hiponatrèmia secundària a la síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica**

Adler SM, Verbalis JG, Ouyang J, Orlandi C, Czerwiec FS. Management of SIADH with tolvaptan: A subanalysis from SALT trials [abstract 368]. A: American Association of Clinical Endocrinologists Conference. Seattle (Washington); April 11-15 2007.

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS
<p><b>Autor i any</b> Adler 2007</p> <p><b>País</b> No informat resum ponència</p> <p><b>Objectiu</b> Eficàcia i seguretat tolvaptan en hiponatrèmia cònica en subgrup pacients amb SIADH estudi SALT</p> <p><b>Finançament</b> No informat resum ponència</p> <p><b>Disseny</b> Assaig clínic aleatoritzat</p> <p><b>Qualitat global</b> Informació insuficient resum ponència per valorar qualitat</p>	<p><b>Intervenció</b></p> <p><u>Grup intervenció</u> 30 dies tolvaptan oral 15 mg/dia valorant 30/60 mg segons necessitat</p> <p><u>Grup control</u> Placebo</p> <p><b>Comparació</b> Tolvaptan enfront de placebo</p> <p><b>Seguiment</b> Els pacients són avaluats a nivell basal, 30 i 37 dies</p>	<p><b>Criteris d'inclusió</b> No hiponatrèmia hipovolèmica (sodi sèric &lt;135 mEq/mL)</p> <p><b>Criteris d'exclusió</b> No informat resum ponència</p> <p><b>Nre. pacients aleatoritzats</b> n=447</p> <p><b>Nre. pacients inclúsió</b> Pacients SIADH n=179 – Tolvaptan n=86 – Placebo n=90 – Sense tractament n=3</p> <p><b>Estat</b> No informat resum ponència</p>	<p><b>Principal</b> No informat resum ponència</p> <p><b>Secundaris</b> No informat resum ponència</p> <p><b>RESULTATS</b></p> <p>– El tolvaptan és superior al placebo en: 1)Canvis AUC concentració sèrica sodi entre nivells basals i dia 4 i 30; 2)Canvi mitjà concentració sodi en cada temps de mesura; 3)Temps fins sodi sèric dins normalitat; 4)Percentatge de pacients amb nivells sodi sèric dins normalitat dia 4 i 30 (p&lt;0,001)</p> <p>– Canvi màxim sodi sèric mitjà enfront de nivells basals dia 30 (8,5 enfront de 2,9 mEq/L per tolvaptan i placebo, respectivament, p=0,001)</p> <p>– No diferències entre grups en finalitzar tractament (dia 37)</p> <p>– 5% pacients amb restricció de líquids tolvaptan enfront de 22% placebo (p=0,001)</p> <p>Efectes secundaris més freqüents: augment de la set, boca seca i augment freqüència urinària</p>	<p><b>Autors</b> Tolvaptan és ben tolerat i produeix un ràpida, sostinguda i clínicament rellevant correcció de sodi sèric en pacients amb SIADH, que és reversible en suspendre el tractament. Tolvaptan es mostra com una gran promesa per al tractament de la hiponatrèmia crònica causada per SIADH</p> <p><b>Revisors</b> Insuficient informació sobre participants, objectius, resultats i qualitat al resum ponència</p> <p><b>QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA</b></p> <p><b>Generació seqüència aleatorització</b> No informat resum ponència</p> <p><b>Ocultació de l'assignació</b> No informat resum ponència</p> <p><b>Cegament participants, personal i avaluadors del resultat</b> No informat resum ponència</p> <p><b>Dades incompletes als resultats</b> No informat resum ponència</p>

AUC: àrea sota la corba; SIADH: síndrome de secreció inapropiada d'hormona antidiürètica

**[Berl 2010] – Tolvaptan en pacients adults amb hiponatrèmia**

Bearl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang JohnCzerwiec FS; SALTWATER Investigators. Vasopressin Oral Tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol. 2010;21:705-712

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS
<p><b>Autor i any</b> Bearl 2010</p> <p><b>País</b> Estats Units , Canadà i Europa</p> <p><b>Objectiu</b> Seguretat i eficàcia tolvaptan en el maneig de pacients amb hiponatrèmia crònica</p> <p><b>Finançament</b> Otsuka Maryland Research Institute</p> <p><b>Disseny</b> Estudi d'extensió obert no comparatiu</p> <p><b>Qualitat global</b> Estudi amb alt risc de biaix</p>	<p><b>Intervenció</b></p> <p>-Tolvaptan -Dosi inici 15 mg/dia -Augment dosis 30 i 60 mg/dia segons necessitat fins assolir nivells sodi dins normalitat</p> <p>El tractament es manté de manera ambulatoria</p> <p><b>Comparació</b> No procedeix</p> <p><b>Seguiment</b> Els pacients retornen al centre els dies 2 a 14, el dia 31, cada 8 setmanes des de la setmana 10 a la 58, cada 12 setmanes de la setmana 70 a la 214, i 7 dies després de la suspensió del tractament.</p>	<p><b>Criteris d'inclusió</b> 1) ≥18 anys; 2) Sodi sèric &lt;135 mmol/L; 3) haver finalitzat un dels dos estudis pivotals (mínim 7 dies )</p> <p><b>Criteris d'exclusió</b> Embaràs, polidipsia psicogènica, hidrofòbia, anorèxia, obstrucció urinària, hipotensió, hiponatrèmia aguda, reversible o no degudes a un excés de vasopressina o que pogués respondre a tractament aquaretic, insuficiència renal greu o patologia que pugui afectar els resultats (per exemple, diabetis)</p> <p><b>Nre. pacients</b> (n=111) -SALT-1 n=38 -SALT-2 n=73</p> <p><b>Edat<sup>a</sup></b> 64,6 (15,0)</p> <p><b>Etiologia</b> ICC: 33 (29,7%) Cirrosi: 20 (18%) SSIHAD: 58 (52,3%)</p>	<p><b>Principal</b> Esdeveniments adversos</p> <p><b>Secundaris</b> Concentració plasmàtica de sodi</p> <p><b>RESULTATS</b></p> <p><b>Seguretat</b> -Esdeveniments adversos més freqüents (&gt;10%): edema perifèric (25 pacients), hiponatrèmia (23 pacients) , anèmia (20 pacients), diarrea (19 pacients), infecció urinària (18 pacients), nàusees (17 pacients), fatiga (15 pacients), hipocalèmia (14 pacients), cefalea (14 pacients), hipotensió (13 pacients), pneumònia (13 pacients), insuficiència cardíaca (12 pacients), set (12 pacients) i mareig (12 pacients) -Dels 23 pacients amb hiponatrèmia: 11 van presentar-la durant el període de tractament (3 en interrupcions del tractament) i 13 en el període postractament -Els esdeveniments adversos més freqüents potencialment relacionats amb l'administració de tolvaptan van ser: poliúria, set, fatiga, sequedat de boca, polidipsia, poliúria, hipotensió, hipernatrèmia, mareig, cefalea, edema perifèric, insuficiència renal aguda -19 pacients van abandonar l'estudi per esdeveniments adversos. D'aquests, 6 van ser possiblement o probablement relacionats amb el tolvaptan -13 pacients van morir per esdeveniments adversos abans d'abandonar l'estudi</p> <p><b>Eficàcia</b> -La correcció de la concentració plasmàtica de sodi durant les primeres 8 hores va ser similar a la dels estudis SALT-1 i -2 -L'assignació a tolvaptan o placebo en els estudis SALT-1 i SALT-2 no va alterar els resultats -&gt;60% i del 45% dels pacients amb hiponatrèmia lleu o important, respectivament, presentaven concentracions plasmàtiques de sodi normals a la setmana 4 -Les respostes van ser similars en pacients amb hiponatrèmia euvolèmica i ICC però més modestes en pacients amb cirrosi</p>	<p><b>Autors</b> L'administració prolongada de tolvaptan manté elevades les concentracions plasmàtiques de sodi amb un perfil de seguretat acceptable. Les respostes van ser similars en pacients amb hiponatrèmia euvolèmica i ICC però més modesta en pacients amb cirrosi.</p> <p><b>Revisors</b> --</p> <p><b>RISC DE BIAIX</b></p> <p><b>Generació seqüència aleatorització</b> No procedeix</p> <p><b>Ocultació de l'assignació</b> No procedeix</p> <p><b>Cegament participants, personal i avaluadors del resultat</b> No procedeix</p> <p><b>Dades incompletes als resultats</b> Pèrdues: n=73 (30 per esdeveniment advers o mort)</p> <p><b>Altres</b> Estudi previst per a 58 setmanes però després d'esmena s'amplia a 214 setmanes</p>

ICC: insuficiència cardíaca crònica; SSIHAD: síndrome de secreció inadequada d'hormona antiürètica  
a Mitjana anys (desviació estàndard)

## ABREVIACIONS

---

<b>AIAQS:</b>	Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
<b>AUC</b>	àrea sota la corba
<b>EA:</b>	esdeveniments adversos
<b>EMA:</b>	Agència Europea del Medicament
<b>HAD</b>	hormona antidiürètica
<b>ICC:</b>	insuficiència cardíaca crònica
<b>SSIHAD:</b>	síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2064-72.
2. Cinza S, Nieto E. Hiponatremia. *Guías Clínicas Fisterra*. 2010;10(23). Disponible en: [www.fisterra.com](http://www.fisterra.com)
3. Robertson GL. Trastornos de la neurohipófisis. A: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison Principios de Medicina Interna*, 17a edició. México DF (México): McGraw-Hill; 2009.
4. Verbalis JG. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr*. 2010;57(Supl.2):30-40.
5. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia--a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):246-9.
6. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med*. 2009;122(9):857-65.
7. Dossier de valor clínico de Tolvaptán (Samsca®). Barcelona: Otsuka Pharmaceutical, SA; 2010.
8. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol*. 2010;162 Suppl 1:S5-12.
9. Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur J Endocrinol*. 2010;162 Suppl 1:S13-S18.
10. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2007;120(11 Suppl 1):S1-21.
11. Adler SM, Verbalis JG, Ouyang J, Orlandi C, Czerwiec FS. Management of SIADH with Tolvaptan: a subanalysis from the SALT Trials [Abstract 368]. A: the American Association of Clinical Endocrinologists 16th Annual Meeting and Clinical Congress. Seattle, WA (US); abril 2007.
12. Samsca (Tolvaptan). CHMP Assessment Report. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [consultat setembre 2010]. Disponible a: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000980/WC500048715.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000980/WC500048715.pdf)
13. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):705-12.
14. The use of Tolvaptan (Samsca®) for the treatment of adult patients with Hyponatraemia Secondary to the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion (SIADH). Adapted from the London New Drugs Group APC/DTC Tolvaptan briefing update issued September 2009. Newcastle upon Tyne (United Kingdom): Regional Drug and Therapeutics Centre; 2010.



15. Gheorghiade M, Gottlieb SS, Udelson JE, Konstam MA, Czerwiec F, Ouyang J, et al. Vasopressin v(2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. *Am J Cardiol.* 2006;97(7):1064-7.





World Health Organization  
Collaborating Centre for  
Health Technology Assessment



**INAHTA**

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

*ciberesp*

Membre corporatiu