Tolvaptan

Tractament de la hiponatrèmia secundària a la síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SIADH)

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 14/10/2010 Codi 17/10

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: XXX.
Servei: Endocrinologia
Justificació de la sol·licitud: És tracta del primer tractament farmacològic aprovat per aquesta indicació.
Data recepció de la sol·licitud: 15/07/2010
Autors: Juan Carlos Juárez, Inés Jiménez, Marta Munné, Lourdes Girona.

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Tolvaptan
Nom comercial: Samsca®
Laboratori: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Grup terapèutic: Antagonistes de la Vasopressina **Codi ATC:** C03XA01
Via d'administració: oral
Dispensació: Recepta mèdica. Dispensació Hospitalària.
Via de registre: Centralitzat

Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
Samsca® comprimits 15 mg	10	6637234	78 €
Samsca® comprimits 30 mg	10	6637265	78 €

Taula I

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

La síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SIADH) es tracta d'una patologia produïda per diferents causes (neoplàsies malignes, patologies respiratòries, del sistema nerviós central , alguns fàrmacs que estimulen la secreció de vasopressina). El diagnòstic del SIADH es basa en un valors de sodi en orina superiors a 20 mmol/L i osmolaritat elevada >500 mosmol/kg amb hiponatrèmia plasmàtica (<135 mmol/L) i osmolaritat plasmàtica baixa sense hipovolèmia ni edema. L'hormona afectada és l'arginina vasopressina (AVP). El tractament definitiu del SIADH consisteix en l'eliminació de la causa subjacent. La hiponatrèmia produïda per SIADH té una prevalença d'un 15-30% dels pacients hospitalitzats.

Cal considerar que la hiponatrèmia no és una patologia si no una troballa analítica i que per corregir-la es necessita un diagnòstic concret de la patologia causant. La hiponatrèmia hipovolèmica es tracta amb expansors de volum amb sèrum salí isotònic. La hiponatrèmia euvolèmica o hipervolèmica crònica no té un tractament específic i es recomana una restricció hídrica (ingestió de líquids inferior a la diüresis de 24 h més les pèrdues insensibles). Si no hi ha resposta a aquest tractament s'utilitzen dosis baixes de diürètics de la nansa (tipus furosemida). La demeclociclina (actualment comercialitzada a l'estranger), que pot produir diabetis insípida, es podia considerar una alternativa farmacològica. També s'ha proposat la urea por via oral, però presenta característiques organolèptiques indesitjables. El liti és una altra opció però també provoca diabetis insípida nefrogènica.

Una hiponatrèmia lleu (135 – 130 mmol/L) normalment és asimptomàtica, les formes moderades o greus poden generar símptomes neurològics del tipus: confusió, pèrdua de consciencia i altres.

Tolvaptan és un diürètic, antagonista de la AVP, selectiu del receptor V2, amb una afinitat molt superior que la de la mateixa hormona. D'aquesta manera, genera un efecte contrari, afavorint l'aquarèsis sense afectar els nivells electrolítics, desencadenat un increment de l'osmolaritat sanguínia i una normalització de la concentració sèrica de sodi.

Cal destacar que l'efecte diürètic comença al cap de 2 h de l'administració, és màxim a les 4-8h i es perllonga per 24 h. Després de dosis de 15-120 mg de tolvaptan, s'excreten fins a 7 l d'orina durant 12 h; dosis superiors no ocasionen més aquarèsis, però donen lloc a un efecte més mantingut.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AGEMED i EMA: Tractament de la Síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SIADH). Tractament de la hiponatrèmia secundària al SIADH.

FDA: Tractament de la hiponatrèmia euvolèmica o hipervolèmica (sodi< 125 mmol/L, hiponatrèmia menys marcada però simptomàtica i resistent a la correcció de líquids) crònica secundària al SIADH, insuficiència cardíaca i cirrosis hepàtica (maig 2009).

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

La pauta en adults és per via oral: Inicialment 15 mg/24 h, augmentant fins a una dosi màxima de 60 mg/24 h segons els nivells de sodi. S'ha de monitoritzar freqüentment la concentració de sodi sèric i la volèmia. En cas de no aconseguir un control adequat dels nivells de sodi, valorar la necessitat de continuar el tractament. El pacient ha d'ingressar a l'hospital per ajustar la dosi de tolvaptan. Una correcció immediata de la hiponatrèmia pot causar una desmielinització osmòtica que en casos greus pot arriba al coma i a la mort.
Segons dades de la fitxa tècnica, la durada del tractament ha de ser fins que no es tracti correctament el SIADH, o fins que la hiponatrèmia constitueixi un problema clínic per al pacient.
No està aprovat en pediatria.
Posologia en situacions especials:
- Insuficiència renal: Contraindicat en insuficiència greu (ClCr <20 ml / min).
- Insuficiència hepàtica: En pacients greus (classe C de Child-Pugh) ajustar dosi amb precaució, monitoritzant encara més freqüentment la natrèmia.

3.4 Farmacocinètica
Absorció: Tmax és de 2 h. Biodisponibilitat del 40-56%. Els aliments no modifiquen l'absorció.
Distribució: Alta unió a proteïnes plasmàtiques (98%). El Vd= 3 l / kg.
Metabolisme: hepàtic, substrat de l'isoenzima CYP3A4, generant metabòlits inactius. Capacitat inductora / inhibidora: In vitro és substrat i inhibidor de la glicoproteïna P.
Eliminació: En orina (40%), amb <1% inalterat, i femta (59% - 32% corresponent a fàrmac no absorbit). La $T_{1/2}$ =12 h, i el Cl=4 ml / min / kg (voluntaris sans) i 2 ml / min / kg (pacients amb hiponatrèmia).
Farmacocinètica en situacions especials:
Insuficiència renal: No hi ha diferències importants en pacients amb insuficiència lleu a moderada (ClCr 20-80 ml / min), llevat d'un lleuger augment del Vd.
Insuficiència hepàtica: No hi ha diferències importants en pacients amb insuficiència lleu a moderada (classes A i B de Child-Pugh), llevat lleugera disminució del Cl. Dades molt limitades

en casos greus (classe C de Child-Pugh). No semblen existir diferències farmacocinètiques significatives en funció de l'edat.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

No hi cap fàrmac que pugui comparar-se amb tolvaptan. La demeclociclina, constituïa un tractament farmacològic, però actualment està comercialitzada a l'estranger.

4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

*4.*1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Bàsicament s'han fet els estudis SALT-1 i SALT-2 (*Study of Ascending Levels of Tolvaptan in hyponatremia*), i el SALTWATER a llarg termini. També s'ha realitzat l'assaig EVEREST (*Efficacy of Vasopresin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*), però en pacients amb insuficiència cardíaca.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Estudi	Criteris inclusió	Variable primària	Tractament	Resultats
SALT-1 205 pacients 102 TV 103 Placebo multicèntric, aleatoritzat, doble cec amb placebo, proporció 1:1	-pacients adults amb hiponatrèmia (Na< 135 mmol/L) amb insuficiència cardíaca, cirrosis i SIADH. -La mitja de Na+ era de 129 mmol/L. Es van excloure **pacients amb hiponatrèmia secundàries a patologies agudes**	-Canvis al promig diari de l'AUC del Na+ al dia 4 i dia 30 de l'estudi. (Na+ sèric, mmol/L) -Canvis absoluts al Na+ sèric, mmol/L - % de pacients amb hiponatrèmia	TV. 15 mg, 30 mg, 60 mg (increments segons concentracions sèriques de Na+)	**AUC Dia 4**: TV: 3,62±2,68 Placebo: 0,25±2,08 **(s)** **AUC Dia 30:** TV: 6,22±4,10 Placebo: 1,66±3,59 **(s)** **Na+ sèric Dia 4**: TV: 133,9±4,8 Placebo: 129,7±4,9 **(s)** **Na+ sèric Dia 30**: TV: 135,7±5,0 Placebo: 131,0±6,2 **(s)** % de pacients amb hiponatrèmia: **-Dia 4 TV:** **Normal:** 40% **Hiponatrèmia marcada:** 13% **-Dia 4 placebo:** **Normal:** 13% **(s)** **Hiponatrèmia marcada:** 49 % **(s)** **NNT= 3 (per hiponatrèmia marcada als 4 dies)** **-Dia 30 TV:** **Normal:** 53% **Hiponatrèmia marcada:** 7% **(s)** **-Dia 30 placebo:** **Normal:** 25% **Hiponatrèmia marcada:** 35 %**(s)** **NNT= 3 (per valor normal)** **NNT= 3 (per hiponatrèmia marcada als de 30 dies)**
SALT-2 243 pacients 123 TV 120 Placebo multicèntric, aleatoritzat, doble cec amb placebo proporció 1:1	-pacients adults amb hiponatrèmia (Na< 135 mmol/L) amb insuficiència cardíaca, cirrosis i SIADH	-Canvis al promig diari de l'AUC del Na+ al dia 4 i dia 30 de l'estudi. (Na+ sèric, mmol/L) -Canvis absoluts al Na+ sèric, mmol/L - % de pacients amb hiponatrèmia	TV. 15 mg, 30 mg, 60 mg (increments segons concentracions sèriques de Na+)	**AUC Dia 4**: TV: 4,33±2,87 Placebo: 0,42±2,2,56 **(s)** **AUC Dia 30:** TV: 6,20±3,92 Placebo: 1,84±3,83 **(s)** **Na+ sèric Dia 4**: TV: 135,3±3,6 Placebo: 129,6±5,2 **(s)** **Na+ sèric Dia 30**: TV: 135,9±5,9 Placebo: 131,5±5,7 **(s)** % de pacients amb hiponatrèmia: **-Dia 4 TV:** **Normal:** 55% **Hiponatrèmia marcada:** 10% **-Dia 4 placebo:** **Normal:** 11% (s) **Hiponatrèmia marcada:** 40 % (s) **NNT= 2 (per normal)** **NNT= 3 (per hiponatrèmia marcada als 4 dies)** **-Dia 30 TV:**

				Normal: 58% **Hiponatrèmia marcada**: 15% **(s)** **-Dia 30 placebo:** **Normal:** 25% **Hiponatrèmia marcada:** 32 %**(s)** **NNT= 3 (per normal)** **NNT= 3 (per hiponatrèmia marcada als 4 dies)**
SALTWATER 111 pacients Estudi d'extensió dels SALT1 i SALT 2, obert i multicèntric Bàsicament de seguretat. Duració 701 dies	- 111 pacients amb hiponatrèmia provinents dels estudis SALT1 i SALT2 (amb insuficiència cardíaca, cirrosis i SIADH)	-Canvis absoluts al Na+ sèric, mmol/L -efectes adversos a llarg termini.	TV. 15 mg, 30 mg, 60 mg (increments segons concentracions sèriques de Na+)	-50% amb concentracions de Na+, normalitzades sobre la setmana 4. **Millors resultats als pacients amb suficiència cardíaca i SIADH. Pitjors resultats en pacients amb cirrosis.** - Perfil de seguretat: veure apartat 5
EVEREST Aleatoritzat , prospectiu, multicèntric dividit en dos estudis: Estudi A i Estudi B Controlats amb placebo	-Estudi A: 2048 -Estudi B: 2085 Pacients hospitalitzats amb ICC	-Variable primària composta: estat clínic segons VAS i pes corporal al dia 7 o a l'alta hospitalària -Variable secundària: dispnea (dia 1), estat clínic (dia 7 o a l'alta), pes corporal (dies 1 i 7 o l'alta), edema perifèric (7 dies o a l'alta).	-TV: 30 mg/24h o placebo a les 48 de l' ingrés, més teràpia convencional de la ICC	- Variable primària millor per el grup tractat amb TV als dos assaigs: 1,06 vs 0,99 **(s)** assaig A i 1,07 vs 0,97 (s) assaig B - Increment de pes inferior al grup tractat amb TV al dia 1 i dia 7. - **Sense diferències en la millora clínica entre TV i placebo als dies 1 i 7.** -Millor resultats a la dispnea al dia 1 al grup tractat amb TV. - L'edema va ser millor al grup amb TV, només a l'estudi B (s).

Taula II. ICC: Insuficiència Cardíaca Congestiva TV: tolvaptan, s: significatiu p<0,001. ICC: Insuficiència Cardíaca Congestiva.

Cal destacar que als estudis SALT-1 i SALT-2, els resultats publicats a l'informe de l'EMEA, es fa un anàlisis de subgrups de pacients segons la patologia, mostrant que el pacients amb cirrosis hepàtica eren els que obtenien un menor benefici amb el tractament amb TV (increment de 2-3 mmol de Na+ respecte al placebo). També es van incloure diverses variables secundàries, destacant els canvis a una escala que avaluava l'estat de salut física i mental dels pacients. El valors que feien referència a l'estat físic no van mostrar diferències però si al valors de l'escala mental a favor de tolvaptan al subgrup de pacients amb hiponatrèmia marcada.

També és important considerar que la interrupció del tractament amb tolvaptan sempre produïa una disminució de les concentracions de sodi al mateix nivell que el placebo.

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Estudis SALT-1 i SALT-2:
- Es van excloure pacients amb hiponatrèmia severa (<120 mmol/L) i simptomàtica.
- Els pacients podien utilitzar diürètics. No hi ha un anàlisis del subgrup tractat amb diürètics.
- A la publicació dels estudis no es realitza un anàlisis dels subgrups de pacients amb cirrosis, insuficiència cardíaca i SIADH. Si es troben dades d'aquest tipus a l'informe de l'EMEA.
- La repercussió clínica de la millora del valor de sodi plasmàtic no es demostra en aquests estudis.
- No hi ha dades de les dosis més utilitzades a l'assaig, ni anàlisis de subgrups. Es comenta un escalat de dosi, sense especificar la més utilitzada.

Estudi SALTWATER:
- Estudi obert. Es pot considerar com un estudi de seguretat, més que d'eficàcia.

Estudi EVEREST:
- Variable principal composta, no es consideren las concentracions sèriques de sodi en aquesta variable. No es van mostrar diferencies significatives a la variable secundària de millora clínica entre el grup tractat amb el fàrmac i el placebo al començament del tractament i al final.

- Recentment s'han publicat els resultats de seguiment d'aquest estudi, on s'analitzen les causes de mortalitat a llarg termini, sense que es demostri que disminueixi al braç de pacients tractats amb tolvaptan.

4.3 Avaluació de fonts secundàries

-La revista *Prescrire* indica que no aporta avantatges, amb eficàcia demostrada en les variable avaluades però amb una una significació clínica discutible. Es recomana els tractaments no farmacològics i la demeclociclina.
- Una revisió sistemàtica recent ratifica el resultats mostrats als diferents estudis comentats, millorant les concentracions de sodi, sense generar efectes adversos greus (desmielinització).

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

- **SALT-1 i SALT-2** : No va haver diferències entre els diferents grups als dos estudis. Els més freqüents als grups tractats amb tolvaptan van ser sequedat de boca (13%) i set (14%). Els greus es van produir en 8 pacients amb 11 events: deshidratació amb hipotensió, deshidratació amb tremolors, síncope, insuficiència renal aguda, ascitis, increment de sodi sèric i creatinina, sepsis per E coli amb insuficiència respiratòria.
Vuit pacients van suspendre el tractament per efectes adversos i 4 dels 223 pacients tractats als dos assaigs van presentar hipernatrèmia en les primeres 24 h de tractament.
El risc d'hemorràgia es va presentar en pacients cirròtics, amb un 3,2%.

Altres efectes adversos amb major proporció que el grup placebo van ser: infeccions del tracte urinari (6%), hiperglucèmia (5%) i poliaquiúria 7%.

- **SALTWATER:** >10% de pacients presenten un efecte advers (relacionat o no amb tolvaptan). Un 46% es van atribuir al fàrmac. Per ordre de freqüència: 9,9% poliaquiúria, 9 % set, 5,4% fatiga, 3,6% (sequedat de boca, polidípsia, poliúria, hipotensió, hipernatrèmia, marejos, dolor de cap, edema perifèric, fallida renal aguda).

Respecte als efectes adversos greus d'aquest estudi, s'adjunta la taula de 10 pacients amb el seu descriptiu:

Table 3. Investigator-assessed serious AEs potentially related to tolvaptan use

Description	Cause	Days	Relationship	Action	Outcome
Ventricular tachycardia in a 75-year-old man	CHF	3	Possible	Discontinued	Resolved
ARF in a 53-year-old man with decompensated heart failure, atrial tachycardia, gastrointestinal hemorrhage, and catheter site infection	CHF	14, 30, 459 (three events)	Possible	Interrupted use	Resolved
Hyponatremia and convulsions in a 76-year-old woman	SIADH	16, 168	Probable	Dosage increase	Resolved
Hepatorenal syndrome in a 65-year-old woman	Cirrhosis	53	Possible	Interrupted use	Fatal
Clostridium difficile colitis in an 86-year-old woman with CHF, peripheral ischemia, gastrointestinal hemorrhage, and pneumonia	CHF	173	Possible	None	Recovered
ARF in a 48-year-old man with decompensated and worsening heart failure	CHF	218	Possible	Interrupted use	Resolved
Severe dehydration, hypoglycemia, and therapeutic agent toxicity in an 87-year-old woman with recurrent atrial fibrillation	SIADH	238, 238, 238	Possible	Interrupted use	Resolved
Nausea, vomiting, and increased blood creatinine in a 79-year-old man with transient ischemic attack	CHF	329, 315, 315	Possible	Discontinued	Resolved
ARF in a 33-year-old man with heart failure, cardiac tamponade, and respiratory distress	CHF	540	Possible	Interrupted use	Resolved
Dehydration in a 72-year-old woman with depression and gastroenteritis	SIADH	709	Possible	None	Resolved

ARF, acute renal failure.

Cal considerar, que hi ha algun cas d'alteracions d'enzims hepàtics, efecte advers no descrit a la fitxa tècnica.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

Principalment en:
- Insuficiència hepàtica,
-Diabetis; podria donar lloc a hiperglucèmia.
-Desequilibri electrolític: augmenta els nivells de sodi tan ràpidament, que pot donar lloc a síndromes de desmielinització en pacients amb altres factors de risc, com alcoholisme crònic, desnutrició, hipoxèmia, hepatopatia avançada. Es recomana monitoritzar la natrèmia i volèmia durant el tractament, i en cas d'elevacions de natrèmia superiors a 12 meq/l/24 h, suspendre el tractament i valorar la necessitat d'administrar sèrum hipotònic. També pot generar hiperpotasèmia, per la qual cosa s'ha de fer servir amb precaució en pacients amb hiperpotasèmia preexistent o tractats amb fàrmacs que augmenten els nivells de potassi.
- Deshidratació: per l'efecte aquarètic, pot donar lloc a deshidratació. El pacient haurà de beure grans quantitats d'aigua durant el tractament. En pacients amb restricció de líquids, vigilar estretament per evitar la deshidratació. Contraindicat en pacients que no puguin percebre bé la set (vegeu contraindicacions).
- Uropatia obstructiva: pacients amb obstruccions parcials de les vies urinàries, com en hiperplàsia prostàtica o altres alteracions miccionals amb retenció urinària.
- Al SIADH, és aconsellable controlar periòdicament l'evolució de la malaltia que dóna lloc a la hiponatrèmia, ja que una recuperació de la funció de la APV, pot implicar l'anul·lació del tractament.

<u>Interaccions:</u>
Considerant que tolvaptan es substrat del CYP3A4, els inductors, inhibidors d'aquest isoenzima poden alterar les concentracions plasmàtiques d'aquest fàrmac.

Tolvaptan podria incrementar lleugerament les concentracions plasmàtiques de digoxina (1,3 vegades Cmax). Es desconeix la significació clínica, per la qual cosa s'ha d'usar amb precaució, vigilant possibles símptomes d'intoxicació digitàlica.
Amb solucions salines hipertòniques, no s'ha avaluat la seguretat i eficàcia. Davant el risc de hipernatrèmia, evitar l'associació.

Tolvaptan no sembla afectar significativament a altres substrats del CYP3A4, com warfarina o amiodarona, tot i que incrementa lleugerament els nivells de lovastatina (1,3-1,5 vegades), sense saber la rellevància clínica d'aquest fet.

Contraindicacions:
- Hipersensibilitat a tolvaptan o a qualsevol altre component del medicament.
- Insuficiència renal greu (ClCr <20 ml / min). No s'ha avaluat la seguretat i eficàcia. Igualment, no s'espera que sigui eficaç en pacients amb anúria.
- Alteracions hidroelectrolítiques greus, com hipovolèmia, hipernatrèmia o hiponatrèmia hipovolèmic. Hi ha més risc de hipernatrèmia.
- Pacients que no puguin percebre la set. Risc de deshidratació.

6. ÀREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals

Actualment no hi ha tractament farmacològic per la hiponatrèmia crònica euvolèmica en pacients afectats principalment de SIADH, per la qual cosa no hi ha comparador.

La posologia inicial de 15mg al dia, té un cost de 78€ diari. Per un tractament de 7 dies el cost seria de 546€ i per 30 dies 2.340€ per pacient. El cost és el mateix si la dosi és de 30mg. El cost per any seria de 28.470 €.

Suposant 30 tractaments de 7 dies, el cost seria de 16.380€ i si fossin de 30 dies, 70.200€.

Considerant que s'han de tractar 3 pacients per obtenir un resultat positiu, amb 70.200€ aconseguiríem evitar 10 hiponatrèmies.

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Tolvaptan és un fàrmac amb un nou mecanisme d'acció, que ha mostrat eficàcia en reduir la hiponatrèmia crònica euvolèmica en pacients afectats principalment de SIADH. L'evidència en altres variables de rellevància clínica que poden ser conseqüència de la hiponatrèmia es escassa (a l'assaig EVEREST no es van mostrar diferències a la variable *millora clínica,* amb la mateixa mortalitat en ambdós grups tolvaptan i placebo). Cal considerar que té un efecte farmacològic dependent de l'administració del fàrmac i que si es suspèn, es perd.

Amb aquestes dades, el tractament de primera línia d'aquests pacients hauria de ser encara l'administració de suplements de sodi, restricció hídrica i tractament de la patologia subjacent. La utilització d'aquest fàrmac per problemes d'adherència a aquests tractaments està poc justificada. Només la utilització en casos específics amb hiponatrèmia greu crònica, simptomàtica, amb problemes greus d'adherència i resistents a la teràpia convencional, estaria justificada.

Degut al seva desfavorable relació cost-benefici,es podria no incloure a la Guia Farmacoterapèutica. Si s'acceptés la seva inclusió s'hauria de fer amb un protocol d'ús molt

concret (amb uns criteris explícit d'inclusió i retirada del tractament), degut a que la comoditat en la seva utilització pot afavorir un ús no adequat i molt costós.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Semsca®. Fitxa técnica. Disponible a http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000980/WC500048716.pdf Consultat octubre de 2010.

2. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report (EPAR). Semsca®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000980/WC500048713.pdf consultat octubre 2010

3. VerbalisJG, GoldsmithSR, GreenbergA, SchierRW, SternsRH. Hyponatremia treatment guidelines 2007:expert panel recommendations.AmJMed.2007;120(11Supl1):S1–21.

4. SchrierRW, GrossP, GheorghiadeM, BerlT,V erbalisJG, Czerwiec FS, etal. Tolvaptan,a selective oral vasopressinV2-receptor antagonist, for hyponatremia. N EnglJ Med.2006; 355: 2099–11.

5. Berl T, Quittnat-Pelletier Friederike, Verbalis JG et al. Oral Tolvaptan is safe and effective in Chronic Hyponatremia. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 705-12.

6. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr et al Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. JAMA 2007 28;297(12):1319-31.

7. O'Connor CM, Miller AB, Blair JE et al Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. Am Heart J. 2010 ;159(5):841-849.

8. Tolvaptan Siadh: ou sont les preuves de l'efficacité?. Prescrire. Mai 2010; 319: 327-8.

9. Informe GENESIS SEFH. Tolvaptan en hiponatremia secundaria a IC, SIADH y CIRROSIS. Diponible a (consultat octubre de 2010).

10. Hepatic alteration after treatment using tolvaptan. Cabello Muriel A, Marín Pozo JF, Alcalá Sanz A, Carrillo Ortiz D. Farm Hosp. 2010 Sep 21. [Epub ahead of print].

11. Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghiade M, et al. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2010; 56(2): 325-37.