

INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN

TOLVAPTAN

Hiponatremia secundaria al SIADH

Abril 2011

Servicio de Farmacia

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Tolvaptán.

Indicaciones clínicas solicitadas: Tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Autores / Revisores: Cristina Bonillo, Vicente Arocas y Amelia de la Rubia.

Tipo de informe: Original.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: xxxxxxxx.

Servicio: xxxxxxxxxxxx.

Justificación de la solicitud: Tolvaptan viene a cubrir una necesidad médica no cubierta en el tratamiento de la hiponatremia y, en concreto, del SIADH, aportando las siguientes ventajas:

- Mejoría en la adherencia al tratamiento (no es necesaria la restricción hídrica y el fármaco es de administración oral una vez al día).
- Mejoría de la efectividad a corto plazo. Rápido inicio de acción y buen mantenimiento de las concentraciones de sodio durante todo el tratamiento.
- Beneficios en seguridad. No han aparecido casos de desmielinización osmótica pontica en los 3.294 pacientes incluidos en estudios clínicos.
- Acortamiento de la estancia hospitalaria. Con tolvaptan, la normalización de los niveles de sodio se consigue entre 2 y 5 días antes que con restricción hídrica.
- Otros beneficios para el paciente: en hiponatremia crónica leve asintomática, tolvaptán ha demostrado mejorar la situación neurológica, y la salud mental de los pacientes, evitando así caídas y fracturas, fruto del déficit de atención, trastornos del equilibrio e inestabilidad debidas a la propia hiponatremia. Además, mejora la calidad de vida, mejorando la disnea y el edema y ocasionando una reducción de peso temprana y sostenida.

Fecha recepción de la solicitud: septiembre y octubre de 2010.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Tolvaptán

Nombre comercial: Samsca®.

Laboratorio: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Grupo terapéutico: C03XA01.

Vía de administración: Oral.

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario.

Vía de registro: procedimiento centralizado. Autorizado por la EMEA el 03/08/2009.

Medicamento huérfano: número de Orphanet: ORPHA209677.

Forma farmacéutica y dosis	Código	Coste/envase (PVL + IVA)	Coste/comp. (PVL+IVA-descuentos)
Comprimidos 15 mg N/10	663723	780 €	75.04 €
Comprimidos 30 mg N/10	663726	780 €	75.04 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

Es un antagonista selectivo del receptor de vasopresina V_2 con una afinidad superior para el receptor V_2 que la de la vasopresina arginina natural.

Compite con la ADH por los receptores V_2 de las células epiteliales del conducto colector, de forma que bloquea el transporte a través de las acuoporinas inhibiendo la reabsorción excesiva de agua causada por el incremento inadecuado de la hormona antidiurética. Así aumenta la excreción de agua libre sin afectar a la de sodio y potasio. Normaliza, por tanto, la osmolaridad urinaria, reduciéndola, y la concentración plasmática de sodio, aumentándola.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas.

EMA y AEMPS: Tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

FDA: Tratamiento de la hiponatremia eurolémica o hipervolémica clínicamente significativa a en pacientes con SIADH, insuficiencia cardíaca y cirrosis.

4.3 Posología y administración.

El tratamiento con tolvaptán 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.

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.

Dosificación en ancianos: No es preciso ajustar la dosis para pacientes ancianos.

Uso en niños y adolescentes (< 18 años): No hay experiencia en niños y adolescentes menores de 18 años. No está recomendado para este grupo.

Dosificación en insuficiencia renal: Está contraindicado en pacientes anúricos. 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.

Dosificación en insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay información disponible sobre pacientes con insuficiencia hepática grave

4.4 Farmacocinética.

Absorción y Distribución.

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

Metabolismo 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.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos similares.

Nombre	Tolvaptan	Restricción hídrica (más diuréticos)	CINa 20% (más diuréticos)	CINa oral
Presentación	Comprimidos de 15 y 30 mg	----	Ampollas de 10 mL	F.M. (cápsulas)
Posología	15-60 mg/día	500-1.200 mL/día	Diluido al 3% (1-4 mL/h)	9 g /día
Características diferenciales	Antagonista selectivo de V ₂	Solo en casos leves y asintomáticos	Utilizar de forma lenta y controlada hasta niveles >120 mEq/L	En alimentos...

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos pivotaes.

Se dispone de dos ensayos clínicos pivotaes doble ciego, controlados con placebo publicados conjuntamente.

Nombre del estudio	Población de Estudio	Dosis de Tolvaptán	Comparador
SALT-1 y SALT-2	Pacientes con hiponatremia <135 mEq/L normo o hipervolémica secundaria a SIADH, IC crónica o cirrosis.	15 mg/día con opción de ajustar dentro del intervalo 15-60 mg/dL	Placebo

Schrier RW, Gross P, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V₂-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006; 16: 355: 2099-112.

Nº pacientes: 424

Diseño: Dos ensayos en fase III multicéntricos, randomizados, doble ciego y controlados con placebo.

Tratamiento grupo activo: 15 mg de tolvaptán oral una vez al día durante 30 días, pudiéndose incrementar a 30 o 60 mg según las concentraciones séricas de sodio.

Tratamiento grupo control: Placebo oral una vez al día durante 30 días. Se permitió la restricción hídrica, o el uso de diuréticos según criterio del investigador en ambos grupos.

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con hiponatremia euvolémica o hipervolémica (sodio sérico < 135 mmol/L) secundaria a IC crónica, cirrosis o SIADH.

Criterios de exclusión: Pacientes con polidipsia psicógena, traumatismo craneal, afecciones postoperatorias, hipotiroidismo no controlado, insuficiencia suprarrenal o cualquier tipo de hiponatremia asociada al uso de medicamentos. Se excluyeron también los pacientes con hiponatremia hipovolémica clínicamente evidente, así como los que habían sufrido una reciente intervención cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación, taquicardia ventricular, angina de pecho grave, accidente cerebrovascular, ictus múltiples, TAS < 90mm Hg, presión venosa central < 5 cm de agua, concentración sérica de creatinina >3,5 mg/dl, Child-Pugh >10, concentración sérica de sodio < 120 mmol/L, hipertensión pulmonar grave, obstrucción vías urinarias, diabetes mal controlada o enfermedad neurológica. No se permitió el uso de litio, demeclociclina o urea.

Variable principal: variación en el área bajo la curva (AUC) media diaria para la concentración sérica de sodio desde el periodo basal hasta el día 4 y desde el periodo basal hasta el día 30.

Variables secundarias:

- La variación en el AUC para la concentración sérica de sodio en pacientes con hiponatremia moderada.
- La concentración sérica absoluta en cada visita.

- El tiempo de normalización de la concentración sérica de sodio.
- El porcentaje de pacientes con concentraciones séricas de sodio que se normalizan el día 4 y el día 30.
- Concentración sérica categórica el día 4 y 30 en pacientes con hiponatremia leve o moderada en el periodo basal.
- Otras variables: ingesta hídrica, diuresis día 1, cambio en el peso corporal de los pacientes con hiponatremia hipervolémica el día 1, uso de restricción de líquidos o suero como terapias de rescate y cambio en los componentes físico y mental del cuestionario de salud SF-12.

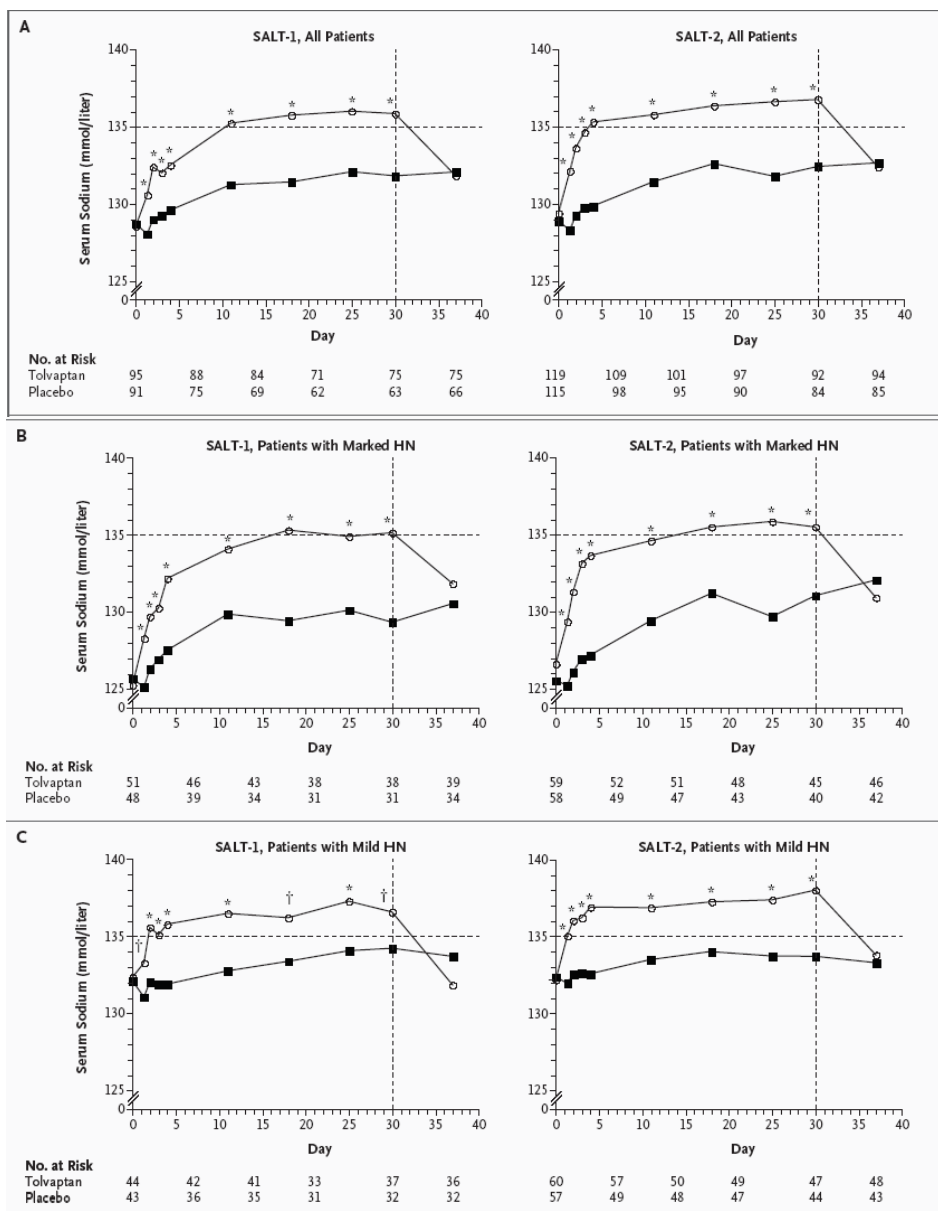
Variable principal	SALT-1			SALT-2		
Variación del AUC media para el Na ⁺ sérico (mmol/L)	Tolvaptán N (102)	Placebo N (103)	P	Tolvaptán N(123)	Placebo N(120)	P
DIA 4	3,62±2,68	0,25±2,08	<0,001	4,33±2,87	0,42±2,56	<0,001
DIA 30	6,22±4,10	1,66±3,59	<0,001	6,20±3,92	1,84±3,83	<0,001
Variables secundarias	SALT-1			SALT-2		
Cambio categórico en la hiponatremia n/n total (%)	Tolvaptán N (102)	Placebo N (103)	P	Tolvaptán N(123)	Placebo N(120)	P
Visita basal						
Hiponatremia leve	49/102 (48%)	51/103 (50%)	--	64/123 (52%)	62/120 (52%)	--
Hiponatremia Moderada	53/102 (52%)	52/103 (50%)	--	59/123 (48%)	58/120 (48%)	--
Día 4						
Normal	38/95 (40%)	12/89 (13%)	<0,001	65/118 (55%)	12/114 (11%)	<0,001
Hiponatremia moderada	12/95 (13%)	44/89 (49%)	<0,001	12/118 (10%)	46/114 (48%)	<0,001
Día 30						
Normal	50/95 (53%)	22/89 (25%)	<0,001	69/118 (58%)	28/114 (25%)	<0,001
Hiponatremia Moderada	7/95 (7%)	31/89 (35%)	<0,001	18/118 (15%)	37/114 (34%)	0,002

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 (insuficiencia cardíaca, cirrosis, SIADH/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 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 hasta 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.



El análisis de **subgrupos** post hoc muestra que el mayor beneficio aparece en el subgrupo de pacientes con SIADH.



Visit	Treatment Group	N	Mean (SD)	Estimated Treatment Effect	95% CI	P-value ^a
SIADH/Other						
Up to Day 4	Tolvaptan	85	4.76 (2.81)	4.70	3.93 - 5.47	< 0.0001
	Placebo	88	0.19 (2.62)			
Up to Day 30	Tolvaptan	85	7.42 (3.75)	6.15	5.19 - 7.11	< 0.0001
	Placebo	88	1.53 (3.55)			
CHF						
Up to Day 4	Tolvaptan	65	3.52 (2.97)	2.98	2.12 - 3.85	< 0.0001
	Placebo	61	0.51 (1.99)			
Up to Day 30	Tolvaptan	65	6.58 (4.12)	4.05	2.75 - 5.35	< 0.0001
	Placebo	61	2.38 (4.21)			
Cirrhosis						
Up to Day 4	Tolvaptan	63	3.50 (2.41)	3.15	2.32 - 3.99	< 0.0001
	Placebo	54	0.42 (2.32)			
Up to Day 30	Tolvaptan	63	4.18 (3.40)	2.83	1.65 - 4.01	< 0.0001
	Placebo	54	1.46 (3.37)			

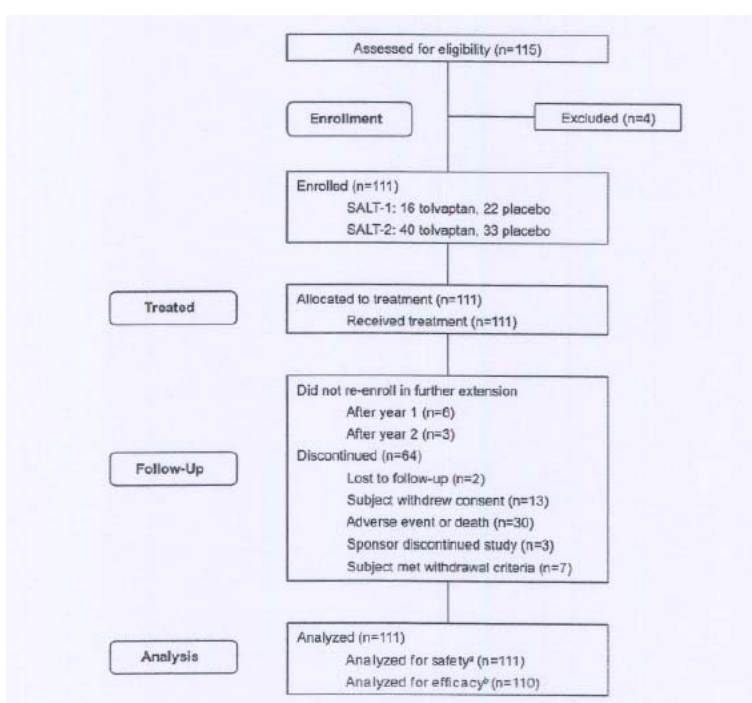
En cuanto a la **seguridad**, el perfil de acontecimientos adversos en los dos grupos del estudio fue similar en todas las comparaciones tanto en un mismo ensayo como entre los ensayos. Los más frecuentes en el grupo con tolvaptán fueron sed y sequedad de boca. Sólo el 1,8% de los pacientes con tolvaptán excedió la concentración potencialmente importante de sodio sérico por encima de 146 mmol/l durante las primeras 24 horas del estudio.

Limitaciones del estudio:

- No se indicó cómo se trató la hiponatremia en el grupo placebo y si este tratamiento era adecuado. La restricción hídrica no era obligatoria (quedaba a discreción del investigador), y no se permitía el uso de demeclociclina, cloruro sódico ni urea.
- Se excluyó a pacientes con hiponatremia severa (<120 mmol/L) y sintomática, por lo que no hay datos en esta población.
- No era obligatorio restringir los líquidos ni modificar el tratamiento del paciente, incluyendo el uso de diuréticos. No se analizaron por separado los datos de los pacientes que los tomaban.
- Casi la cuarta parte de los pacientes que tomaban tolvaptán y la tercera parte de los que tomaban placebo se retiraron de los estudios; no se presentaron detalles al respecto en la publicación.

Berl T et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol. 2010 Apr;21:705-12. SALTWATER.

Con el fin de establecer la eficacia y seguridad a largo plazo se llevó a cabo una extensión abierta de los anteriores estudios. Se hizo un seguimiento a 111 pacientes con hiponatremia tratados con tolvaptán (media de seguimiento 701 días).



Nº de pacientes: 111

Diseño: Ensayo de extensión de SALT-1 y SALT-2, fase III, multicéntrico, no controlado. Duración del estudio: 4 años, media de días de tratamiento: 701 días; mediana de días de tratamiento: 639.

Tratamiento grupo activo: Tolvaptán.

Criterios de inclusión: Pacientes que completaron los ensayos SALT-1 y SALT-2.

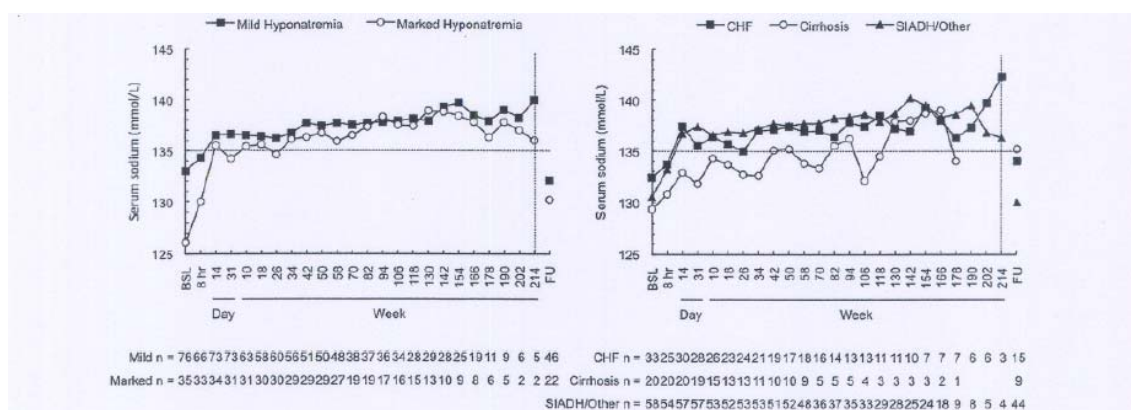
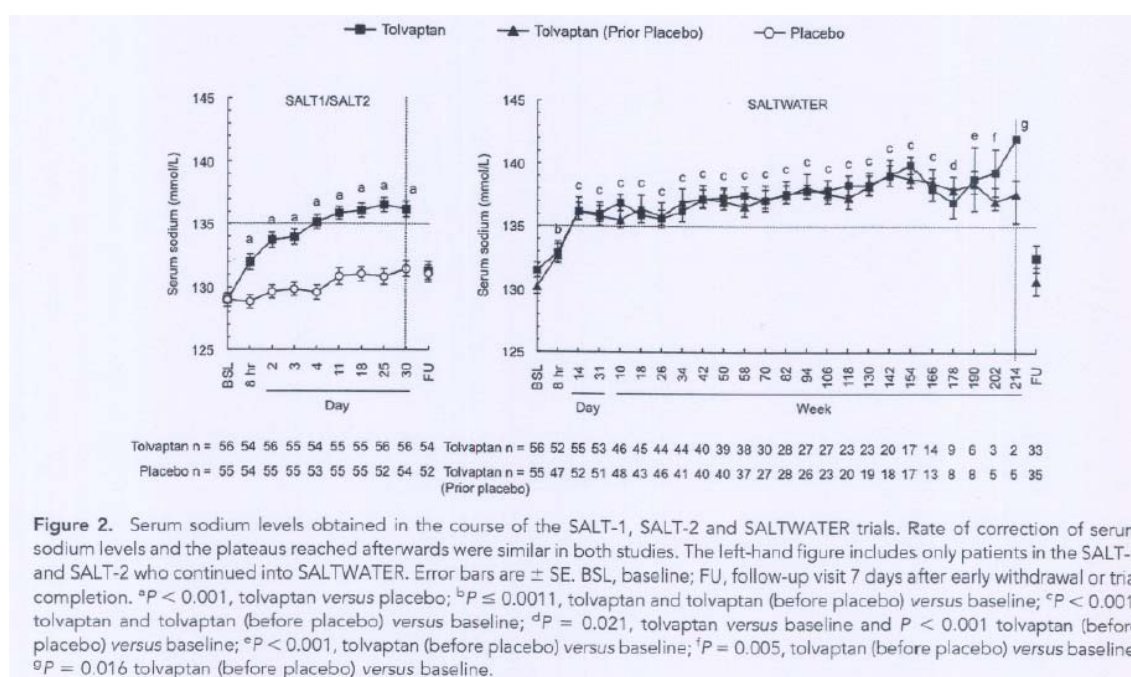
Criterios de exclusión: Embarazo, polidipsia psicógena, hidrofobia, anorexia, obstrucción del flujo urinario, hipotensión, hiponatremia aguda y reversible (hipotiroidismo, hipocortisonismo), insuficiencia renal grave y situaciones clínicas que puedan confundir los resultados (diabetes mal controlada)

Pérdidas: 64 pacientes (57,66%)

Tipo de análisis: Para el análisis de eficacia se tuvo en cuenta a los pacientes que recibieron al menos una dosis de tolvaptán y que tenían al menos una determinación de Na⁺ basal y una post-tratamiento. De los 111 participantes se tuvo en cuenta a 110 en el análisis de eficacia.

Variable evaluada en el estudio	Basal (al inicio del estudio de extensión)	Semana 214	p
Media de la concentración sérica de Na (mEq/L)	130,8 ± 4,4	> 135 *	<0,001
Subgrupos	Grupo de pacientes con hiponatremia leve (Na 130-135)	Grupo de pacientes con hiponatremia marcada (Na < 130)	
% de pacientes que requirieron restricción hídrica	13,2%	5,4%	
Media de días hasta la primera restricción hídrica	122,3 ± 184,3	162,5 ± 186	

* En el artículo original no se indican los valores de la media ni de la desviación estándar



Más del 60 y 45% de los pacientes con hiponatremia media o marcada respectivamente tuvieron concentraciones normales de sodio a la semana 4. Los porcentajes de corrección fueron similares entre los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y con SIADH, pero fueron menores entre los pacientes con cirrosis.

Los niveles de sodio bajaron en los 7 días posteriores a la finalización del tratamiento en los estudios SALT-1 y SALT-2 (fase de seguimiento), lo que indica que es necesario continuar con el tratamiento con tolvaptán.

En cuanto a la **seguridad**, los efectos adversos más comunes atribuidos a tolvaptán fueron poliaquiuria, sed, fatiga, boca seca, polidipsia y poliuria. Aparecieron efectos adversos que obligaron a suspender el tratamiento en 19 pacientes (seis muertes: 2 insuficiencia cardíaca, 1 varices esofágicas, 1 cirrosis hepática, 1 hemorragia cerebral y 1 hemorragia gastrointestinal).

5.2. Otros estudios.

Gheorghide M et al. Vasopressin V₂ Receptor Blockade with Tolvaptan vs fluid restriction in the Treatment of Hyponatremia. Am J Cardiol. 2006 Apr 1; 97:1064-7.

Nº de pacientes: 23

Diseño: Fase II, multicéntrico, randomizado 2:1, abierto y con control activo.

Tratamiento grupo activo: Tolvaptán. Dosis inicial 10 mg/día, que se aumentó en función de la concentración de Na⁺ a 15, 30, 45 y 60 mg/día.

Tratamiento grupo control: Restricción hídrica y placebo. Inicialmente 1200 ml de agua al día y posteriormente se individualizó la restricción hídrica.

Criterios de inclusión: ≥ 18 años, Na⁺ < 135 mEq/L en dos o más días consecutivos, normovolemia o hipervolemia.

Criterios de exclusión: Cardiopatía isquémica en los 60 días previos a la randomización, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, Cr >2,8 mg/dL.

Pérdidas: 15 pacientes (65,22%). Completan el tratamiento 6 pacientes del grupo de tolvaptan y 2 pacientes del grupo de restricción hídrica.

Variable principal	Tolvaptán N (15)	Restricción hídrica N (8)	RAR	p	NNT
Pacientes que alcanzan concentraciones de Na ⁺ ≥ 135 mEq/L o cuyas concentraciones de Na aumentan ≥ 10% respecto a las basales	11 (73.3%)	3 (37.5%)	35,8%	0,049	3
Variables secundarias	Tolvaptán N (15)	Restricción hídrica N (8)	Diferencia de medias (IC 95%)	p	
Cambio en la concentración de Na ⁺ (basal respecto a la última visita)	5,7 ± 3,2	1,0 ± 4,7	4,7 (1,27 a 8,13)	0,0065	
Cambios en potasio sérico (mmol/L)	-0,14 ± 0,52	0,007 ± 0,09		0,45	
Cambios en osmolaridad sérica (mOsm/kg)	9,4 ± 14,8	3,5 ± 6,9		0,26	
Cambios en sodio urinario (mmol/L)	- 20 ± 35	25 ± 55		0,021	
Cambios en potasio urinario (mmol/L)	-0,19 ± 20,5	5,3 ± 13,8		0,48	
Cambios en osmolaridad urinaria (mOsm/ kg)	- 69 ± 180	84 ± 184		0,058	

Estudio prospectivo multicéntrico, randomizado, controlado y abierto con 23 pacientes hospitalizados con sodio sérico <135 mmol/L. No hubo diferencias entre los efectos

adversos observados en ambos grupos. Tolvaptan parece ser más efectivo que la restricción hídrica corrigiendo la hiponatremia en pacientes hospitalizados.

El estudio, que estaba planeado que enrolara a 75 pacientes, fue terminado anticipadamente por dificultades en el reclutamiento. Solo el 36% de los pacientes tenían SIADH. El resto eran pacientes con cirrosis hepática (14%) y con insuficiencia cardíaca (50%).

Durante la fase de búsqueda de dosis, la dosis media de tolvaptán fue de 26 ± 15 mg/día (mediana 23), y la media de duración del tratamiento fue de 7 ± 3.3 días (mediana 5). Durante la fase de mantenimiento, la dosis media de tolvaptán fue 28 ± 18 mg/día (mediana 22), y la duración media fue de 14 ± 8 días (mediana 17).

5.3. Estudios en insuficiencia cardíaca

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) 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.

Se diseñaron tres ensayos, dos a corto plazo y uno a largo plazo.

Corto plazo.

Gheorghide M. et al, Short-term Clinical Effects of Tolvaptan, an oral Vasopressin Antagonist, in patients hospitalized for Heart Failure. JAMA. 2007 Mar 28;297:1332-43.

Nº pacientes: 4133

Diseño: dos estudios idénticos prospectivos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo.

Tratamiento grupo activo: tolvaptán 30 mg una vez al día + terapia estándar.

Tratamiento grupo control: placebo + terapia estándar.

Criterios de inclusión: Adultos (18 años o más) con antecedentes de IC crónica (se requirió tratamiento por un mínimo de 30 días antes del ingreso) que habían sido ingresados por deterioro de la condición clínica y que tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo igual o menor del 40%.

Objetivo: Evaluar la eficacia a corto plazo, así como la seguridad en pacientes con IC.

Variable principal: tasa de pacientes que normalizaron sus niveles séricos de sodio (<135 mEq/L) o que experimentaron cambios desde el ingreso en el estado clínico global y el peso corporal a los 7 días o al alta (variable compuesta).

Variables secundarias: Cambios en la disnea en el día 1, el estado clínico al día 7 o al alta, el peso al día 1 y 7 o al alta, y edemas periféricos al día 7 o al alta.

Tipo de análisis: Por intención de tratar.

Variable principal	Tolvaptán N (1018)	Placebo N (1030)	Tolvaptán N(1054)	Placebo N(1031)
Cambios desde el ingreso en el estado clínico global y el peso corporal a los 7 días o al alta	1,06 \pm 0.43	0,99 \pm 0.44	1,07 \pm 0.42	0,97 \pm 0.43
	P<0.001		P<0.001	
Variables secundarias	Tolvaptán N (1018)	Placebo N (1030)	Tolvaptán N(1054)	Placebo N(1031)
Mejoría en Disnea en día 1	76,7%*	70%	72,1%*	65%
Reducción de Peso en día 1	1,71*	0,99	1,82*	0,95
Reducción de Peso en día 7	3.35*	2.73	3.77*	2.79
Mejoría en edema score en día 7	73,8%**	70,5%	72,1 %***	65%
Cambio en el estado clínico según el paciente al día 7 (0 a 100 según EVA)	18.25****	17.73	18.72*****	18.28

*p<0.001, ** p=0.07; *** P=0.02; **** P=0.51; ***** P=0.52

En pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca, tolvaptán en adicción a la terapia estándar (incluyendo diuréticos), mejora algunos, aunque no todos, los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca, sin efectos adversos serios.

El 50% de los pacientes tratados con tolvaptán normalizaron sus niveles de sodio al 4º día, mientras que esa tasa de respuesta sólo se alcanzó con restricción hídrica a partir del 8º día.

Largo plazo.

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

Nº pacientes: 4133

Diseño: dos estudios idénticos prospectivos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo.

Tratamiento grupo activo: tolvaptán 30 mg una vez al día + terapia estándar durante un mínimo de 60 días.

Tratamiento grupo control: placebo + terapia estándar durante un mínimo de 60 días.

Criterios de inclusión: Adultos (18 años o más) con antecedentes de IC crónica (se requirió tratamiento por un mínimo de 30 días antes del ingreso) que habían sido ingresados por deterioro de la condición clínica y que tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo igual o menor del 40%.

Objetivo: Evaluar la eficacia a largo plazo, así como la seguridad en pacientes con IC.

Variables principales: (1). Mortalidad por cualquier causa y (2). Muerte por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca (variable compuesta).

Variables secundarias: Cambios en la disnea, peso y edemas.

Tipo de análisis: Por intención de tratar.

Variable principal	Tolvaptan (2072)	Placebo (2061)	HR (IC 95%)	P
Muertes	537 (25.9%)	543 (26.3%)	0.98 (0.87-1.11)	0.68
Variable compuesta	871 (42.0%)	829 (40.2%)	1.04 (0.95-1.14)	0.55

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 aparición de mortalidad por causa cardiovascular (CV) u hospitalización por insuficiencia cardiaca. El tratamiento con tolvaptán no tuvo un efecto estadísticamente significativo, ni favorable ni desfavorable, sobre la supervivencia general ni sobre el criterio de valoración combinado de mortalidad por causa CV u hospitalización por IC.

5.4. Revisiones sistemáticas.

Nemerovski C et al. Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. Clin Ther. 2010 Jun;32:1015-32.

En esta revisión se analizaron 9 ensayos en hiponatremia por insuficiencia cardíaca, cirrosis o SIADH.

- Tolvaptan se asoció a un aumento significativo de la concentración de sodio sérico comparado con placebo en el día 4: 3.62 ± 2.68 vs 0.25 ± 2.08 mmol/L respectivamente $p < 0.001$ y en el día 30: 6.22 ± 4.10 vs 1.66 ± 3.59 mmol/L $p < 0.001$.
- Las tasas de mortalidad no fueron diferentes a placebo (25.9% vs 26.3%).
- Los efectos adversos más frecuentes fueron: boca seca (4.2% a 23%), sed (7.7% a 40.3%) y poliuria (0.6 a 31.7%).

Rozen-Zvi B et al. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2010 Aug;56:325-37.

Se identificaron 15 ensayos clínicos randomizados que empleaban un antagonista de receptor de vasopresina para el tratamiento de la hiponatremia en pacientes euvolémicos e hipervolémicos (tolvaptan, satvaptan, conivaptan, lixivaptan).

- El porcentaje de respuesta fue significativamente mejor cuando se administró antagonista a corto plazo: RR=3.15; IC95%, 2.27 a 4.37; 11 EC y a largo plazo RR 2.27; IC95%, 1.79 a 2.89; 4 EC.
- La respuesta fue mayor cuando se administró a euvolémicos que cuando se administró a hipervolémicos.
- También fue significativo el aumento del sodio sérico desde la basal a corto plazo con una diferencia de 5.27 mEq/L; IC95%, 4.27 a 6.26, 13 EC y a largo plazo con una diferencia de 3.49 mEq/L; IC95%, 2.56 a 4.41, 8 EC.
- Aunque fue mayor el porcentaje de correcciones rápidas de sodio (RR, 2.52 IC95%, 1.26 a 5.08, 8 EC) con los antagonistas de vasopresina, los porcentajes de hipernatremias no fueron significativamente mayores (RR, 2.21, IC95%, 0.61 a 7.96, 5 EC).
- No hubo aumento de efectos adversos y no se registró ningún episodio de síndrome de desmielinización osmótica.

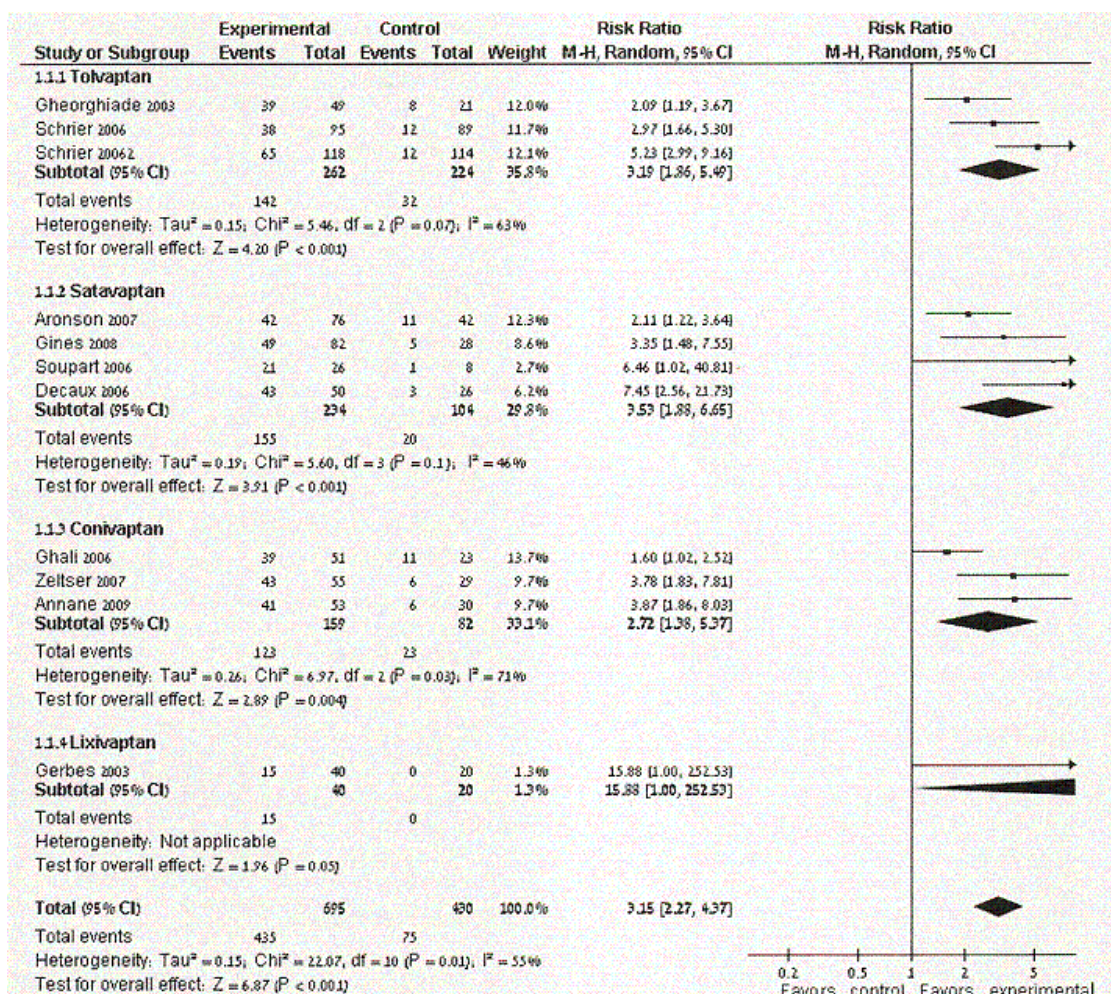


Figure 2. Early response rate for trials comparing vasopressin antagonists with placebo or no treatment in patients with hypervolemic or euvolemic hyponatremia. Studies are identified by name of first author and year of publication and sorted by the individual type of vasopressin antagonist. Relative risks are pooled using the random-effects model and shown on a scale of 0.2-5. Abbreviation: CI, confidence interval.

Carles Villabona. Antagonistas del receptor de vasopresina: los vaptanes. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57 (Supl. 2): 41-52.

En esta reciente revisión se concluye que los estudios actuales muestran que los vaptanes son efectivos y bien tolerados, aunque las limitaciones se derivan de un conocimiento insuficiente de estos fármacos. No hay estudios de los vaptanes en cuadros de hiponatremia grave y no se han descrito cuadros de desmielinización osmótica por corrección excesiva de la hiponatremia.

Tabla 4 Recomendaciones generales del empleo de los vaptanes actualmente disponibles

Antagonista	
Conivaptan	Hiponatremia euvolémica o hipervolémica Paciente hospitalizado Vía parenteral 20 mg i.v. en 30 min Seguir con perfusión continua de 20 mg durante 24 h Continuar, si precisa, con 20 mg/24 h, 1 a 3 días más, máximo 4 días Incrementar a 40 mg/día en función de la natremia
Tolvaptan	Hiponatremia euvolémica o hipervolémica Paciente hospitalizado Vía oral. Una dosis/día Iniciar con dosis de 15 mg/día. Ajustar en función de respuesta hasta 60 mg/día Monitorización frecuente de Na_p No ajuste de dosis por edad, sexo, función renal (aunque no evaluado con $FG < 10$ ml/min), hepática o cardíaca No se debe restringir demasiado la ingesta hídrica por peligro de incremento demasiado rápido de Na_p , especialmente las primeras 24 h Evitar corrección demasiado rápida de de hiponatremia (No $\Delta Na_p > 12$ mmol/l/24 h) Si la Na_p aumenta demasiado rápido: Suspender tratamiento Valorar administración de suero hipotónico Si desarrollo de signos o síntomas de hipovolemia (especialmente si reciben diuréticos y hay restricción de líquidos): suspender tratamiento

FG: filtrado glomerular; i.v.: intravenoso; Na_p : natremia.

Joseph G. Verbalis. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57 (Supl. 2): 30-40.

En esta revisión se hace un repaso de las opciones terapéuticas para manejar la hiponatremia causada por el SIADH.

Table 2 Therapeutic options for the management of hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

Therapy	Targets underlying pathophysiology	Limitations
Isotonic saline		Ineffective in dilutional hyponatremias; can't be used in edema-forming disorders; no controlled safety database
Hypertonic saline		No consensus regarding appropriate infusion rates; overcorrection can cause osmotic demyelination; can't be used in edema-forming disorders; no controlled safety database
Fluid restriction		Slow to correct over many days; poorly tolerated due to thirst; can't be used effectively in patients with high AVP levels and urine osmolalities
Demeclocycline	✓	Not FDA or EMA approved for hyponatremia; slow to correct; nephrotoxic in cirrhosis and heart failure
Mineralocorticoids		Only one report in elderly patients with SIADH; no safety database; cannot be used in edema-forming disorders
Urea		Not FDA or EMA approved for hyponatremia; poor palatability
AVP receptor antagonists (vaptans)	✓	Conivaptan approved only for in-hospital use secondary to CYP3A4 inhibition; infusion-site reactions with intravenous use. Tolvaptan must be initiated and reinitiated in the hospital, as serum sodium needs to be monitored closely to avoid overly rapid correction of hyponatremia

AVP: arginine vasopressin; CYP3A4: cytochrome P450 3A4; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; SIADH: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

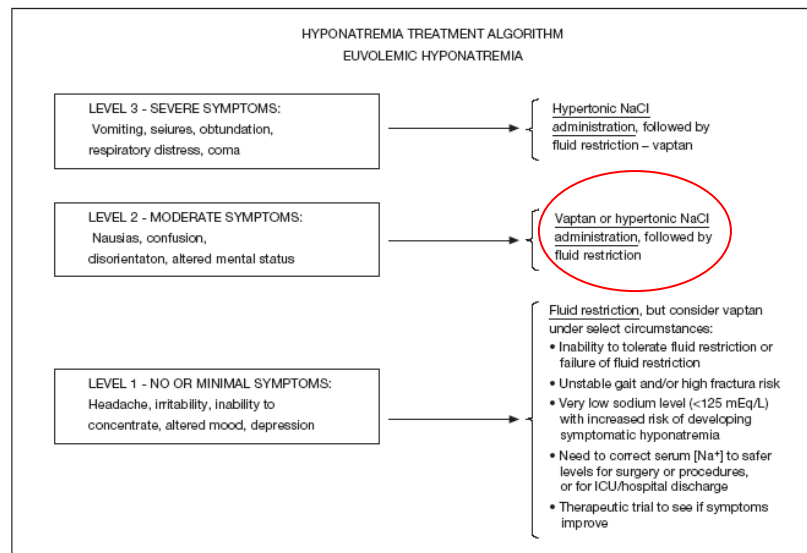


Figure 2 Algorithm for treating patients with euvolemic hyponatremia. NaCl: sodium chloride.

5.5. Guías de Práctica Clínica.

Kenneth Dickstein et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *European Heart Journal* (2008) 29: 2388–2442.

Esta guía establece las siguientes consideraciones prácticas sobre el tratamiento de la hiponatremia en insuficiencia cardiaca:

- Restricción de fluidos.
- Suspender diurético tiazídico o cambiar por un diurético de asa (si es posible).
- Reducir la dosis/suspender los diuréticos de asa (si es posible).
- Considerar un antagonista de la vasopresina, como tolvaptán (si está disponible).
- Apoyo inotrópico intravenoso y considerar ultrafiltración.

5.6. Opiniones de fuentes independientes.

London New Drugs Group. Documento informativo de la APC/DTC. Tolvaptan. Septiembre de 2009.

Posibles ventajas respecto a las tecnologías existentes:

- Tolvaptán es el primer fármaco autorizado para el tratamiento de la hiponatremia secundaria a SIADH en el Reino Unido.
- La hiponatremia se corrige más rápidamente con el tratamiento con tolvaptán que con la restricción hídrica, aunque los efectos disminuyen cuando se interrumpe tolvaptán salvo que se haya resuelto la causa subyacente de la hiponatremia. El tratamiento con tolvaptán se debe interrumpir de forma periódica para reevaluar la necesidad de tratamiento continuo.

Posibles desventajas respecto a las tecnologías existentes:

- Los estudios fundamentales SALT tienen diversas limitaciones. Los efectos de tolvaptán en una mayor variedad de pacientes sólo se podrán evaluar cuando se utilice en la práctica clínica.
- Es necesario iniciar el tratamiento con tolvaptán en el hospital debido a las necesidades de monitorización y al posible ajuste de la dosis.
- Aún queda por ver si tolvaptán mejora el pronóstico global.

Aspectos a considerar:

- No está claro si el uso de tolvaptán simplemente trata los síntomas de la hiponatremia o si realmente mejorará la evolución de las enfermedades médicas asociadas.
- Los síntomas de hiponatremia crónica, que se analizaron en los estudios SALT, son útiles e incluyen deterioro cognitivo. Los datos sobre la mejoría de la puntuación resumen del componente mental del cuestionario de calidad de vida SF-12 indicaron mejorías estadísticamente significativas en la función mental.
- En los estudios SALT, cuando se interrumpió el uso de tolvaptán, la concentración de sodio volvió a la que se había visto con placebo (en aproximadamente una semana tras la interrupción). Se excluyó de los estudios SALT a los pacientes con causas transitorias de hiponatremia, y se prevé que salvo que se haya resuelto la causa subyacente de la hiponatremia, el tratamiento con tolvaptán se debe interrumpir de forma periódica para reevaluar la necesidad de mantener el tratamiento, según indica el resumen de las características del producto.

Tolvaptan. Any evidence of efficacy in SIADH? Prescrire International. 2010; 19 (109):197-200.

Los autores opinan que la eficacia de tolvaptan no ha sido demostrada convenientemente en cuanto a mejoría en los síntomas o en los niveles de sodio, y el perfil de efectos adversos está pobremente documentado. Para pacientes con SIADH, no hay una firme evidencia de que tolvaptan sea más efectivo que demeclociclina o placebo. No hay estudios comparativos de tolvaptan frente a demeclociclina. Además no hay diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad global ni en la incidencia de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca. Tampoco hay diferencias en el número de pacientes en los cuales la insuficiencia cardiaca empeora. Además, tolvaptan se metaboliza por el isoenzima CYP3A4 del citocromo p-450, por lo que hay gran riesgo de interacciones medicamentosas.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos en los EC.

El perfil de reacciones adversas de tolvaptán está basado en una base de datos de ensayos clínicos de 3.294 pacientes tratados con tolvaptán. 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 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.

Los efectos adversos más frecuentes según ficha técnica son:

Clasificación	$\geq 1/10$	$>1/100- <1/10$	$>1/1000- <1/100$
Trastornos del metabolismo y nutrición		polidipsia, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, disminución del apetito	
Trastornos vasculares		hipotensión ortostática	
Trastornos gastrointestinales	náuseas	estreñimiento, xerostomía	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		equimosis, prurito	

Trastornos renales y urinarios		polaquiuria, poliuria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	sed	astenia, pirexia	
Exploraciones complementarias		aumento de la creatinina en sangre	
Trastornos del sistema nervioso			disgeusia

El perfil de acontecimientos adversos en los **ensayos pivotaes** fue similar en todas las comparaciones. Los más frecuentes fueron la sed y sequedad de boca.

	SALT-1		SALT-2	
	Tolvaptán (N=100) Nº Pacientes (%)	Placebo (N = 101) Nº Pacientes (%)	Tolvaptán (N= 123) Nº Pacientes (%)	Placebo (N=119) Nº Pacientes (%)
Acontecimientos adversos registrados durante el estudio (todas las causas)	88 (88)	83 (82)	91 (74)	85 (71)
Acontecimientos adversos graves	31 (31)	35 (34)	33 (27)	30 (25)
Abandono por acontecimientos adversos	9 (9)	17 (17)	14 (11)	9 (8)
Acontecimientos relacionados con el estudio	50 (50)	34 (34)	42 (34)	29 (24)
Acontecimientos adversos graves	2 (2)	6 (6)	6 (5)	4 (3)
Abandono por acontecimientos adversos	4 (4)	7 (7)	4 (3)	1 (1)

	Grupo Tolvaptán (N=223) Nº pacientes (%)	Grupo Placebo (N= 220) Nº pacientes (%)
Sed	32 (14)	10 (5)
Sequedad de boca	28 (13)	9 (4)
Debilidad	21 (9)	10 (5)
Náuseas	18 (8)	13 (6)
Estreñimiento	16 (7)	4 (2)
Edema periférico	16 (7)	15 (7)
Ascitis	14 (6)	13 (6)
Diarrea	12 (5)	12 (6)
Cansancio	12 (5)	11 (5)
Vómitos	7 (3)	19 (9)

6.2 Precauciones de empleo en casos especiales.

- **Pacientes con insuficiencia renal.**

Tolvaptán está contraindicado en pacientes anúricos. 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.

- **Población anciana.**

No es preciso ajustar la dosis para pacientes ancianos.

- **Población pediátrica.**

No hay experiencia en niños y adolescentes menores de 18 años por lo que no está recomendado para el grupo de edades pediátricas.

- **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. Por lo tanto, los pacientes deben tener agua disponible y poder beber cantidades suficientes. 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 recibiendo 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. Por lo tanto, los pacientes diabéticos a los que se administre tolvaptán deben ser tratados con precaución. Esto es especialmente importante en el caso de pacientes con diabetes tipo II no controlada adecuadamente.

- **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.

6.3 Interacción con otros medicamentos.

- **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 macrólicos, diltiazem) con tolvaptán. La administración conjunta de zumo de pomelo y tolvaptán aumentó 1,8 veces la exposición al tolvaptán. Los pacientes en tratamiento con tolvaptán deben evitar la ingesta 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_{máx}] 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_T]) cuando coadministran con el tratamiento a dosis múltiple de 60 mg de tolvaptán. Por lo tanto, los pacientes que estén 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.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes de **tolvaptan** frente al actual tratamiento estándar:

	Tolvaptán Comp. 15-30mg	Restriccion de fluidos
Precio unitario PVL + IVA- descuentos	75 €	0 €
Posología	15-60 mg: 75 € -150 €	
Coste/mes	2.250 € - 4.500 €	0 €
Coste/ anual	27.375 € - 54.780 €	0 €

7.2. Coste Eficacia Incremental. Datos propios.

Calculamos el coste eficacia incremental basándonos en el estudio fase II de Gheorghide, que, aunque con un tamaño de muestra muy pequeño, comparaba tolvaptan con la restricción hídrica.

Coste Eficacia Incremental (CEI)					
Referencia	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT	Coste incremental	CEI
Estudio Gheorghide	Normalización de natremia o incremento de $\geq 10\%$	Restricción hídrica	3	27.375 € - 54.780 €	82.125 € - 164.250 €

Según la petición realizada por los servicios de Medicina Interna y de Endocrinología, se estima que cada año utilizarán tolvaptan unos **100 pacientes**, lo que supondría, en el caso de que se administrara de forma continua, un gasto anual que oscilaría entre **2.737.500 y 5.478.000 €**, según las dosis administradas.

7.3. Coste Eficacia Incremental. Estudios publicados.

London New Drugs Group. Documento informativo de la APC/DTC. Tolvaptan. Septiembre de 2009.

El documento informativo del London New Drugs Group analizó el modelo económico suministrado por Otsuka Pharmaceuticals:

- Reducción de la estancia hospitalaria: se observó que en el 50% de los pacientes tratados con tolvaptán la concentración sérica de sodio se normalizaba en los 4 primeros días, en comparación con 8 días en los pacientes sometidos a restricción hídrica. El coste medio por día de estancia hospitalaria es de 299 libras esterlinas. Por lo tanto, la reducción de los costes intrahospitalarios por paciente por la reducción de la duración de la estancia hospitalaria asociada al tratamiento con tolvaptán es de 1.196 libras esterlinas por cada dos pacientes, o sea, a **598 £** por paciente.
- Reducción de la necesidad de utilizar demeclociclina y la correspondiente reducción de la duración de la estancia hospitalaria debido al menor periodo de ajuste de la dosis de tolvaptán. Esto se basa en el supuesto de que al 50% de los pacientes se les cambiará de demeclociclina a tolvaptán, que el coste de demeclociclina es de 2.94 £ y que la demeclociclina se administraría durante el mismo periodo que tolvaptán (13,6 días para el ajuste de dosis). La posible reducción de la duración de la estancia sería 13,6-4 días (periodo de ajuste)= 9.6 días. El coste total por cada paciente ingresado que se evitaría como consecuencia de la decisión de no seguir utilizando demeclociclina es: 39,99 £ de coste del fármaco + 2.879,40 £ de reducción de estancia hospitalaria= 2.910,39 £ por cada dos pacientes, equivalente a **1.455,20 £** por paciente.

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

- Tolvaptán ha demostrado en dos EECC fase III controlados con placebo una rápida y marcada normalización de la natremia en pacientes con SIADH. Aproximadamente la mitad de los pacientes normalizaron sus niveles al 4º día (11% con placebo) y 60% al mes (27% con placebo).
- En otro EC controlado con comparador activo (restricción de la administración de líquidos), tolvaptán ha demostrado ser más eficaz ya que produce una normalización más rápida (4 vs. 8 días) además de reducir la concentración urinaria de sodio.
- Para pacientes con SIADH, no hay una firme evidencia de que tolvaptan sea más efectivo que demeclociclina o placebo. No hay estudios comparativos de tolvaptán frente a demeclociclina. Además no hay diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad global ni en la incidencia de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca.
- Es un tratamiento que requiere a su inicio monitorización del paciente, por lo que inicialmente debe realizarse en el hospital hasta conseguir la estabilización del paciente.
- El perfil de **seguridad**, el tolvaptan se asocia a efectos adversos frecuentes pero no importantes: sed, sequedad de boca, y poliaquiuria.
- Es un fármaco con importantes interacciones medicamentosas
- El **precio** de tolvaptán es muy elevado, sobre todo si lo comparamos con la alternativa utilizada hasta ahora (restricción hídrica).

8.3 Propuesta de inclusión.

Se propone clasificar la solicitud con **Criterio C-1: NO SE INCLUYE EN LA GFT**. El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas.

Cualquier petición será estudiada en Comisión de Farmacia de forma individual

8.4 Decisión final de la Comisión.

Se decide clasificar la solicitud con **Criterio C-1: NO SE INCLUYE EN LA GFT**. El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en el perfil coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios.

En casos puntuales se podrá valorar de forma individualizada la utilización en pacientes concretos con SIADH crónica con hiponatremia sintomática no controlable y sin otras alternativas terapéuticas. Estos casos serán valorados por la CFT individualmente.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Samsca[®]
2. Micromedex[®] 2.0.
3. EMEA: scientific discussion. (www.emea.europa.eu/index).
4. Schrier RW, Gross P, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V₂-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006; 16: 355: 2099-112.
5. Berl T et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol. 2010 Apr;21:705-12. SALTWATER.
6. Gheorghide M et al. Vasopressin V₂ Receptor Blockade with Tolvaptan vs fluid restriction in the Treatment of Hyponatremia. Am J Cardiol. 2006 Apr 1; 97:1064-7.
7. Gheorghide M. et al, Short-term Clinical Effects of Tolvaptan, an oral Vasopressin Antagonist, in patients hospitalized for Heart Failure. JAMA. 2007 Mar 28; 297:1332-43.
8. Konstam MA et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. JAMA. 2007 Mar 28; 297(12):1319-31.
9. Nemerovski C et al. Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. Clin Ther. 2010 Jun;32:1015-32.
10. Rozen-Zvi B et al. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis Am J Kidney Dis. 2010 Aug;56: 325-37.
11. Kenneth Dickstein et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). European Heart Journal (2008) 29: 2388–2442.
12. Tolvaptan. Any evidence of efficacy in SIADH? Prescrire International. 2010; 19 (109):197-200.
13. London New Drugs Group. Documento informativo de la APC/DTC. Tolvaptan. Septiembre de 2009.
14. Carles Villabona. Antagonistas del receptor de vasopresina: los vaptanes. Endocrinol Nutr. 2010; 57 (Supl. 2): 41-52.

15. Joseph G. Verbalis. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57 (Supl. 2): 30-40.
16. Santos B y cols. Tolvaptán en hiponatremia secundaria a IC, SIADH y cirrosis. Informe de evaluación Hospital Virgen de Rocío. Marzo 2010.
17. Pozuelo y col. Tolvaptán en síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Informe para el Grupo GÉNESIS de la SEFH. Julio 2010.