

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSAMSCA^{MD}

(tolvaptan)

Comprimés dosés à 15 mg, 30 mg et 60 mg

Antagoniste des récepteurs V₂ de la vasopressine

Otsuka Pharmaceutical Company Ltd.
Tokyo, Japon 101-8535

Date de préparation :

26 juin 2019

Importé et distribué par :

Otsuka Canada Pharmaceutique
Saint-Laurent (Québec)
H4S 2C9

Numéro de contrôle de la présentation : 224690

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	20
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
CONSERVATION ET STABILITÉ	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	34
TOXICOLOGIE	35
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	38

SAMSCA^{MD}

(comprimés de tolvaptan)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 15 mg et 30 mg 60 mg	Amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, lactose monohydraté, laque d'aluminium indigotine (colorant) et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

SAMSCA (tolvaptan) est indiqué dans le traitement de l'hyponatrémie non hypovolémique cliniquement importante (taux de sodium sérique < 130 mEq/L, ou hyponatrémie symptomatique).

Seuls les médecins ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'hyponatrémie cliniquement importante doivent administrer SAMSCA.

SAMSCA n'a pas été étudié chez des patients présentant des symptômes neurologiques graves dictant une correction urgente du taux de sodium sérique. SAMSCA ne doit pas être utilisé chez les patients nécessitant une intervention urgente visant à augmenter le taux de sodium sérique pour traiter des symptômes neurologiques graves associés à l'hyponatrémie.

Il n'a pas été établi si la hausse du taux de sodium sérique entraînée par SAMSCA est associée à des bienfaits sur le plan des symptômes ou à une amélioration des résultats cliniques des patients.

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité de SAMSCA n'a été observée, à ce jour, chez les patients de plus de 65 ans comparativement aux patients plus jeunes.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de SAMSCA chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

SAMSCA (tolvaptan) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au tolvaptan, à la benzazépine ou aux dérivés de la benzazépine (p. ex., mirtazapine), ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Anurie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte rénale)
- Hyponatrémie hypovolémique
- Hypernatrémie
- Besoin urgent de hausser de façon marquée le sodium sérique
- Incapacité du patient à ressentir la soif ou à étancher sa soif de façon appropriée
- Usage concomitant d'inhibiteurs puissants du CYP3A, p. ex., kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, télichromycine, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, néfazodone (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament)
- Grossesse (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes)
- Allaitement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent)
- Emploi du médicament chez des patients atteints de la maladie polykystique rénale autosomique dominante (MPRAD) hors du cadre d'un plan de gestion des risques (PGR) de Santé Canada
- Présence de l'un des rares troubles héréditaires suivants : intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose et du galactose, puisque le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans SAMSCA

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le traitement par SAMSCA doit être amorcé, ou repris, uniquement en milieu hospitalier où le taux de sodium sérique peut être étroitement surveillé.

Une correction trop rapide de l'hyponatrémie, p. ex., hausse > 12 mEq/L/24 heures, peut causer une démyélinisation osmotique pouvant entraîner les troubles suivants : dysarthrie, mutisme, dysphagie, léthargie, modifications sur le plan affectif, quadriparésie spastique, convulsions, coma et mort du patient. Chez les patients prédisposés, notamment ceux souffrant de malnutrition grave, d'alcoolisme ou d'une maladie hépatique au stade avancé, des rythmes de correction plus lents peuvent être recommandés.

Une surveillance étroite du taux sérique de sodium est requise durant le traitement par le tolvaptan, surtout chez les patients dont le taux de sodium est très bas (< 120 mEq/L) au départ, ou chez ceux qui présentent un risque élevé de syndrome de démyélinisation, tel qu'il est défini ci-dessus. Ces patients nécessitent une prise en charge attentive.

Il faut interrompre ou cesser le traitement par le tolvaptan et administrer une solution hypotonique lorsque le taux sérique de sodium augmente trop rapidement, soit > 12 mEq/L sur 24 heures ou > 18 mEq/L sur 48 heures.

Il n'est pas recommandé d'administrer le tolvaptan en concomitance avec d'autres produits visant à traiter l'hyponatrémie, comme une solution hypertonique ou des traitements pouvant augmenter le taux sérique de sodium, particulièrement à l'instauration du traitement ou chez les patients qui présentent des fluctuations du taux sérique de sodium, en raison du risque d'évolution vers une hypernatrémie.

Généralités

Les patients hyponatrémiques et chez lesquels la concentration sérique de sodium s'élève trop rapidement, par exemple de > 6 mEq/L pendant les 6 premières heures, peuvent être exposés à un risque de séquelles neurologiques graves. Dans le cadre d'études cliniques contrôlées, cette correction rapide du sodium a été observée chez environ 3 % des patients traités par le tolvaptan ($n = 223$) et chez aucun (0 %) des patients ayant reçu le placebo ($n = 220$), à des doses ajustées de SAMSCA allant de 15 mg/jour à 60 mg/jour. Les patients traités par le tolvaptan doivent faire l'objet d'une surveillance en vue d'évaluer leurs concentrations de sodium sérique et leur état neurologique, particulièrement à l'instauration du traitement et après l'ajustement posologique, car une correction trop rapide de l'hyponatrémie peut entraîner des séquelles neurologiques graves. Les patients atteints du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ou présentant de très faibles concentrations initiales de sodium sérique sont plus susceptibles d'obtenir une correction trop rapide du taux de sodium sérique. En général, il faut éviter la restriction hydrique au cours des 24 premières heures du traitement par SAMSCA, car celle-ci peut accroître la probabilité d'une correction beaucoup trop rapide du sodium sérique.

Le syndrome de démyélinisation osmotique est un trouble associé à une correction trop rapide de

l'hyponatémie (p. ex., hausse > 12 mEq/L/24 heures). La démyélinisation osmotique peut entraîner les troubles suivants : dysarthrie, mutisme, dysphagie, léthargie, modifications sur le plan affectif, quadriparésie spastique, convulsions, coma ou mort du patient. Aucun des patients participant aux études cliniques contrôlées portant sur le tolvaptan n'a montré des signes probants de syndrome de démyélinisation osmotique ou des séquelles neurologiques associées, mais de telles complications ont été signalées après une correction trop rapide du sodium sérique.

Aucune étude n'a été menée sur l'utilisation concomitante de SAMSCA et d'une solution saline hypertonique. L'utilisation concomitante de ce médicament et d'une solution saline hypertonique n'est donc pas recommandée.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la section TOXICOLOGIE.

Déshydratation

L'état volémique doit être surveillé chez les patients qui reçoivent du tolvaptan, car le traitement par ce médicament peut entraîner une déshydratation marquée, laquelle constitue un facteur de risque de dysfonctionnement rénal. Si une déshydratation devient évidente, des mesures appropriées doivent être prises; entre autres, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par le tolvaptan ou d'en réduire la dose et d'augmenter l'apport liquidien. Lors d'études contrôlées par placebo portant sur l'administration de doses multiples, 607 patients hyponatémiques ont été traités par le tolvaptan. La fréquence des cas de déshydratation était de 3,3 % chez les patients traités par le tolvaptan et de 1,5 % chez les patients sous placebo.

Chez les patients recevant SAMSCA qui manifestent des signes ou symptômes importants d'hypovolémie sur le plan clinique, on doit immédiatement interrompre ou cesser le traitement par SAMSCA et instaurer un traitement de soutien associé à une prise en charge attentive des signes vitaux et à un équilibre hydro-électrolytique adéquat. La restriction hydrique pendant le traitement par SAMSCA peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypovolémie. SAMSCA ne doit pas être prescrit à des patients qui sont incapables de ressentir la soif ou de l'étancher (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Il faut indiquer aux patients traités par SAMSCA de boire de l'eau ou d'autres liquides aqueux dès le premier signe de soif afin d'éviter de devenir excessivement assoiffés ou déshydratés et de manière à mieux tolérer le tolvaptan (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hépatotoxicité

Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont été signalées lors d'essais cliniques portant sur l'emploi prolongé du tolvaptan dans le traitement de la maladie polykystique rénale autosomale dominante (MPRAD) à des doses supérieures à celle qui est utilisée dans l'indication approuvée de SAMSCA. Au cours de l'étude TEMPO 3:4, une vaste étude de 3 ans contrôlée par placebo et menée à double insu chez environ 1 400 patients, et au cours de la période de prolongation au su de cette étude, trois patients qui recevaient un traitement au tolvaptan ont présenté une élévation significative (> 3 x LSN) du taux sérique d'alanine aminotransférase (ALT) associée à une élévation significative du taux sérique total de bilirubine (> 2 x LSN). Une

fois le traitement par le tolvaptan cessé, l'état des trois patients s'est amélioré. Cependant, ces résultats indiquent que le tolvaptan pourrait être la cause de lésions hépatiques irréversibles pouvant être potentiellement fatales.

De plus, une incidence accrue d'élévations significatives du taux d'ALT a été observée chez les patients qui prenaient du tolvaptan (4,4 % [42/958]) comparativement aux sujets qui recevaient un placebo (1,0 % [5/484]). Une élévation ($> 3 \times$ LSN) du taux sérique d'aspartate aminotransférase (AST) a été constatée chez 3,1 % (30/958) et chez 0,8 % (4/484) des patients sous tolvaptan et sous placebo, respectivement. La plupart des résultats anormaux des tests sur les enzymes hépatiques ont été observés au cours des 18 premiers mois du traitement. Les valeurs élevées ont graduellement baissé après l'arrêt du traitement par le tolvaptan. Ces résultats peuvent indiquer que le tolvaptan est susceptible de provoquer des lésions hépatiques irréversibles et potentiellement mortelles.

Lors des études sur la MPRAD, la dose maximale quotidienne de tolvaptan (90 mg le matin et 30 mg l'après-midi) était plus élevée que la dose maximale quotidienne de 60 mg qui est approuvée dans le traitement de l'hyponatrémie.

Dans le cadre d'autres études cliniques sur SAMSCA, y compris des études appuyant l'indication approuvée de traitement de l'hyponatrémie non hypovolémique cliniquement importante, aucune lésion hépatique n'a été signalée.

Veillez noter que SAMSCA n'est pas approuvé dans le traitement de la MPRAD. Les données et l'information disponibles ne permettent pas d'exclure le risque accru de lésion hépatique irréversible potentiellement fatale chez les patients qui prennent SAMSCA^{MD} pour traiter l'hyponatrémie non hypovolémique cliniquement importante, affection pour laquelle le traitement est indiqué.

Afin de réduire le risque de lésion hépatique importante ou irréversible, les médecins doivent effectuer un dosage sanguin des transaminases hépatiques et de la bilirubine totale avant de prescrire SAMSCA, puis doser le taux de transaminases hépatiques tous les mois pendant 18 mois au cours du traitement par SAMSCA, tous les 3 mois pendant les 12 mois suivants puis tous les 3 à 6 mois par la suite (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les prescripteurs doivent également effectuer rapidement des tests de la fonction hépatique chez les patients qui prennent SAMSCA et qui signalent des symptômes pouvant indiquer une lésion hépatique, soit, entre autres, la fatigue, l'anorexie, une sensation d'inconfort dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, une urine foncée ou un ictère (jaunisse). Si une lésion hépatique est soupçonnée – par exemple, un taux d'AST ou ALT au moins trois fois plus élevée que la valeur de départ, ou un taux de bilirubine deux fois plus élevée que la valeur de départ – le traitement par SAMSCA doit être arrêté le plus tôt possible, un traitement approprié doit être entrepris, et des examens doivent être réalisés pour déterminer la cause probable de cet événement. Le traitement par SAMSCA ne doit pas être repris chez ces patients tant qu'il n'aura pas été clairement exclu comme cause de la lésion hépatique observée.

L'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation hépatique a été signalée lors de l'emploi post-commercialisation du tolvaptan dans le traitement des patients atteints de la MPRAD.

Anaphylaxie

Après la commercialisation de SAMSCA, des cas d'anaphylaxie (y compris de choc anaphylactique et d'éruption cutanée généralisée) ont été très rarement signalés suivant l'administration du produit. Ce type de réaction est survenu après la première administration du tolvaptan. Les patients doivent être suivis de près durant le traitement. La survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave commande l'arrêt immédiat de l'administration de SAMSCA et la mise en route du traitement approprié. Comme l'hypersensibilité au médicament est une contre-indication au traitement, celui-ci **ne doit jamais être** repris après la survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave.

Les patients qui ont une hypersensibilité connue aux benzazépines ou aux dérivés de la benzazépine (p. ex., benazépril, conivaptan, mésylate de fénoldopam ou mirtazapine) courent un risque de subir une réaction d'hypersensibilité au tolvaptan. En présence d'une réaction d'hypersensibilité présumée, il faut mettre fin à l'utilisation du tolvaptan (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Autre

Lactose

Étant donné que SAMSCA contient du lactose comme excipient, ce médicament est déconseillé aux patients qui présentent des troubles héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit en lactate de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Hypernatrémie

Lorsque le traitement est entrepris, il faut surveiller régulièrement le taux sérique de sodium et le volume de liquide extracellulaire. Il faut également envisager l'arrêt du traitement au tolvaptan lorsque le taux sérique de sodium atteint les valeurs normales. Si le taux sérique de sodium augmente au-delà des valeurs normales, il faut cesser immédiatement le traitement au tolvaptan, surveiller attentivement le taux sérique de sodium et prendre les mesures cliniques appropriées, le cas échéant.

Hyperkaliémie

Le traitement au tolvaptan est associé à une réduction aiguë du volume de liquide extracellulaire, qui pourrait entraîner une augmentation du taux sérique de potassium. Il faut surveiller ce taux attentivement après avoir entrepris un traitement au tolvaptan chez des patients dont le taux sérique de potassium est > 5 mEq/L et chez ceux qui reçoivent un médicament connu pour augmenter le taux sérique de potassium.

Obstruction urinaire

Une surveillance de la diurèse est requise. Les patients souffrant d'une obstruction partielle des voies urinaires, par exemple les patients qui sont atteints d'une hypertrophie prostatique ou de troubles mictionnels, présentent un risque accru de rétention urinaire aiguë.

Équilibre hydro-électrolytique

L'état des liquides et des électrolytes doit être surveillé chez tous les patients, particulièrement chez les insuffisants rénaux et hépatiques. L'administration du tolvaptan peut produire une augmentation trop rapide du taux de sodium sérique (≥ 12 mmol/L par 24 h; voir ci-dessous); la surveillance du taux de sodium doit donc commencer au plus tard de 4 à 6 heures après le début du traitement. Au cours des 2 premiers jours, et jusqu'à stabilisation de la dose de tolvaptan, le taux de sodium sérique et l'état volémique doivent être évalués toutes les 6 heures au minimum.

Système gastro-intestinal

Même si le risque global d'hémorragie était comparable à celui associé au placebo dans la population totale étudiée à ce jour, chez les patients atteints d'une cirrhose ayant participé à des études portant sur l'hyponatrémie, des saignements gastro-intestinaux ont été signalés chez 6 des 63 patients (10 %) traités par le tolvaptan et chez 1 des 57 patients (2 %) recevant le placebo.

Résultats d'analyses de laboratoire

Le traitement par le tolvaptan peut être associé à une légère augmentation du potassium sérique. Il faut surveiller le potassium sérique chez les patients qui affichent un taux > 5 mEq/L ou qui prennent des médicaments reconnus pour augmenter le taux de potassium.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude appropriée et contrôlée adéquatement portant sur l'utilisation de SAMSCA n'a été menée chez les femmes enceintes. Dans les études portant sur des animaux, on a observé des cas de fente palatine, de brachymélie, de microphthalmie, de malformations squelettiques, de poids fœtal réduit, de retard de l'ossification fœtale et de mortalité embryofœtale. L'emploi de SAMSCA est contre-indiqué pendant la grossesse (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Lors des études portant sur le développement embryofœtal, des rates et des lapines gravides ont reçu le tolvaptan par voie orale pendant l'organogenèse. Les rates ont reçu des doses équivalentes à de 2 à 162 fois la dose de tolvaptan maximale recommandée chez l'humain (calculées selon la surface corporelle). On a observé une diminution du poids chez les fœtus et un retard d'ossification fœtale à une dose équivalente à 162 fois la dose maximale recommandée chez l'humain. Des signes de toxicité maternelle (réduction du gain de poids corporel et de la consommation d'aliments) se sont manifestés à des doses équivalentes à 16 et à 162 fois la dose maximale recommandée chez l'humain. Lorsque des lapines gravides ont reçu le tolvaptan par voie orale à une dose de 32 à 324 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (calculée selon la surface corporelle), on a également observé des réductions du gain de poids maternel et de la consommation d'aliments à toutes les doses ainsi qu'une augmentation des avortements spontanés aux doses moyennes et élevées (à une dose équivalente à environ 97 et 324 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). À une dose équivalente à 324 fois la dose maximale

recommandée chez l'humain, on a noté des taux accrus de mortalité embryofœtale, de microphthalmie fœtale, de paupières ouvertes, de fente palatine, de brachymélie et de malformations squelettiques.

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si SAMSCA est sécrété dans le lait maternel. La présence de tolvaptan a été observée dans le lait des rates en lactation. Étant donné que de nombreux médicaments sont sécrétés dans le lait maternel et qu'il y a un risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons. L'emploi de SAMSCA est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de SAMSCA chez les enfants n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans)

Du nombre total de patients hyponatrémiques traités par SAMSCA dans le cadre d'études cliniques, 42 % avaient 65 ans ou plus et 19 %, 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients plus âgés et les patients plus jeunes. De plus, selon d'autres rapports d'études cliniques, aucune différence entre ces (deux) 2 groupes de patients n'a été décelée pour ce qui est des réponses au traitement; toutefois, il ne faut pas écarter la possibilité d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées. Le vieillissement n'a par contre aucun effet sur les concentrations plasmatiques du tolvaptan. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Atteinte hépatique

Il n'existe aucune donnée sur les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Chez ces patients, il faut gérer soigneusement la posologie et surveiller le taux d'électrolytes et l'état volémique (voir la section 4.4). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une forme légère ou modérée d'insuffisance hépatique (classes A et B de Child-Pugh).

Atteinte rénale

L'emploi du tolvaptan est contre-indiqué chez les patients anuriques (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Comme il n'existe aucune donnée d'étude clinique sur les patients présentant une clairance de la créatinine estimée (Cl_{Cr}) < 10 mL/min, il n'est pas recommandé d'utiliser le tolvaptan chez ces patients.

L'efficacité et l'innocuité du tolvaptan n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

D'après les données disponibles, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une forme légère ou modérée d'insuffisance rénale (voir la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Diabète

Les patients diabétiques qui affichent une glycémie élevée (p. ex., > 300 mg/dL) peuvent présenter une pseudo-hyponatrémie. Il faut s'assurer de l'absence de ce trouble avant de commencer le traitement par le tolvaptan et pendant celui-ci.

Comme le tolvaptan peut causer de l'hyperglycémie (voir la section 4.8), les patients diabétiques qui reçoivent ce médicament doivent être surveillés de près. Cette précaution est particulièrement valable pour les patients qui souffrent d'un diabète de type 2 mal maîtrisé.

Insuffisance cardiaque

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'augmentation de l'exposition au tolvaptan ne représente pas une valeur pertinente sur le plan clinique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants cardiaques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables liés au médicament

Dans l'ensemble, plus de 4000 patients ont été traités par SAMSCA (tolvaptan) administré en doses orales dans le cadre d'études cliniques ouvertes ou contrôlées par placebo. Environ 650 de ces patients présentaient une hyponatrémie, et environ 219 ont été traités par le tolvaptan pendant 6 mois ou plus. Environ 223 patients hyponatrémiques ont reçu le tolvaptan dans le cadre d'études pivots visant à évaluer son effet dans le traitement de l'hyponatrémie. D'autres patients hyponatrémiques ont été évalués dans le cadre d'études sur l'insuffisance cardiaque chronique.

Les effets indésirables les plus fréquents qui se sont manifestés à une fréquence >5 % à celle du placebo lors de (deux) 2 études cliniques contrôlées par placebo menées à double insu durant 30 jours sur l'hyponatrémie et au cours desquelles le tolvaptan a été administré à des doses ajustées de 15 à 60 mg, 1 fois par jour, ont été la soif, la sécheresse de la bouche, ainsi que la pollakiurie ou la polyurie, ce qui correspond au mode d'action connu du médicament. Au cours de ces études, 10 % (23/223) des patients traités par le tolvaptan ont cessé leur traitement en raison d'un événement indésirable, comparativement à 12 % (26/220) des patients ayant reçu le placebo. Aucun effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude n'est survenu à une fréquence supérieure à 1 % chez les patients traités par le tolvaptan.

Effets indésirables liés au médicament signalés au cours des études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés à ceux observés lors des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et pour estimer leurs taux.

Lors des études contrôlées par placebo portant sur l'administration de doses multiples, 607 patients hyponatrémiques (taux de sodium sérique < 135 mEq/L) ont été traités par SAMSCA, soit dans le cadre d'études sur l'hyponatrémie, soit dans le cadre d'études visant à évaluer les patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'âge moyen de ces patients était de 62 ans; 70 % des patients étaient des hommes et 82 % étaient de race blanche. Au total, 189 patients traités par le tolvaptan présentaient un taux de sodium sérique < 130 mEq/l et 52 patients, un taux de sodium sérique < 125 mEq/L. L'hyponatrémie a été attribuée à une cirrhose chez 17 % des patients, à une insuffisance cardiaque chez 68 % des patients et à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ou à une autre cause chez 16 % des patients. De ce nombre total, 223 avaient été traités par des doses augmentées graduellement selon les recommandations, c.-à-d. une dose de 15 mg 1 fois par jour passée à 60 mg, selon les besoins, en vue d'augmenter le taux de sodium sérique.

Au tableau 1 sont énumérés les effets indésirables signalés chez des patients hyponatrémiques traités par le tolvaptan (sodium sérique < 135 mEq/L), à une fréquence au moins 2 % supérieure à celle notée chez les patients recevant le placebo, dans le cadre de deux (2) études contrôlées par placebo menées à double insu durant 30 jours. Au cours de ces études, 223 patients étaient exposés au tolvaptan, la dose de départ de 15 mg, 1 fois par jour, étant portée à 30 et à 60 mg, selon les besoins, en vue d'augmenter le taux de sodium sérique. Le taux d'effets indésirables ayant entraîné la mort au cours de ces études était de 6 % tant chez les patients traités par le tolvaptan que chez ceux ayant reçu le placebo.

Tableau 1 : Effets indésirables (fréquence > 2 % supérieure par rapport au placebo) chez des patients traités par le tolvaptan dans le cadre d'études contrôlées par placebo menées à double insu sur l'hyponatrémie

Classification par système, appareil ou organe Terme privilégié MedDRA	Tolvaptan 15 mg/jour-60 mg/jour (N = 223) n (%)	Placebo (N = 220) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Sécheresse de la bouche	28 (13)	9 (4)
Constipation	16 (7)	4 (2)
Troubles généraux		
Soif ^a	35 (16)	11 (5)
Asthénie	19 (9)	9 (4)
Pyrexie	9 (4)	2 (1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie ^b	14 (6)	2 (1)
Anorexie ^c	8 (4)	2 (1)
Troubles rénaux et urinaires		
Pollakiurie ou polyurie ^d	25 (11)	7 (3)

Les termes suivants sont compris dans la classification des effets indésirables liés au médicament du tableau 1 :

^a polydipsie; ^b diabète; ^c appétit diminué; ^d diurèse accrue, mictions impérieuses, nycturie.

Dans un sous-groupe de patients hyponatrémiques (n = 475, taux de sodium sérique < 135 mEq/L) participant à une étude contrôlée par placebo menée à double insu (la durée moyenne du traitement était de 9 mois) auprès de patients qui présentent une insuffisance cardiaque aggravée, les effets indésirables suivants se sont manifestés chez les patients traités par le tolvaptan à une fréquence au moins 2 % supérieure à celle notée avec le placebo : mortalité (tolvaptan, 42 %; placebo, 38 %), nausées (tolvaptan, 21 %; placebo, 16 %), soif (tolvaptan, 12 %; placebo, 2 %), sécheresse de la bouche (tolvaptan, 7 %; placebo, 2 %) et pollakiurie ou polyurie (tolvaptan, 4 %; placebo, 1 %).

Effets indésirables liés au médicament peu fréquents signalés au cours des études cliniques

Les effets indésirables suivants se sont manifestés chez moins de 2 % des patients hyponatrémiques traités par SAMSCA et à une fréquence supérieure à celle notée avec le placebo dans le cadre d'études contrôlées par placebo menées à double insu (n = 607 pour le tolvaptan; n = 518 pour le placebo) ou chez moins de 2 % des patients ayant participé à une étude non contrôlée portant sur des patients hyponatrémiques (n = 111). Ces effets ne sont pas mentionnés ailleurs dans la section EFFETS INDÉSIRABLES.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : coagulation intravasculaire disséminée.

Troubles cardiaques : thrombus intracardiaque, fibrillation ventriculaire.

Troubles gastro-intestinaux : colite ischémique.

Épreuves de laboratoire : temps de prothrombine prolongé.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidocétose diabétique.

Troubles musculosquelettiques et troubles des tissus conjonctifs : rhabdomyolyse.

Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral.

Troubles rénaux et urinaires : hémorragie urétrale.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins (femmes) : hémorragie vaginale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire.

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde.

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

Les anomalies cliniquement significatives de tests de laboratoire potentiellement associées au tolvaptan sont notamment des taux accrus de potassium, de glucose, de sodium et d'acide urique. Parmi ces anomalies, la seule différence notable observée par rapport aux valeurs initiales était celle du taux de sodium. Entre le groupe traité par le tolvaptan et le groupe sous placebo, seules de légères différences ont été observées à ce jour dans ces tests de laboratoire.

Effets indésirables liés au médicament signalés après la commercialisation du médicament

Les effets indésirables ci-après ont été signalés de manière spontanée après la commercialisation de SAMSCA. On ne connaît pas l'incidence exacte des effets indésirables signalés spontanément.

Après la commercialisation de SAMSCA, les événements liés au médicament les plus fréquemment signalés comprennent les suivants : augmentation du sodium sérique, rétention hydrique, œdème périphérique, otalgie, perte de poids, sécheresse de la gorge, congestion nasale, toux, choc septique, insuffisance cardiaque, choc hypovolémique et varices œsophagiennes.

Des cas d'œdème de Quincke, de choc anaphylactique et d'éruption cutanée généralisée ont été signalés, quoique très rarement, après l'administration de tolvaptan.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

SAMSCA (tolvaptan) est un substrat du CYP3A4 qui ne semble être doté d'aucune activité inhibitrice cliniquement significative. Les résultats d'études *in vitro* ont indiqué que le tolvaptan était fortement métabolisé par les isoenzymes CYP3A4/5 du cytochrome P450 et qu'il formait de nombreux métabolites. Le métabolisme de la plupart des métabolites du tolvaptan est également médié par les isoenzymes CYP3A4/5.

Aucune étude n'a été effectuée pour déterminer l'interaction potentielle du tolvaptan avec l'alcool.

Interactions médicament-médicament

Effets d'autres médicaments sur le tolvaptan

Kétoconazole et autres inhibiteurs puissants du CYP3A

SAMSCA est principalement métabolisé par les isoenzymes CYP3A. Le kétoconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A et également un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). L'administration concomitante de SAMSCA et du kétoconazole à raison de 200 mg par jour quintuple l'exposition au tolvaptan. Par conséquent, l'administration concomitante de SAMSCA et d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex., certains macrolides, antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase tels que clarithromycine, téliithromycine, itraconazole, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, néfazodone) augmenterait de façon significative la diurèse et pourrait produire une hausse du sodium sérique supérieure à celle prévue. C'est pourquoi SAMSCA et des inhibiteurs puissants du CYP3A ne doivent pas être administrés en même temps (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Inhibiteurs modérés du CYP3A

Les effets des inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex., érythromycine, fluconazole, aprépitant, diltiazem et vérapamil) sur l'exposition au tolvaptan administré en concomitance n'ont pas été évalués. On s'attend à une augmentation notable de l'exposition au tolvaptan lorsque SAMSCA est administré en association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A. En général, il faut donc éviter l'administration concomitante de SAMSCA et d'inhibiteurs modérés du CYP3A.

Inhibiteurs de la P-gp

Une réduction de la dose de SAMSCA peut se révéler nécessaire chez les patients traités en concomitance par des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp), tels que la cyclosporine, selon la réponse clinique.

Rifampine et autres inducteurs du CYP3A

La rifampine est un inducteur de l'isoenzyme CYP3A et de la P-gp. L'administration concomitante de rifampine et de SAMSCA réduit l'exposition au tolvaptan de 85 %. Par conséquent, il est possible que les effets cliniques escomptés de SAMSCA en présence de rifampine et d'autres inducteurs (p. ex., rifabutine, rifapentine, barbituriques, phénytoïne, carbamazépine et millepertuis) ne soient pas observés aux doses habituelles de SAMSCA. Il sera probablement nécessaire d'augmenter la dose de SAMSCA si une telle administration concomitante est poursuivie.

Lovastatine, digoxine, furosémide et hydrochlorothiazide

L'administration concomitante de lovastatine, de digoxine, de furosémide ou d'hydrochlorothiazide et de SAMSCA n'entraîne pas d'effet cliniquement pertinent ou apparent quant à l'exposition au tolvaptan.

Effets du tolvaptan sur les autres médicaments

Digoxine

La digoxine est un substrat de la P-gp alors que le tolvaptan est un inhibiteur de la P-gp. L'administration concomitante de SAMSCA et de digoxine entraîne une augmentation 1,3 fois supérieure de l'exposition à la digoxine. Par conséquent, les patients qui reçoivent de la digoxine doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler les effets excessifs du médicament lors de son administration avec le tolvaptan.

Warfarine, amiodarone, furosémide et hydrochlorothiazide

L'administration concomitante de tolvaptan ne semble pas modifier la pharmacocinétique de la warfarine, du furosémide, de l'hydrochlorothiazide ou de l'amiodarone (ou de son métabolite actif, le déséthylamiodarone) à un degré significatif sur le plan clinique.

Lovastatine

SAMSCA est un faible inhibiteur du CYP3A. L'administration concomitante de lovastatine et de SAMSCA augmente l'exposition à la lovastatine et à son métabolite actif, le β -hydroxyacide de lovastatine, par un facteur de 1,4 et de 1,3, respectivement. Ce changement ne semble pas pertinent sur le plan clinique.

Analogues de la vasopressine

Son action en tant qu'antagoniste des récepteurs V_2 de la vasopressine, permet au tolvaptan d'interférer avec la libération de facteurs de coagulation par les cellules endothéliales, (p. ex. le facteur von Willebrand), ainsi que d'entraîner les effets aquarétiques prévus. Par conséquent, l'effet des analogues de la vasopressine, tels que la desmopressine (dDAVP), peut être atténué lorsque ceux-ci sont administrés en concomitance avec SAMSCA pour prévenir ou stopper une hémorragie. Il n'est donc généralement pas recommandé d'administrer SAMSCA en concomitance avec un agoniste des récepteurs V_2 de la vasopressine.

Interactions médicament-aliment

Jus de pamplemousse

L'administration de SAMSCA en même temps que l'ingestion de jus de pamplemousse entraîne une augmentation 1,8 fois supérieure de l'exposition au tolvaptan. L'administration de SAMSCA et la consommation de jus de pamplemousse en concomitance doivent être évitées.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes n'ont pas été déterminées.

Interactions pharmacodynamiques

L'utilisation du tolvaptan produit une diurèse sur 24 heures plus importante que le furosémide ou l'hydrochlorothiazide. Toutefois, l'administration concomitante du tolvaptan et du furosémide ou de l'hydrochlorothiazide produit une diurèse sur 24 heures comparable à celle produite après l'administration du tolvaptan seul.

L'administration concomitante du furosémide et du tolvaptan entraîne un taux maximal d'excrétion urinaire comparable à celui associé au furosémide seul et 70 % supérieur à celui associé au tolvaptan seul. L'hydrochlorothiazide administré en concomitance avec le tolvaptan entraîne un taux maximal d'excrétion légèrement plus élevé comparativement au tolvaptan administré seul et 66 % supérieur à celui associé à l'hydrochlorothiazide seul.

Bien qu'aucune étude spécifique sur les interactions n'ait été menée, dans le cadre d'études cliniques, le tolvaptan a été utilisé en concomitance avec des bêtabloquants, des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou des diurétiques d'épargne potassique. Les taux d'effets indésirables, comme l'hyperkaliémie, étaient d'environ 1 à 2 % plus élevés lorsque le tolvaptan était administré en concomitance avec des BRA, des IECA ou des diurétiques d'épargne potassique comparativement à l'administration de ces médicaments avec un placebo. Les taux de potassium sériques doivent être surveillés lors d'une pharmacothérapie concomitante.

Interactions médicament-mode de vie

Les interactions entre le médicament et le mode de vie n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement par SAMSCA (tolvaptan) doit être amorcé, ou repris, uniquement en milieu hospitalier où le taux de sodium sérique peut être étroitement surveillé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hyponatrémie cliniquement importante.

Afin de réduire le risque de lésion hépatique importante ou irréversible, il faut doser les transaminases hépatiques et la bilirubine avant le début du traitement par le tolvaptan, puis doser le taux de transaminases hépatiques tous les mois pendant 18 mois, tous les 3 mois pendant les 12 mois suivants puis tous les 3 à 6 mois par la suite au cours du traitement par SAMSCA (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité).

Afin de réduire au minimum le risque d'hépatotoxicité lié à SAMSCA, il faut envisager de limiter la durée du traitement et l'exposition au tolvaptan, surtout à la dose de 60 mg par jour (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité).

Une correction trop rapide de l'hyponatrémie, p. ex. > 12 mEq/L sur 24 heures, peut entraîner un syndrome de démyélinisation osmotique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il faut donc faire preuve de prudence.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose du médicament en fonction de l'âge, du sexe, de la race ou de la fonction cardiaque ou hépatique d'un patient.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une forme légère ou modérée d'insuffisance rénale (voir la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

L'efficacité et l'innocuité du tolvaptan n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale grave. L'exposition au tolvaptan des sujets présentant une clairance de la créatinine estimée (ClCr) < 30 mL/min était d'environ 1,9 fois supérieure à celle des sujets dont la ClCr était > 60 mL/min, mais aucune corrélation n'a été établie entre les taux plasmatiques et les paramètres pharmacodynamiques (voir la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Comme il n'existe aucune donnée d'étude clinique sur les patients présentant une ClCr < 10 mL/min, il n'est pas recommandé d'utiliser le tolvaptan chez ces patients. En raison du mode d'action du tolvaptan, aucun bienfait ne peut être escompté chez les patients anuriques.

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose de départ habituelle de SAMSCA est de 15 mg administrée 1 fois par jour sans égard aux repas. Augmenter la dose à 30 mg 1 fois par jour, après au moins 24 heures, et ensuite jusqu'à une dose maximale de 60 mg, 1 fois par jour, selon les besoins, en vue d'atteindre le taux souhaité de sodium sérique. Au cours de la période initiale et de l'ajustement posologique,

surveiller fréquemment les variations du volume et des électrolytes sériques. Éviter une restriction hydrique au cours des 24 premières heures de traitement. Informer les patients recevant SAMSCA qu'ils peuvent maintenir leur apport liquidien pour étancher leur soif.

Le tableau ci-dessous indique la dose à administrer selon le taux sérique de sodium :

Tableau 2 : Schéma posologique

Taux sérique de sodium (Na⁺) pendant le traitement par SAMSCA	Dose de départ (référence)	Jour 2 (24 heures après l'administration de la dose de départ)	Du jour 3 à l'arrêt du traitement
Variation < 5 mEq/L sur 24 heures et taux sérique de sodium < 130 mEq/L	15 mg	Envisager d'ajuster la dose à 30 mg	Envisager d'ajuster la dose jusqu'à un max. de 60 mg
Variation ≥ 5 mEq/L sur 24 heures	15 mg	Envisager de maintenir la dose à 15 mg	Envisager de maintenir la dose actuelle
Variation > 8 mEq/L sur 8 heures ou > 12 mEq/L sur 24 heures	15 mg	Surveiller le taux de sodium régulièrement, envisager de suspendre l'administration et(ou) d'augmenter l'apport en solution hypotonique	Envisager de suspendre l'administration et(ou) d'augmenter l'apport en solution hypotonique
≥ 140 mEq/L en tout temps	Non applicable	Cesser le traitement par SAMSCA et envisager d'augmenter l'apport en solution hypotonique	Cesser le traitement par SAMSCA et envisager d'augmenter l'apport en solution hypotonique

Après l'arrêt du traitement par SAMSCA, l'état des patients chez lesquels la cause de l'hyponatrémie n'a pas été déterminée doit être évalué afin de maintenir des taux de sodium sérique acceptables. Un traitement approprié doit être amorcé, au besoin.

Oubli d'une dose

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre le plus vite possible. Toutefois, s'il est bientôt l'heure de la dose suivante, le patient ne doit prendre que la dose prescrite. Il ne doit jamais prendre une double dose.

Administration

Le tolvaptan peut être pris avec ou sans aliments, quelle que soit l'heure. Il ne doit pas être pris en même temps que du jus de pamplemousse, ou après avoir mangé un pamplemousse, car ce

fruit peut entraîner une augmentation significative des concentrations du tolvaptan (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment).

SURDOSAGE

Dans le cadre d'études cliniques, chez des sujets en bonne santé, des doses uniques de SAMSCA (tolvaptan) administrées par voie orale allant jusqu'à 480 mg et des doses multiples allant jusqu'à 300 mg administrées 1 fois par jour pendant 5 jours ont été bien tolérées. Il n'existe pas d'antidote particulier à une intoxication au tolvaptan. On peut s'attendre à ce que les signes et symptômes d'un surdosage aigu soient ceux d'un effet pharmacologique excessif, soit une hausse de la concentration du sodium sérique, la polyurie, la soif et la déshydratation ou l'hypovolémie.

En cas de surdosage, estimer la gravité de l'empoisonnement constitue une première étape importante. Il est essentiel de noter les antécédents du patient et les détails du surdosage et de faire un examen physique. La possibilité que plusieurs médicaments soient en cause doit aussi être envisagée.

Le traitement doit comprendre une prise en charge des symptômes et des soins de soutien, y compris une surveillance respiratoire, des électrocardiogrammes (ECG), des mesures de la tension artérielle et la prescription de suppléments hydro-électrolytiques, selon les besoins. Une aquarèse abondante et prolongée doit être anticipée. Si l'aquarèse n'est pas compensée par un apport liquidien oral, elle doit l'être par l'administration de liquides hypotoniques par voie intraveineuse, tout en surveillant étroitement l'équilibre hydro-électrolytique.

La surveillance par des ECG doit commencer immédiatement et se poursuivre jusqu'à ce que les paramètres de l'ECG se situent dans les intervalles normaux. La dialyse peut se révéler inefficace pour éliminer le tolvaptan en raison de sa forte affinité de liaison pour la protéine plasmatique humaine (> 99 %). Une surveillance et un suivi médicaux étroits doivent se poursuivre jusqu'à ce que le patient se rétablisse.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

SAMSCA (tolvaptan) est un racémate. Les deux énantiomères sont des antagonistes sélectifs des récepteurs V₂ de la vasopressine dotés d'une affinité équivalente pour les récepteurs V₂ 1,8 fois supérieure à celle de l'arginine-vasopressine (AVP) native. L'affinité du tolvaptan pour le récepteur V₂ est 29 fois supérieure à celle pour le récepteur V_{1a}. Lorsqu'elles sont prises par voie orale, les doses de 15 à 60 mg de tolvaptan inhibent l'effet de la vasopressine et entraînent une

augmentation de l'excrétion d'eau dans l'urine, ce qui produit une hausse de l'élimination de l'eau libre (aquarese), une diminution de l'osmolalité urinaire et une élévation résultante des concentrations de sodium sérique. L'excrétion urinaire de sodium et de potassium, et les concentrations plasmatiques de potassium ne sont pas significativement modifiées. Les métabolites du tolvaptan présentent peu d'activité antagoniste, sinon aucune, pour les récepteurs V₂ humains comparativement au tolvaptan.

Les concentrations plasmatiques de l'AVP native peuvent s'élever (moyenne de 2-9 pg/mL) après l'administration du tolvaptan.

Pharmacodynamie

Chez les sujets en bonne santé recevant une seule dose de SAMSCA de 60 mg, le début des effets croissants aquaretiques et sodiques s'est produit dans les 2 à 4 heures suivant l'administration de la dose. Un effet maximal peut être observé entre 4 et 8 heures suivant l'administration de la dose, soit une hausse d'environ 6 mEq/L du sodium sérique et une hausse d'environ 9 mL/min du taux d'excrétion urinaire. Environ 60 % de l'effet maximal sur le sodium sérique est soutenu 24 heures après la prise de la dose, mais le taux d'excrétion urinaire n'est plus élevé à ce moment-là. Les doses supérieures à 60 mg de tolvaptan n'augmentent pas davantage l'aquarese ni le taux de sodium sérique. Les effets du tolvaptan administré suivant l'intervalle posologique recommandé de 15 à 60 mg 1 fois par jour semblent être limités à l'aquarese et à l'élévation résultante de la concentration de sodium sérique.

Lors d'une étude à doses multiples contrôlée par placebo et par comparateur actif, avec groupes parallèles et menée à double insu (pour le tolvaptan et le placebo) visant à évaluer l'effet du tolvaptan sur l'intervalle QT corrigé (QTc), 172 sujets en bonne santé ont été répartis au hasard pour recevoir le tolvaptan à 30 mg, le tolvaptan à 300 mg, un placebo ou la moxifloxacine à 400 mg, 1 fois par jour. Aucun effet significatif n'a été observé sur l'intervalle QTc à la suite de l'administration du tolvaptan aux doses de 30 mg et de 300 mg au jour 1 et au jour 5. Après l'administration de la dose de 300 mg, les concentrations plasmatiques maximales de tolvaptan ont été approximativement 4 fois plus élevées que les concentrations maximales observées suivant l'administration d'une dose de 30 mg. La moxifloxacine a prolongé l'intervalle QT de 12 ms, 2 heures après l'administration de la dose au jour 1, et de 17 ms, 1 heure après l'administration de la dose au jour 5. Ces résultats indiquent que l'étude était conçue et menée de façon à pouvoir détecter l'effet du tolvaptan sur l'intervalle QT.

Pharmacocinétique

Chez les sujets en bonne santé, les paramètres pharmacocinétiques du tolvaptan après l'administration de doses uniques allant jusqu'à 480 mg et de doses multiples allant jusqu'à 300 mg 1 fois par jour ont été analysés. Dans le cas des doses uniques, l'aire sous la courbe (ASC) augmente proportionnellement à la dose. Après l'administration de doses \geq 60 mg, l'augmentation de la concentration maximale (C_{max}) n'a toutefois pas été proportionnelle aux doses, mais plutôt inférieure. Dans le cas de l'administration de doses multiples de 300 mg comparativement à celle de doses de 30 mg, la C_{max} et la ASC n'ont été que 4,2 et 6,4 fois plus élevées. Les propriétés pharmacocinétiques du tolvaptan sont stéréospécifiques, avec un rapport énantiomère S(-):énantiomère R(+) à l'état d'équilibre d'environ 3.

Les concentrations maximales du tolvaptan sont observées de 2 à 4 heures après l'administration de la dose de tolvaptan par voie orale.

Une insuffisance hépatique ou une insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave diminue la clairance et augmente le volume de distribution du tolvaptan, mais les modifications respectives ne semblent pas pertinentes sur le plan clinique.

Absorption

La biodisponibilité absolue du tolvaptan est de 56 % (intervalle de 42 à 80 %). L'ingestion d'aliments n'a pas d'effet sur la biodisponibilité du tolvaptan. Les données d'analyses *in vitro* indiquent que le tolvaptan est un substrat et un inhibiteur de la P-gp.

Distribution

Le tolvaptan se lie fortement à la protéine plasmatique (99 %).

Métabolisme

Le tolvaptan est fortement métabolisé. Moins de 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. À l'état d'équilibre, la concentration de deux des métabolites – l'acide hydroxybutyrique et l'acide oxobutyrique – est respectivement 28 % plus basse et 12 fois plus élevée que la concentration de tolvaptan. Aucun de ces métabolites n'a fait montre d'une affinité mesurable pour le récepteur V_2 *in vitro*.

Le tolvaptan est un substrat du CYP3A4 qui ne semble être doté d'aucune activité inhibitrice cliniquement significative. Les résultats d'études *in vitro* ont indiqué que le tolvaptan était fortement métabolisé par les isoenzymes CYP3A4/5 du cytochrome P450 et qu'il formait de nombreux métabolites. En tout, 14 métabolites ont été identifiés, à ce jour, dans le plasma, l'urine et les fèces. Le métabolisme de la plupart des métabolites du tolvaptan est également médié par les isoenzymes CYP3A4/5.

Élimination

Le tolvaptan lui-même est éliminé presque entièrement par des voies non rénales, une fraction d'environ 19 % de la dose administrée étant excrétée sous forme inchangée dans les fèces. Le reste est principalement métabolisé, presque exclusivement, par les isoenzymes CYP3A. Les métabolites sont excrétés tant dans l'urine (40 % de la dose) que dans les fèces (40 % de la dose). L'acide hydroxybutyrique est excrété à la fois dans l'urine (9 % de la dose) et dans les fèces (12 % de la dose). L'acide oxobutyrique est doté d'une demi-vie d'environ 180 heures; moins de 1 % de la dose totale de tolvaptan administrée est excrétée sous cette forme dans l'urine, et moins de 3 % dans les fèces.

Après l'administration de doses par voie orale, la clairance du tolvaptan est d'environ 4 mL/min/kg et la demi-vie de phase terminale est d'environ 9 heures. Le facteur d'accumulation du tolvaptan pour un schéma 1 fois par jour est de 1,3 et les concentrations minimales se situent à ≤ 16 % des concentrations maximales, laissant supposer une demi-vie efficace un peu inférieure à 9 heures. On remarque une variation marquée entre les sujets sur le plan de

l'exposition maximale et moyenne au tolvaptan avec un coefficient de variation allant de 30 à 60 %.

Chez les patients hyponatrémiques, sans égard à l'origine, la clairance du tolvaptan est réduite d'environ 2 mL/min/kg.

Populations et situations particulières

Enfants

La pharmacocinétique du tolvaptan chez les patients de moins de 18 ans n'a pas fait l'objet d'études.

Personnes âgées

L'âge du patient n'a pas influencé de façon notable les caractéristiques pharmacocinétiques du tolvaptan après l'administration de doses uniques ou de doses multiples sous forme de comprimés de 60 mg.

Sexe

Le sexe du patient ne semble exercer aucun effet important sur la pharmacocinétique du tolvaptan.

Race

Dans le cadre d'une étude ouverte croisée, on a administré à 24 hommes japonais et à 25 hommes de race blanche une seule dose de 30 mg par voie orale de tolvaptan. Les valeurs moyennes de C_{max} et ASC_{∞} étaient seulement 5-15% supérieures chez les sujets japonais par rapport aux sujets de race blanche. Les diminutions de l'équilibre hydrique moyen étaient supérieures chez les hommes japonais comparativement aux hommes de race blanche.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une hyponatrémie secondaire à une maladie hépatique, les concentrations du tolvaptan ont semblé s'accumuler de 1,7 à 1,8 fois plus après l'administration de doses multiples. La clairance suivant l'administration d'une seule dose est d'environ la moitié de celle des sujets en bonne santé et après l'administration de plusieurs doses, elle est d'environ un tiers de celle des sujets en bonne santé.

Insuffisance rénale

L'exposition au tolvaptan, mesurée par l'ASC, était environ 1,9 fois plus élevée chez les sujets présentant une $ClCr$ < 30 mL/min que chez ceux dont la $ClCr$ était > 60 mL/min.

Chez les sujets dont la fonction rénale était préservée, c.-à-d. dont la $ClCr$ était > 60 mL/min, la production d'urine et la clairance de l'eau libre ont augmenté plus rapidement et en plus grande quantité, puis sont revenues plus rapidement aux valeurs de départ, que chez les sujets dont la fonction rénale était compromise (voir le Tableau 3 ci-dessous).

Tableau 3 :- Paramètres pharmacodynamiques moyens (É.T.) à la suite de l'administration d'une dose unique de 60 mg de tolvaptan à des sujets présentant divers degrés d'atteinte de la fonction rénale, déterminés par la clairance de la créatinine (ClCr)

Temps	Paramètre	ClCr < 30 mL/min (n = 12)	ClCr de 30 à 60 mL/min (n = 12)	ClCr > 60 mL/min (n = 12)
Au départ	Volume d'urine sur 24 heures (mL)	2 098 (805)	1 949 (585)	2 644 (897)
Variation entre 0 et 24 h		1 089 (785)	2 704 (1 375)	4 247 (1 673)
Variation entre 24 et 48 h		537 (731)	512 (789)	-385 (754)
Au départ	Apport en liquide sur 24 heures (mL)	2 254 (662)	2 162 (374)	2 332 (753)
Variation entre 0 et 24 h		560 (800)	836 (416)	2 393 (1 137)
Variation entre 24 et 48 h		300 (769)	304 (452)	296 (1 031)
Au départ	Équilibre liquidien sur 24 heures (mL)	156 (908)	213 (526)	-311 (484)
Variation entre 0 et 24 h		-529 (1 141)	-1 868 (1 382)	-1 853 (1 530)
Variation entre 24 et 48 h		-236 (1 021)	-208 (701)	681 (721)

Après l'administration d'une dose unique de 60 mg de tolvaptan, le pic de l'augmentation du taux sérique de sodium était de 5 à 6 mEq/L, peu importe la fonction rénale, mais l'apparition et la disparition de l'effet du tolvaptan sur le taux sérique de sodium étaient plus lentes chez les patients dont la ClCr était < 30 mL/min.

Le tolvaptan n'a pas été évalué chez les patients dont la ClCr était < 10 mL/min, ni chez les patients subissant une dialyse d'entretien.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver SAMSCA à une température de 15 à 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés SAMSCA (tolvaptan) sont offerts dans les concentrations et les conditionnements suivants :

Les comprimés SAMSCA de 15 mg sont bleus, triangulaires, légèrement convexes, non rainurés, à bords biseautés et portent l'inscription en creux « OTSUKA » et « 15 » d'un côté. Ces comprimés sont présentés en plaquettes alvéolées de 10 comprimés, ou en flacons de 10, 30, 90 et 500 comprimés.

Les comprimés SAMSCA de 30 mg sont bleus, ronds, légèrement convexes, non rainurés, à bords biseautés et portent l'inscription en creux « OTSUKA » et « 30 » d'un côté. Ces comprimés sont présentés en plaquettes alvéolées de 10 comprimés, ou en flacons de 10, 30, 90 et 500 comprimés.

Les comprimés SAMSCA de 60 mg sont bleus, de forme rectangulaire modifiée, légèrement convexes, non rainurés, à bords biseautés et portent l'inscription en creux « OTSUKA » et « 60 » d'un côté. Ces comprimés sont présentés en plaquettes alvéolées de 10 comprimés, ou en flacons de 10, 30, 90 et 500 comprimés.

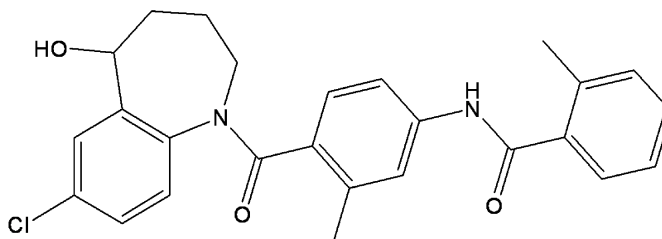
Ingrédients inactifs : amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, lactose monohydraté, laque d'aluminium indigotine (colorant) et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	tolvaptan
Nom chimique :	(±)-4'-[(7-chloro-2,3,4,5-tétrahydro-5-hydroxy-1 <i>H</i> -1-benzazépine-1-yl) carbonyl]- <i>o</i> -tolu- <i>m</i> -toluidide
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₃ 448,94
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : Le tolvaptan est une poudre cristalline blanche. Il est pratiquement insoluble dans l'eau (0,00005 % p/v à 25 °C) et aucun effet du pH sur la solubilité (dépendance) n'a été observé. Le tolvaptan est stable à la lumière.

ESSAIS CLINIQUES

Dans deux études multicentriques menées à double insu et contrôlées par placebo, d'une durée de 30 jours (SALT-1 et SALT-2), un total de 424 patients atteints d'hyponatrémie hypervolémique ou euvolémique (sodium sérique < 135 mEq/L) attribuable à diverses causes sous-jacentes (insuffisance cardiaque, cirrhose hépatique, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ou autres) ont été traités durant 30 jours par SAMSCA (tolvaptan) ou ont reçu un placebo, et ont ensuite fait l'objet d'un suivi pendant 7 autres jours après l'arrêt de la médication. Les patients ont été répartis en fonction de l'intensité de l'hyponatrémie (sodium sérique de 130-134 mEq/L équivalant à une hyponatrémie légère et < 130 mEq/L correspondant à une hyponatrémie grave), et ont reçu soit du tolvaptan (n = 223) à une dose initiale de 15 mg/jour par voie orale, soit un placebo (n = 220). La concentration moyenne de sodium sérique au début de l'étude était de 129 mEq/L dans l'ensemble (133 mEq/L pour les patients atteints d'une hyponatrémie légère et 126 mEq/L pour ceux atteints d'une hyponatrémie grave).

On n'a généralement pas eu recours à la restriction hydrique durant les 24 premières heures du traitement afin d'éviter une correction trop rapide des concentrations de sodium sérique (> 12 mEq/L/jour). Par la suite, la restriction hydrique (définie comme un apport hydrique quotidien $\leq 1,0$ litre/jour) a pu être instaurée ou reprise pour tous les patients, selon les indications cliniques.

La dose de tolvaptan pouvait être augmentée à 30 mg/jour, puis à 60 mg/jour, jusqu'à ce que la dose maximale soit atteinte, ou qu'une normonatémie soit obtenue (sodium sérique > 135 mEq/L). Les concentrations de sodium sérique ont été mesurées quotidiennement jusqu'à 72 heures après l'instauration du traitement par le tolvaptan, période au cours de laquelle l'ajustement de la dose du médicament à l'étude était généralement terminé. Le traitement a été maintenu durant 30 jours, et des évaluations du sodium sérique ont été réalisées aux jours 11, 18, 25 et 30. La journée de l'arrêt du traitement à l'étude, tous les patients ont repris leur traitement antérieur contre l'hyponatrémie; ils ont ensuite été évalués de nouveau au jour 37. À titre de mesure préventive, les patients atteints d'hyponatrémie grave ont fait l'objet d'un suivi plus fréquent. Les données sur l'efficacité après le début de l'étude étaient disponibles pour 213 patients traités par le tolvaptan et 203 sujets ayant reçu le placebo.

Le paramètre d'évaluation principal de ces études était la modification de la SSC moyenne de la concentration de sodium sérique pendant 24 heures entre le début de l'étude et le jour 4, et du début de l'étude au jour 30. Le tolvaptan s'est révélé supérieur au placebo ($p < 0,0001$) pendant les deux périodes, et dans les deux études. Cet effet a été observé chez tous les patients, autant dans les sous-groupes atteints d'hyponatrémie légère que ceux atteints d'hyponatrémie grave, peu importe la cause de l'hyponatrémie (c.-à-d. insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ou autres).

Après 3 jours du traitement par voie orale, un pourcentage plus important de patients recevant le tolvaptan, comparativement au placebo, a présenté une amélioration catégorique (64 % vs 23 %), ou a atteint une concentration normale de sodium sérique (49 % vs 11 %). Au jour 30, davantage de patients traités par le tolvaptan ont présenté une amélioration catégorique (74 % vs 46 %), ou ont atteint une concentration normale de sodium sérique (60 % vs 27 %), comparativement aux patients ayant reçu le placebo. Toutefois, 7 jours après l'arrêt du traitement à l'étude, seulement 51 % des sujets ayant reçu le tolvaptan et 49 % de ceux ayant reçu le placebo avaient maintenu une amélioration catégorique, et seulement 26 % de ces patients, dans les deux groupes de traitement, avaient maintenu une normonatémie.

Les concentrations de sodium sérique ont augmenté de façon significativement supérieure chez les patients traités par le tolvaptan comparativement à ceux ayant reçu le placebo, et ce, dès la 8^e heure suivant la première dose, et se sont maintenues jusqu'à 30 jours (voir le tableau 4).

Le pourcentage de patients dont la concentration de sodium sérique s'est aggravée a été significativement supérieur parmi les sujets ayant reçu le placebo, le pourcentage maximal observé étant de 49 % avec le placebo, et de 16 % avec le tolvaptan.

Tableau 4 : Efficacité du tolvaptan dans les études sur l'hyponatrémie contrôlées par placebo dont les données ont été regroupées

	Groupe de traitement ^a	n	Moyenne (écart-type [É.-T.])	Valeur p	Effet estimatif du traitement	Intervalle de confiance (IC) à 95 %
Paramètre d'évaluation principal : patients présentant une concentration de sodium sérique < 135 mEq/L (patients en intention de traiter), au départ						
Modification de l'ASC moyenne du sodium sérique pendant 24 heures entre le début de l'étude et le jour 4 (mEq/L)	Tolvaptan	213	4,01 (2,80)	< 0,0001	3,73	3,25-4,21
	Placebo	203	0,35 (2,36)			
Modification de l'ASC moyenne du sodium sérique pendant 24 heures entre le début de l'étude et le jour 30 (mEq/L)	Tolvaptan	213	6,21 (3,99)	< 0,0001	4,57	3,91-5,22
	Placebo	203	1,77 (3,72)			
Analyse par sous-groupe des résultats pour le paramètre d'évaluation principal : patients présentant une concentration de sodium sérique < 130 mEq/L (patients en intention de traiter), au départ						
Modification de l'ASC moyenne du sodium sérique pendant 24 heures entre le début de l'étude et le jour 4 (mEq/L)	Tolvaptan	110	4,83 (3,03)	< 0,0001	4,22	3,48-4,96
	Placebo	105	0,73 (2,51)			
Modification de l'ASC moyenne du sodium sérique pendant 24 heures entre le début de l'étude et le jour 30 (mEq/L)	Tolvaptan	110	7,90 (4,09)	< 0,0001	5,45	4,40-6,50
	Placebo	105	2,64 (4,21)			
Analyse par sous-groupe des résultats pour le paramètre d'évaluation principal : patients présentant une concentration de sodium sérique de 130 à 134 mEq/L (patients en intention de traiter), au départ						
Modification de l'ASC moyenne du sodium sérique pendant 24 heures entre le début de l'étude et le jour 4 (mEq/L)	Tolvaptan	103	3,14 (2,24)	< 0,0001	3,18	2,59-3,77
	Placebo	98	-0,06 (2,13)			
Modification de l'ASC moyenne du sodium sérique pendant 24 heures entre le début de l'étude et le jour 30 (mEq/L)	Tolvaptan	103	4,40 (2,97)	< 0,0001	3,59	2,83-4,34
	Placebo	98	0,83 (2,83)			
Analyse par sous-groupe des résultats pour le paramètre d'évaluation principal, selon la cause de l'hyponatrémie						

Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ou autres						
Modification de l'ASC moyenne du sodium sérique pendant 24 heures entre le début de l'étude et le jour 4 (mEq/L)	Tolvaptan	85	4,76 (2,81)	< 0,0001	4,70	3,93-5,47
	Placebo	88	0,19 (2,62)			
Modification de l'ASC moyenne du sodium sérique pendant 24 heures entre le début de l'étude et le jour 30 (mEq/L)	Tolvaptan	85	7,42 (3,75)	< 0,0001	6,15	5,19-7,11
	Placebo	88	1,53 (3,55)			
Insuffisance cardiaque congestive						
Modification de l'ASC moyenne du sodium sérique pendant 24 heures entre le début de l'étude et le jour 4 (mEq/L)	Tolvaptan	65	3,52 (2,97)	< 0,0001	2,98	2,12-3,85
	Placebo	61	0,51 (1,99)			
Modification de l'ASC moyenne du sodium sérique pendant 24 heures entre le début de l'étude et le jour 30 (mEq/L)	Tolvaptan	65	6,58 (4,12)	< 0,0001	4,05	2,75-5,35
	Placebo	61	2,38 (4,21)			
Cirrhose						
Modification de l'ASC moyenne du sodium sérique pendant 24 heures entre le début de l'étude et le jour 4 (mEq/L)	Tolvaptan	63	3,50 (2,41)	< 0,0001	3,15	2,32-3,99
	Placebo	54	0,42 (2,32)			
Modification de l'ASC moyenne du sodium sérique pendant 24 heures entre le début de l'étude et le jour 30 (mEq/L)	Tolvaptan	63	4,18 (3,40)	< 0,0001	2,83	1,65-4,01
	Placebo	54	1,46 (3,37)			
Paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité						
	Tolvaptan	Placebo	Effet estimatif (IC à 95 %)			
Pourcentage de patients présentant une concentration normale de sodium sérique au jour 4 (n ^{bre} avec normonatémie/n ^{bre} total)	48,4 % (103/213)	11,8 % (24/203)	<i>p</i> < 0,0001			
Pourcentage de patients présentant une concentration normale de sodium sérique au jour 30 (n ^{bre} avec normonatémie/n ^{bre} total)	55,9 % (119/213)	24,6 % (50/203)	<i>p</i> < 0,0001			
Pourcentage de patients nécessitant une restriction hydrique stricte ^b	14 % 30/215	24,8 % 51/206	<i>p</i> < 0,0017			
Pourcentage de patients présentant une	15,5 %	49,0 %	0,3173 (0,19, 0,52)			

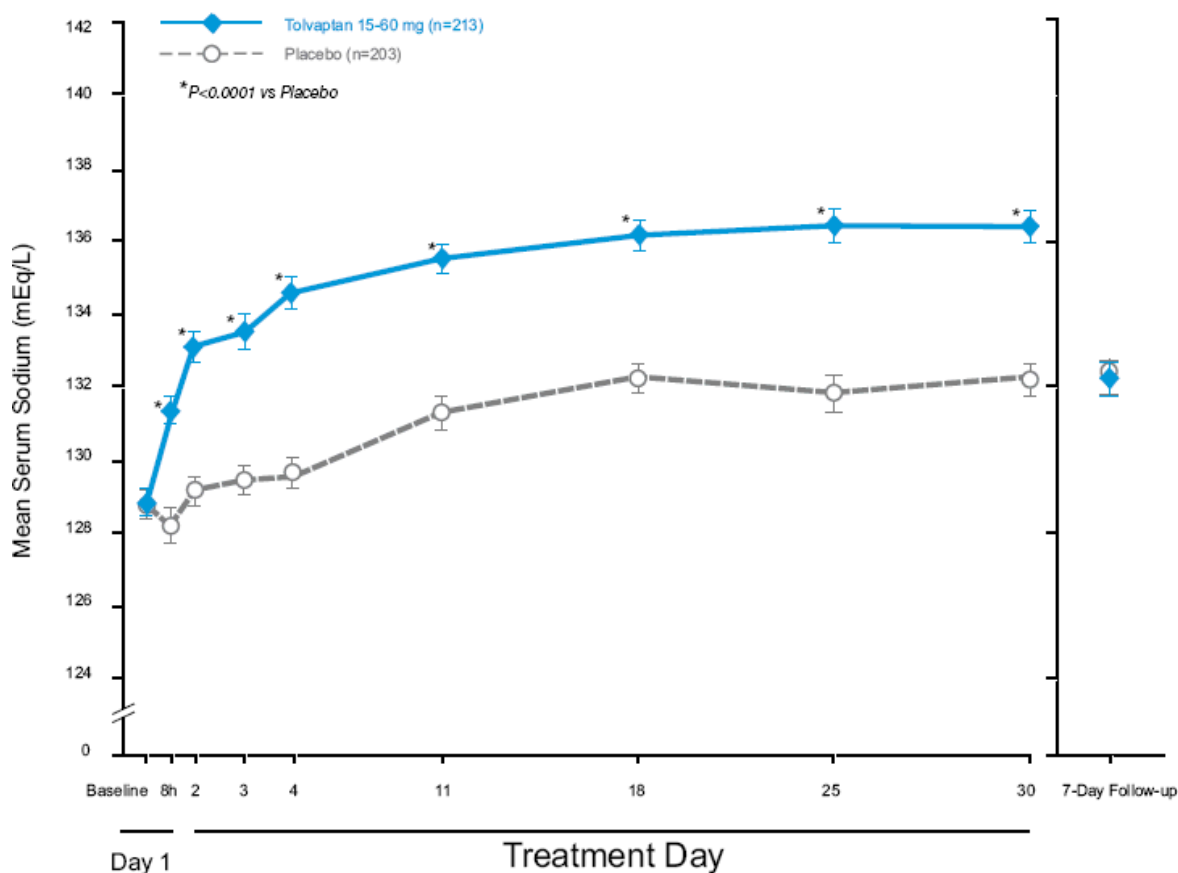
aggravation de l'hyponatrémie (de légère à grave) (n ^{bre} avec aggravation/n ^{bre} total)	(16/103)	(48/98)	$p < 0,0001$
---	----------	---------	--------------

^a La dose des patients traités par le tolvaptan a été augmentée de 15 à 60 mg par jour, au besoin, afin de maintenir des concentrations optimales de sodium sérique.

^b Restriction hydrique définie comme un apport < 1 L/jour en tout temps durant la période de traitement.

La figure 1 montre la modification par rapport au départ de la concentration de sodium sérique à chaque visite chez les patients dont la concentration de sodium sérique était < 135 mEq/L. Pour être admissibles aux études SALT, les patients atteints d'hyponatrémie devaient présenter une concentration de sodium sérique < 135 mEq/L. Dans les 7 jours suivant l'interruption du tolvaptan, les concentrations de sodium sérique chez les patients traités par ce médicament ont diminué à des valeurs comparables à celles observées chez les patients ayant reçu le placebo.

Figure 1 : Résultats regroupés des études SALT – Analyse des concentrations moyennes de sodium sérique (± É.-T., mEq/L) par visite, chez les patients dont la concentration de sodium sérique initiale était < 135 mEq/L (soit tous les patients)

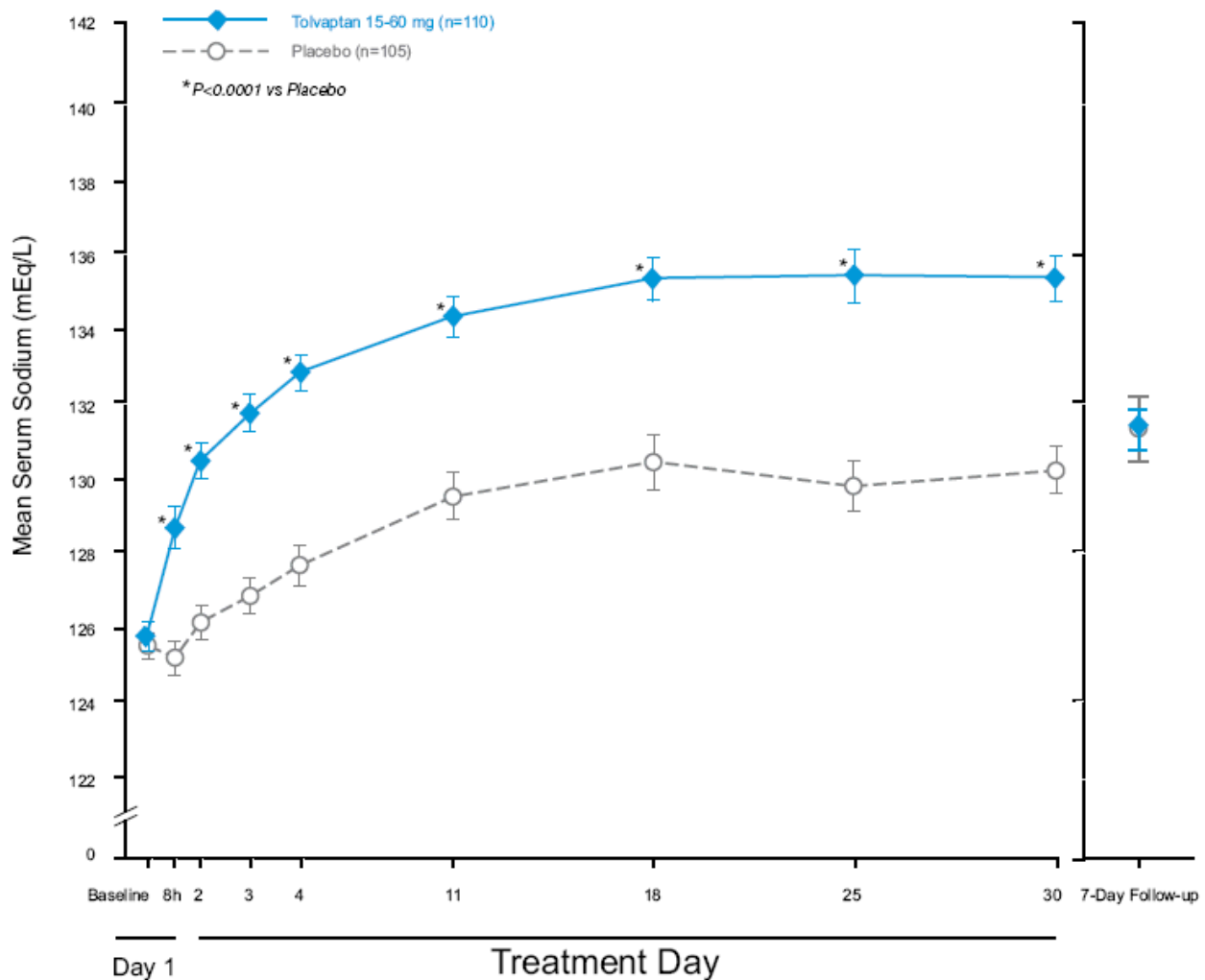


Axe Y : Concentration moyenne de sodium sérique (mEq/L) Axe X : Jour 1 Jour du traitement
Départ 8 h 2 3 4 11 18 25 30 Suivi de 7 jours
Tolvaptan à 15-60 mg (n = 213) Placebo (n = 203) * $p < 0,0001$ vs placebo

* Valeur $p < 0,0001$ pour toutes les visites durant le traitement par le tolvaptan, comparativement au placebo.

La figure 2 montre la modification par rapport au départ de la concentration de sodium sérique à chaque visite chez les patients dont la concentration de sodium sérique était < 130 mEq/L. Des 424 patients répartis au hasard dans les études SALT, 217 présentaient une concentration de sodium sérique < 130 mEq/L au départ. Dans les 7 jours suivant l'interruption du tolvaptan, les concentrations de sodium sérique chez les patients traités par ce médicament ont diminué à des valeurs comparables à celles observées chez les patients ayant reçu le placebo.

Figure 2 : Résultats regroupés des études SALT – Analyse des concentrations moyennes de sodium sérique (\pm É.-T., mEq/L) par visite, chez les patients dont la concentration de sodium sérique initiale était < 130 mEq/L



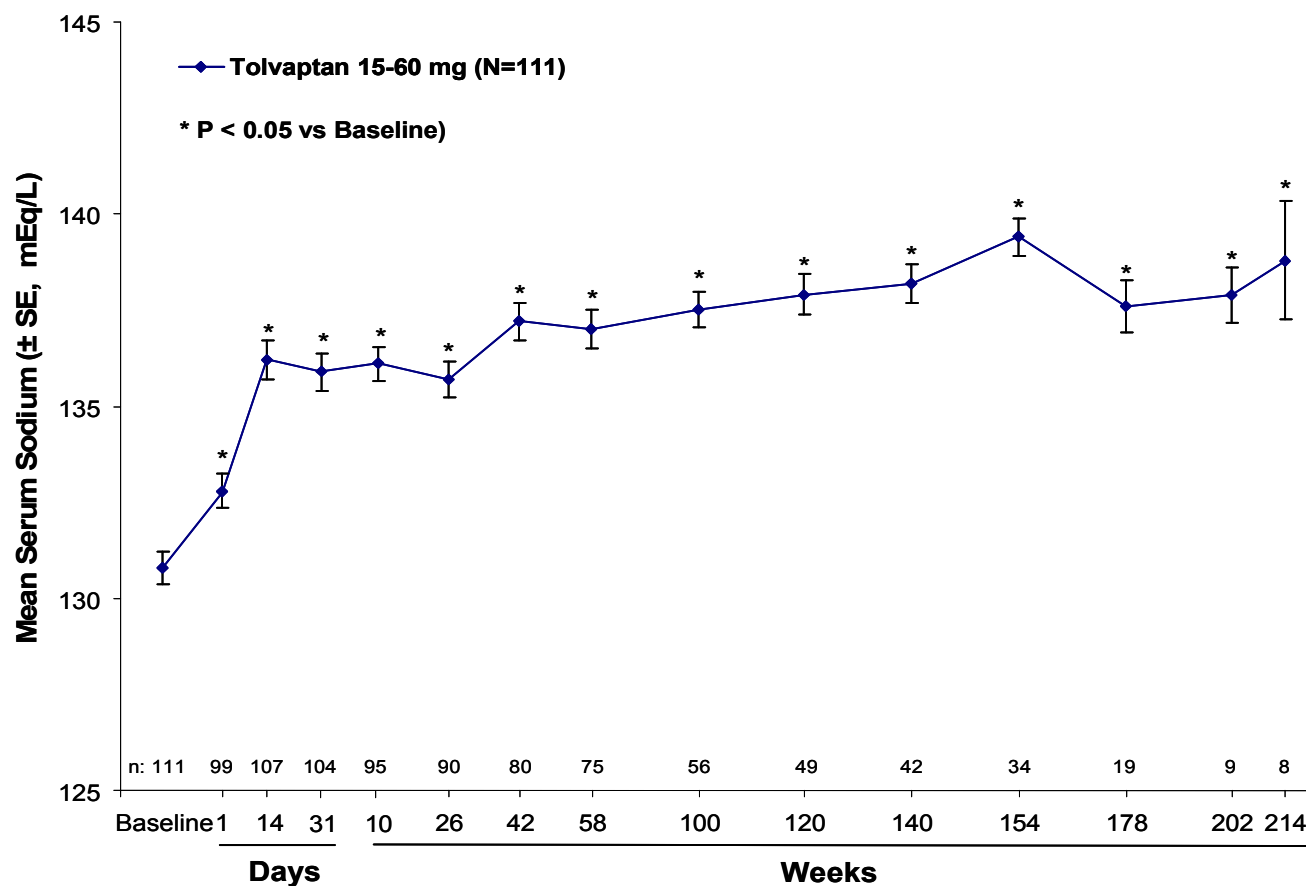
Axe Y : Concentration moyenne de sodium sérique (mEq/L) Axe X : Jour 1 Jour du traitement
Départ 8 h 2 3 4 11 18 25 30 Suivi de 7 jours

Tolvaptan à 15-60 mg (n = 110) Placebo (n = 105) * $p < 0,0001$ vs placebo

* Valeur $p < 0,0001$ pour toutes les visites durant le traitement par le tolvaptan, comparativement au placebo.

Dans l'étude SALTWATER, un essai ouvert regroupant 111 patients ayant reçu auparavant du tolvaptan ou un placebo pour le traitement de l'hyponatrémie, une augmentation significative des concentrations moyennes de sodium sérique a été observée jusqu'à 214 semaines (figure 3). Lors de l'instauration initiale du traitement par le tolvaptan, tous les patients présentaient une concentration de sodium sérique < 135 mEq/L.

Figure 3 : Étude SALTWATER – Analyse des concentrations moyennes de sodium sérique (\pm É.-T., mEq/L) par visite



Note : Les valeurs p marquées d'un astérisque correspondent à l'analyse de la modification des concentrations de sodium sérique par rapport au début de l'étude en cours.

Axe Y : Concentration moyenne de sodium sérique (\pm É.-T., mEq/L) Axe X : Départ Jours Semaines n : 111 Tolvaptan à 15-60 mg (n = 111) * $p < 0,05$ vs départ

Exposition à long terme au tolvaptan

Dans une étude de phase 3 menée à double insu et contrôlée par placebo (EVEREST), 4133 patients présentant une aggravation de l'insuffisance cardiaque ont été répartis au hasard pour recevoir le tolvaptan ou le placebo en complément du traitement standard. Dans cette étude, la plupart des patients n'étaient pas hyponatrémiques au départ. Le traitement à long terme par le tolvaptan (durée moyenne du traitement de 0,75 an) n'a entraîné aucun effet démontré, favorable ou défavorable, sur la mortalité toutes causes confondues (rapport de risques instantanés [RRI] [IC à 95 %] : 0,98 [0,9 à 1,1]) ou le paramètre d'évaluation regroupant la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations subséquentes en raison d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque (RRI [IC à 95 %] : 1,0 [0,9 à 1,1]).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'arginine-vasopressine (AVP) est une hormone et un neuropeptide qui entraîne la vasoconstriction par les récepteurs V_{1a} et favorise la réabsorption hydrique au niveau des reins par les récepteurs V_2 , deux types de récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G. Les récepteurs V_2 sont principalement responsables des effets antidiurétiques de l'AVP. Les patients atteints de divers troubles, dont l'insuffisance cardiaque congestive, la cirrhose hépatique et le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présentent un risque de rétention hydrique excessive ou d'élimination hydrique inadéquate en raison de la sécrétion accrue de vasopressine. Le tolvaptan est un antagoniste compétitif non peptidique des récepteurs de la vasopressine qui bloque la liaison de l'arginine-vasopressine aux récepteurs V_2 du néphron distal, provoquant ainsi l'élimination de l'eau libre (aquarese), notamment sans diminution des électrolytes.

Pharmacodynamie

Les effets antagonistes *in vitro* du tolvaptan ont été évalués dans des essais sur la liaison ayant utilisé une lignée cellulaire humaine dérivée d'un carcinome endocervical (cellules HeLa) exprimant les sous-types de récepteurs humains de l'AVP (V_{1a} , V_{1b} et V_2). Le tolvaptan a inhibé la liaison de l'AVP tritiée (3H) aux récepteurs V_2 dans une mesure proportionnelle à la concentration, avec une constante d'inhibition (K_i) de $0,43 \pm 0,06$ nM, ce qui est environ 1,8 fois supérieur à la constante d'inhibition de l'AVP ($K_i = 0,78 \pm 0,08$ nM). Le tolvaptan a également inhibé la liaison de l'AVP tritiée (3H) aux récepteurs V_{1a} , avec une K_i de $12,3 \pm 0,8$ nM, mais avec une affinité approximativement 29 fois inférieure à celle observée pour les récepteurs V_2 . D'autre part, le tolvaptan n'a pas inhibé la liaison de l'AVP tritiée (3H) aux récepteurs V_{1b} , même à 100 nM.

L'affinité du tolvaptan pour les récepteurs de l'AVP chez le rat et le chien a été évaluée en mesurant l'inhibition de la liaison de l'AVP tritiée (3H) aux préparations membranaires réalisées à partir de foies de rats (V_{1a}), de plaquettes canines (V_{1a}), et de reins de rats et de chiens (V_2). Le tolvaptan a inhibé dans une mesure proportionnelle à la concentration la liaison de l'AVP tritiée (3H) aux récepteurs de l'AVP V_{1a} et V_2 chez le rat, avec une constante d'inhibition (K_i) de 345 ± 54 nM et de $1,33 \pm 0,26$ nM, respectivement, et aux récepteurs de l'AVP V_{1a} et V_2 chez le chien, avec une K_i de $40,3 \pm 12,0$ nM et de $0,66 \pm 0,09$ nM, respectivement. Le tolvaptan a donc une affinité environ 259 et 61 fois plus élevée pour les récepteurs V_2 que pour les récepteurs V_{1a} , respectivement, chez le rat et le chien.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

Des études sur la toxicité d'une dose unique de tolvaptan ont été réalisées avec des doses orales allant jusqu'à 2000 mg/kg administrées à des rats Sprague-Dawley et des chiens beagle. Aucun décès ni aucun signe clinique révélateur d'une toxicité n'ont été observés chez les rats ou les chiens. La dose létale minimale n'a pas été déterminée dans les études portant sur l'administration d'une dose unique à des rats ou des chiens. On n'a pas observé de différences apparentes entre les sexes pour ce qui est de la sensibilité aux effets aigus du tolvaptan chez les rats et les chiens. Aucun signe macroscopique de toxicité pour les organes cibles n'a été observé à aucune des doses.

Toxicité de doses répétées

Des études sur la toxicité de doses orales répétées ont été réalisées auprès de rats Sprague-Dawley et de chiens beagle pendant jusqu'à 26 semaines et 52 semaines, respectivement. Chez les rats, la dose sans effet indésirable observé était de 1000 mg/kg/jour pour les deux sexes dans les études sur la toxicité de doses orales répétées d'une durée de 4 et de 13 semaines. Dans l'étude d'une durée de 26 semaines portant sur les doses de 30, 100 et 1000 mg/kg/jour, les résultats n'ont montré ni toxicité manifeste, ni toxicité pour les organes cibles, même à la dose de 1000 mg/kg/jour. Toutefois, 3 femelles ayant reçu la dose de 1000 mg/kg/jour ont été euthanasiées en raison d'un état moribond (déshydratation). Ainsi, la dose sans effet indésirable observé dans cette étude a été estimée à 1000 mg/kg/jour pour les mâles et à 100 mg/kg/jour pour les femelles (concentration sérique de médicament à la quatrième semaine d'administration : C_{\max} de 1,37 et 3,42 $\mu\text{g/mL}$ et $\text{ASC}_{0-24\text{ h}}$ de 12,72 et 20,76 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ chez les mâles et les femelles, respectivement). Chez les chiens, la dose sans effet indésirable observé était de 1000 mg/kg/jour pour les deux sexes dans les études d'une durée de 4 et 13 semaines. Dans l'étude d'une durée de 52 semaines portant sur les doses de 30, 100 et 1000 mg/kg/jour, les résultats n'ont montré aucune toxicité notable pour les organes cibles, même à la dose de 1000 mg/kg/jour. Toutefois, 2 femelles et 1 mâle ayant reçu la dose de 1000 mg/kg/jour ont été euthanasiés en raison d'un état moribond attribuable à une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire. Ainsi, la dose sans effet indésirable observé dans cette étude a été évaluée à 100 mg/kg/jour pour les deux sexes (concentration sérique de médicament à la 52^e semaine d'administration : C_{\max} de 5,46 et 6,05 $\mu\text{g/mL}$ et $\text{ASC}_{0-24\text{ h}}$ de 31,45 et 42,35 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ chez les mâles et les femelles, respectivement).

Génotoxicité

Le pouvoir génotoxique du tolvaptan a été évalué dans une série de systèmes de tests *in vitro* et *in vivo*. Le tolvaptan n'a présenté aucun pouvoir génotoxique à des concentrations allant jusqu'à 5000 $\mu\text{g/plaque}$ dans les tests de mutation inverse sur des bactéries (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*), jusqu'à 200 $\mu\text{g/mL}$ dans le test de mutation génétique directe sur des cellules de lymphome de souris, jusqu'à 100 $\mu\text{g/mL}$ à la suite de l'administration d'un traitement périodique à fortes doses (en présence ou en l'absence d'activation métabolique), jusqu'à 40 $\mu\text{g/mL}$ lors d'un traitement continu (en présence ou en l'absence d'activation métabolique) dans l'épreuve des aberrations chromosomiques utilisant une lignée cellulaire de fibroblastes pulmonaires de hamster chinois, ou à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg dans le test du micronoyau chez le rat utilisant des cellules de la moelle osseuse de rats mâles et femelles ayant reçu du tolvaptan.

Carcinogénicité

Le pouvoir carcinogène du tolvaptan a été évalué dans une étude de 104 semaines sur la carcinogénicité de doses orales chez des souris, et dans une étude de 104 semaines sur la carcinogénicité de doses orales chez les rats. Les doses administrées dans l'étude sur la carcinogénicité chez la souris ont été de 0, 10, 30 et 60

mg/kg/jour chez les mâles et de 0, 10, 30 et 100 mg/kg/jour chez les femelles. Les doses administrées dans l'étude sur la carcinogénicité chez le rat ont été de 0, 100, 300 et 1000 mg/kg/jour chez les mâles et de 0, 30, 100, 300 et 1000 mg/kg/jour chez les femelles. L'administration par voie orale (gavage) de tolvaptan à des souris B6C3F₁ ou à des rats Sprague-Dawley durant 104 semaines n'a pas été associée à une diminution de la survie ou à une augmentation de la fréquence des événements néoplasiques ou non néoplasiques liés au médicament chez les mâles et les femelles. Les doses les plus élevées testées chez la souris ont entraîné des expositions (ASC_{0-24 h}) juste au-dessus (femelles : 4,3317 µg·h/mL) et juste au-dessous (mâles : 2,8595 µg·h/mL) l'exposition obtenue chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain (60 mg). La dose la plus élevée testée chez le rat a entraîné des expositions (ASC_{0-24 h}) environ 4 fois (mâles : 12,716 µg·h/mL) et 10 fois (femelles : 33,449 µg·h/mL) supérieures à celles observées chez l'humain à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée de 60 mg.

Études sur la toxicité pour la reproduction et le développement

Dans les études évaluant les effets sur la fertilité et la capacité de reproduction chez les rats Sprague-Dawley, le tolvaptan n'a pas nui à la capacité de reproduction à des doses atteignant 1000 mg/kg/jour chez les mâles et 100 mg/kg/jour chez les femelles (environ 162 et 16 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m², respectivement). La fertilité n'a pas été influencée par une dose de 1000 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles. Une altération du cycle œstral liée au médicament en raison de la prolongation du diœstrus a été observée chez les femelles ayant reçu les doses de 300 et 1000 mg/kg/jour. La dose sans effet indésirable observé a été de moins de 100 mg/kg/jour pour les effets toxiques généraux chez les mâles et les femelles, de 100 mg/kg/jour pour la capacité de reproduction des femelles, et de 1000 mg/kg/jour pour la capacité de reproduction chez les mâles et pour le développement du fœtus.

Dans les études sur le développement embryofœtal, le tolvaptan n'a pas entraîné de toxicité pour le développement chez les rats à des doses maternelles atteignant 100 mg/kg/jour (16 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²) ou chez les lapins néo-zélandais blancs à des doses maternelles atteignant 300 mg/kg/jour (97 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²). Une toxicité pour la mère, liée à la dose, a été manifeste chez les rates à des doses de 100 mg/kg/jour et plus, et chez les lapines à des doses de 30 mg/kg/jour et plus. Les doses sans effet indésirable observé chez les rats ont été de 10 mg/kg/jour et de 1000 mg/kg/jour pour les effets toxiques généraux et la capacité de reproduction chez les femelles de la génération parentale F₀, respectivement, et de 100 mg/kg/jour pour le développement embryofœtal des fœtus de la première génération (F₁). La toxicité pour la mère chez les rates consistait en une diminution de la consommation alimentaire et du poids corporel (100 mg/kg/jour et plus), et la toxicité pour le développement des fœtus de génération F₁ consistait en une diminution du poids corporel et un retard d'ossification (1000 mg/kg/jour).

Chez les lapins, les doses sans effet indésirable observé étaient de 10 mg/kg/jour et de 100 mg/kg/jour pour les effets toxiques généraux et pour la capacité de reproduction chez les mères de génération F₀, respectivement, et de 300 mg/kg/jour pour le développement embryofœtal des fœtus de génération F₁. La toxicité pour la mère chez les lapines consistait en une diminution de la consommation alimentaire et du poids corporel (30 mg/kg et plus). De plus, des modifications de la physiologie maternelle ont été observées chez les mères ayant reçu des doses de 1000 mg/kg; ces modifications comprenaient une augmentation du volume urinaire, une diminution de l'osmolalité urinaire, une augmentation de la consommation d'eau et une élévation des concentrations plasmatiques de sodium et de chlorure ainsi que de l'osmolalité plasmatique et des concentrations plasmatiques d'AVP. La capacité de reproduction des lapines, évaluée par l'aptitude à maintenir la gestation, a été altérée par des doses de 300 mg/kg et plus (la fréquence des avortements a alors augmenté de façon proportionnelle à la dose). On a également observé

des signes de toxicité pour le développement chez les lapins à des doses maternelles toxiques de 1000 mg/kg (324 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²). Cette toxicité pour le développement consistait en une augmentation de l'incidence de la mortalité embryofœtale, de la microphthalmie, de paupières ouvertes, de fente palatine, de brachymélie (malformations du zeugopode) et de soudure des phalanges.

La tératogénicité du tolvaptan a fait l'objet d'évaluations approfondies chez les lapins. La période de sensibilité à la tératogénicité se situait durant les jours 6 à 11 de la gestation, et la sensibilité maximale a été observée durant les jours 9 à 11 de la gestation. Une étude toxicocinétique réalisée chez des lapines gravides a révélé que l'administration répétée de tolvaptan durant 13 jours a entraîné une diminution de l'exposition (SSC) au composé inchangé d'environ 1/10 par rapport à l'exposition observée lors de l'administration initiale.

Dans une étude prénatale et postnatale menée chez des rates gravides, le tolvaptan n'a exercé aucun effet sur le développement des bébés à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour administrées par voie orale aux rates gravides du jour 7 de la gestation au jour 21 de la lactation. Une augmentation de la mortalité périnatale et une diminution du poids corporel des animaux de la génération F₁ durant la période de lactation et après le sevrage ont été observées dans le groupe ayant reçu la dose de 1000 mg/kg/jour. Les doses sans effet indésirable observé étaient de moins de 10 mg/kg/jour et de 1000 mg/kg/jour pour les effets toxiques généraux et pour la capacité de reproduction chez les mères de génération F₀, respectivement, et de 100 mg/kg/jour pour les effets sur le développement des bébés.

RÉFÉRENCES

Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(4):705-712.

Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS and Orlandi C. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V₂-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-2112.

Shoaf SE, Bramer SL, Bricmont P, Zimmer CA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between tolvaptan, a non-peptide AVP antagonist, and furosemide of hydrochlorothiazide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50(2):213-222.

Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, Hirano T, Onogawa T, Yamashita T *et al.* OPC-41061, a highly potent human vasopressin V₂-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287(3):860-7.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrSAMSCA^{MD} Comprimés de tolvaptan

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SAMSCA et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur SAMSCA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

SAMSCA est un médicament sur ordonnance utilisé pour aider à augmenter les faibles taux de sodium dans le sang chez les adultes atteints de maladies telles que l'insuffisance cardiaque, la maladie hépatique et certains déséquilibres hormonaux.

Effets de ce médicament

SAMSCA aide à augmenter les taux de sel (sodium) dans votre sang en éliminant l'eau en excès de l'organisme sous forme d'urine.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas SAMSCA si :

- Vous êtes allergique ou hypersensible au tolvaptan, à la benzazépine ou aux dérivés de la benzazépine (p. ex., REMERON[®]), ou à l'un des ingrédients de SAMSCA.
- Vos reins ne fonctionnent pas (ne produisent pas d'urine).
- Vous souffrez d'une maladie qui élève le taux de sodium dans votre sang.
- Vous ne pouvez pas remplacer les liquides en buvant ou vous ne pouvez ressentir la soif.
- Vous avez des étourdissements, vous vous évanouissez ou vos reins ne fonctionnent pas normalement parce que vous avez perdu trop de liquides corporels.
- Vous prenez certains médicaments qui pourraient augmenter la quantité de SAMSCA dans votre sang comme des :
 - antibiotiques (clarithromycine ou télichromycine)
 - antifongiques (kétoconazole ou itraconazole)
 - médicaments anti-VIH (ritonavir, indinavir, nelfinavir et saquinavir)
 - antidépresseurs (néfazodone)

- Votre organisme est incapable de produire de l'urine. Dans ce cas, SAMSCA^{MD} ne vous sera d'aucune aide.
- Vous êtes enceinte.
- Vous allaitez;
- Vous êtes atteint de l'un des troubles héréditaires rares ci-dessous :
 - intolérance au galactose;
 - déficit en lactase de Lapp;
 - syndrome de malabsorption du glucose et du galactose;
 puisque le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans SAMSCA.

On ne sait pas si l'administration de SAMSCA est sûre ou si ce médicament est efficace chez les enfants.

Ingrédient médicinal

Le tolvaptan.

Ingrédients non médicinaux

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, lactose monohydraté, laque d'aluminium indigotine (colorant) et stéarate de magnésium.

Présentation

Comprimés de 15 mg, 30mg et 60 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

SAMSCA peut entraîner une élévation trop rapide du taux de sel (sodium) dans votre sang, ce qui peut augmenter votre risque d'une maladie grave appelée syndrome de démyélinisation osmotique pouvant mener au coma ou même à la mort. Ce syndrome peut aussi entraîner de nouveaux symptômes tels que :

- trouble d'élocution
- difficultés à avaler ou sensation que les aliments ou les liquides restent coincés
- somnolence
- confusion
- sautes d'humeur
- difficultés à maîtriser les mouvements du corps (mouvements involontaires) et faiblesse des muscles des bras et des jambes
- convulsions

SAMSCA peut causer des lésions hépatiques lorsqu'il est utilisé à des doses beaucoup (deux fois) plus élevées que les doses recommandées pour traiter un taux faible de sodium dans le sang. SAMSCA ne doit pas être utilisé à des doses plus élevées que les doses recommandées, ni plus longtemps que nécessaire. Durant le traitement par SAMSCA, votre médecin vous prescrira des analyses

sanguines afin de vérifier si le fonctionnement de votre foie a changé. Elles seront réalisées :

- avant de commencer le traitement par SAMSCA;
- tous les mois pendant les 18 premiers mois, puis
- tous les 3 mois pendant les 12 mois suivants, et finalement tous les 3 à 6 mois pendant le reste du traitement.

Après la commercialisation de SAMSCA, des cas d'anaphylaxie (y compris de choc anaphylactique et d'éruption cutanée généralisée) ont été très rarement signalés suivant l'administration du produit. Ce type de réaction peut survenir après la première administration du tolvaptan. Vous serez suivi de près durant le traitement. Si vous avez une réaction anaphylactique ou une autre réaction allergique grave, vous devrez cesser immédiatement de prendre SAMSCA, et vous pourriez devoir recevoir un traitement. Si cela vous arrive, vous devrez obtenir de l'aide médicale sans délai. Après une réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité à SAMSCA vous ne devrez plus jamais utiliser ce médicament.

Les patients qui ont une hypersensibilité connue aux benzazépines ou aux dérivés de la benzazépine (p. ex., mirtazapine) courent un risque de subir une réaction d'hypersensibilité au tolvaptan. Votre médecin mettra fin à votre traitement par SAMSCA s'il soupçonne une réaction d'hypersensibilité.

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace avant et pendant le traitement par SAMSCA, afin d'éviter de tomber enceintes durant celui-ci.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SAMSCA si :

- Vous avez des allergies, quelles qu'elles soient.
- Vous êtes atteint d'une maladie du foie.
- Vous ne mangez pas suffisamment depuis une longue période (malnutrition).
- Vous consommez de grandes quantités d'alcool depuis une longue période (alcoolisme chronique).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre fournisseur de soins si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments vendus avec ou sans ordonnance, des vitamines et des produits à base de plantes médicinales.

La prise de SAMSCA avec certains médicaments pourrait entraîner une forte augmentation de l'effet du SAMSCA.

SAMSCA peut avoir un effet sur la manière dont agissent d'autres médicaments et de la même façon, les autres médicaments peuvent influencer l'effet du SAMSCA.

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre fournisseur de soins et à votre pharmacien chaque fois que vous en ajoutez un nouveau.

Les patients qui prennent l'un des médicaments suivants ne doivent pas être traités par SAMSCA :

- clarithromycine, télichromycine, kétoconazole, itraconazole, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, néfazodone;
- des analogues de la vasopressine, tels que la desmopressine, utilisés pour arrêter les saignements.

Vous devez éviter de prendre SAMSCA si vous utilisez l'un des médicaments suivants :

- érythromycine, fluconazole, aprépitant, diltiazem, vérapamil.

Les substances suivantes peuvent interagir avec SAMSCA et en diminuer l'effet :

- rifampine, rifabutine, rifapentine, barbituriques, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

- Prenez SAMSCA 1 fois par jour, comme votre médecin vous l'a prescrit.
- Vous pouvez prendre SAMSCA avec ou sans aliments.
- Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par SAMSCA, car le jus de pamplemousse pourrait augmenter de façon trop importante l'effet du médicament.
- Certains médicaments ou certaines maladies peuvent vous empêcher de boire des liquides ou entraîner la perte d'une trop grande quantité de liquides corporels, comme dans le cas de vomissements ou de diarrhée. Si vous présentez ce genre de problèmes, communiquez immédiatement avec votre fournisseur de soins.
- Pour prévenir une perte trop importante d'eau dans l'organisme (déshydratation), gardez à portée de la main de l'eau que vous pourrez boire en tout temps pendant le traitement par SAMSCA. À moins d'indication contraire de la part de votre fournisseur de soins, buvez quand vous ressentez la soif.

Surdosage

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si

vous ne présentez aucun symptôme.

Oubli d'une dose

Il est important de ne pas oublier ni de sauter une dose de SAMSCA. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. S'il est bientôt l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez jamais 2 doses en même temps.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires de SAMSCA sont les suivants :

- Soif
- Sécheresse de la bouche
- Faiblesse
- Augmentation de la production d'urine
- Besoin plus fréquent d'uriner le jour et la nuit
- Constipation

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Production de grandes quantités d'urine et mictions plus fréquentes	√		
	Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang)	√		
Peu fréquent	Signes de déshydratation, comprenant vomissements, étourdissements, diarrhée ou incapacité à boire normalement			√
	Saignements du tractus gastro-intestinal (symptômes tels que présence de sang dans les selles ou les vomissures, selles noirâtres)			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et
Fréquence inconnue	Lésions hépatiques (symptômes tels que fatigue, anorexie, sensation d'inconfort dans la partie supérieure droite de l'abdomen, urine foncée ou jaunisse)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de SAMSCA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez SAMSCA à une température de 15 à 30 °C. Gardez SAMSCA hors de la vue et de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- Consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet secondaire en ligne, par la poste ou par télécopieur, ou
- Composez sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, sont disponibles à l'adresse suivante : www.otsukacanada.com.

Vous pouvez également obtenir ces documents en communiquant avec le promoteur, Otsuka Canada

Pharmaceutique, au 1-877-341-9245.

Pour toute question sur ce produit, veuillez communiquer avec Otsuka Canada Pharmaceutique, au 1-877-341-9245.

Ce dépliant a été préparé par Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Importé par : Otsuka Canada Pharmaceutique.



Dernière révision : 26 juin 2019

SAMSCA est une marque déposée d'Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., utilisée sous licence par Otsuka Canada Pharmaceutique.