

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Samsca, 15 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 15 mg de tolvaptan.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient environ 37 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Bleu, triangulaire, mince et convexe, avec les mentions « OTSUKA » et « 15 » en creux sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des patients adultes présentant une hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

4.2 Posologie et mode d'administration

En raison de la nécessité d'une phase d'augmentation des doses avec surveillance étroite de la natrémie et du bilan volémique (voir rubrique 4.4), le traitement par Samsca doit être instauré en milieu hospitalier.

Posologie

Le traitement par le tolvaptan doit être instauré à une dose de 15 mg une fois par jour. En fonction de la tolérance du patient, cette dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 60 mg par jour en une seule prise pour atteindre la concentration sérique en sodium recherchée. Pendant la période d'augmentation des doses, la natrémie et le bilan volémique des patients doivent être surveillés (voir rubrique 4.4). En cas d'amélioration insuffisante de la natrémie, d'autres options de traitement devront être envisagées à la place ou en plus du tolvaptan. Chez les patients pour lesquels l'augmentation de la concentration sérique en sodium est adéquate, une surveillance de la pathologie sous-jacente et de la natrémie devra être effectuée à intervalles réguliers afin d'évaluer si la poursuite du traitement par le tolvaptan est toujours nécessaire. Dans le contexte d'une hyponatrémie, la durée du traitement est déterminée par la pathologie sous-jacente et son traitement. Le traitement par le tolvaptan devrait durer jusqu'à ce que la pathologie sous-jacente soit convenablement traitée ou jusqu'à ce que l'hyponatrémie ne représente plus un problème clinique.

Insuffisants rénaux

Le tolvaptan est contre-indiqué chez les patients atteints d'anurie (voir rubrique 4.3).

Le tolvaptan n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Son efficacité et sa tolérance dans cette population ne sont pas bien établies.

D'après les données disponibles, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh classes A et B). Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Score de Child-Pugh classe C). Chez ces patients, il convient d'administrer le traitement avec prudence et de surveiller les électrolytes et le bilan volémique (voir rubrique 4.4).

Sujets âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du tolvaptan chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Samsca n'est pas recommandé chez ces patients.

Mode d'administration

Voie orale.

L'administration doit avoir lieu de préférence le matin, pendant ou en dehors du repas. Les comprimés doivent être avalés sans les croquer, avec un verre d'eau. Samsca ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Anurie
- Déplétion volémique
- Hyponatrémie avec hypovolémie
- Hypernatrémie
- Patients qui ne ressentent pas la soif
- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Nécessité urgente d'augmenter la natrémie de façon importante

Le tolvaptan n'a pas été étudié dans les cas nécessitant une augmentation urgente et importante de la natrémie. Un autre traitement devra être envisagé pour ces patients.

Accès à l'eau

Le tolvaptan peut provoquer des effets indésirables liés à la perte d'eau tels que la soif, une sécheresse buccale et une déshydratation (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les patients doivent avoir accès à de l'eau et pouvoir en boire en quantité suffisante. Pour le traitement des patients limitant leur apport liquidien, des précautions supplémentaires sont nécessaires afin d'éviter la survenue d'une déshydratation trop importante.

Déshydratation

Le bilan volémique doit être surveillé chez les patients prenant du tolvaptan car le traitement par tolvaptan peut provoquer une déshydratation sévère qui constitue un facteur de risque d'insuffisance rénale. En cas de déshydratation manifeste, il convient de prendre les mesures requises qui peuvent nécessiter l'interruption du traitement par tolvaptan ou une réduction de la posologie ainsi qu'une augmentation de l'apport hydrique.

Obstruction des voies urinaires

La diurèse doit être assurée. Les patients souffrant d'une obstruction partielle des voies urinaires, par exemple les patients souffrant d'une hypertrophie de la prostate ou de troubles mictionnels (diminution de la miction) ont un risque plus important de développer des rétentions urinaires aiguës.

Equilibre hydro-électrolytique

L'équilibre hydro-électrolytique doit être surveillé chez tous les patients, en particulier chez les patients atteints d'insuffisances rénale ou hépatique. L'administration de tolvaptan peut provoquer une augmentation trop rapide de la natrémie (≥ 12 mmol/l par 24 heures, voir ci-dessous). Chez tous les patients, la surveillance de la natrémie doit donc démarrer au plus tard dans les 4 à 6 heures après l'instauration du traitement. Pendant les deux premiers jours et jusqu'à ce que la dose de tolvaptan soit stabilisée, la natrémie et le bilan volémique doivent être surveillés au moins toutes les 6 heures.

Correction trop rapide de la natrémie

Les patients présentant des natrémies initiales très basses peuvent être exposés à un risque plus important de correction trop rapide de la natrémie.

Une correction trop rapide de l'hyponatrémie (augmentation ≥ 12 mmol/l/24 heures) peut provoquer une démyélinisation osmotique, responsable de dysarthrie, mutisme, dysphagie, léthargie, modifications de l'humeur, quadriparésie spastique, convulsions, coma ou décès.

Une surveillance étroite de la natrémie et du bilan volémique des patients sera donc effectuée après l'instauration du traitement (voir ci-dessus).

Afin de minimiser le risque de correction trop rapide de l'hyponatrémie, l'augmentation de la natrémie doit être inférieure à 10-12 mmol/l/24 heures et inférieure à 18 mmol/l/48 heures.

Des limites de précaution plus importantes sont donc nécessaires pendant la phase de traitement précoce.

Si la correction du niveau de sodium dépasse 6 mmol/l au cours des 6 premières heures d'administration ou 8 mmol/l au cours des 6-12 premières heures, la correction de la natrémie peut s'avérer être trop rapide. Chez ces patients, il est nécessaire de surveiller plus fréquemment la natrémie et l'administration d'une solution hypotonique est recommandée. En cas d'augmentation de la natrémie ≥ 12 mmol/l en 24 heures ou ≥ 18 mmol/l en 48 heures, le traitement par tolvaptan doit être interrompu ou arrêté et une solution hypotonique doit ensuite être administrée.

Chez les patients exposés à un risque important de survenue de syndromes démyélinisants, par exemple ceux présentant une hypoxie, un alcoolisme ou une malnutrition, le niveau approprié de correction du sodium peut être inférieur à celui des patients ne présentant pas ces facteurs de risque. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Les patients ayant reçu un autre traitement de l'hyponatrémie ou des médicaments qui augmentent la natrémie (voir rubrique 4.5) avant l'instauration d'un traitement par Samsca doivent être traités avec une grande prudence. En raison d'effets additifs potentiels, ces patients peuvent être exposés à un risque plus important de correction rapide de la natrémie pendant les deux premiers jours du traitement.

L'administration concomitante de Samsca et d'autres traitements de l'hyponatrémie et de médicaments qui augmentent la natrémie n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Diabète

Les patients diabétiques ayant une glycémie élevée (par ex., supérieure à 300 mg/dl) peuvent présenter une pseudo-hyponatrémie. Cet état pathologique doit être exclu avant et pendant tout traitement par le tolvaptan.

Le tolvaptan peut provoquer une hyperglycémie (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les patients diabétiques sous tolvaptan seront traités avec prudence. Cette prudence s'applique particulièrement aux patients atteints d'un diabète de type II mal équilibré.

Hépatotoxicité

Des lésions hépatiques induites par le médicament ont été observées dans le cadre d'essais cliniques étudiant une éventuelle différente indication (polykystose rénale de transmission autosomique dominante) avec administration à long terme du tolvaptan à des doses plus élevées que pour l'indication homologuée (voir rubrique 4.8).

Au cours de ces essais cliniques, des élévations cliniquement significatives des taux d'alanine aminotransférase sérique (ALT) (supérieures à 3 x la limite supérieure de la normale) ainsi que des élévations cliniquement significatives des taux de bilirubine sérique totale (supérieures à 2 x la limite

supérieure de la normale) ont été observées chez 3 patients traités par tolvaptan. En outre, une incidence accrue d'élévations importantes des taux d'ALT a été observée chez des patients traités par le tolvaptan [4,4 % (42/958)] comparé à ceux recevant le placebo [1,0 % (5/484)]. Une élévation (>3xULN) des taux d'aspartate amino-transférase sérique (AST) a été observée chez 3,1 % (30/958) des patients sous tolvaptan et chez 0,8 % (4/484) des patients sous placebo. La majorité des altérations des enzymes hépatiques ont été observées au cours des 18 premiers mois du traitement. Les élévations sont graduellement revenues à la normale après l'arrêt du tolvaptan. Ces résultats indiquent que le tolvaptan peut potentiellement causer des lésions hépatiques irréversibles pouvant être mortelles.

Il convient de réaliser rapidement des épreuves fonctionnelles hépatiques chez les patients sous tolvaptan rapportant des symptômes qui pourraient indiquer la présence de lésions hépatiques, y compris fatigue, anorexie, gêne abdominale supérieure droite, urines foncées ou jaunisse. En cas de suspicion de lésion hépatique, le tolvaptan doit être immédiatement arrêté, le traitement approprié doit être instauré, et des examens doivent être réalisés pour déterminer la cause probable. Le tolvaptan ne doit pas être réinstauré avant d'avoir définitivement établi que la cause des lésions hépatiques observées n'est pas liée au traitement par tolvaptan.

Anaphylaxie

Depuis sa commercialisation, de rares cas d'anaphylaxie (notamment choc anaphylactique et éruption cutanée généralisée) ont été signalés après l'administration de Samsca. Il convient d'assurer un suivi étroit des patients pendant le traitement. En cas de réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves, arrêter immédiatement l'administration de Samsca et instaurer un traitement approprié.

Intolérance au lactose et au galactose

Samsca contient du lactose comme excipient. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de tolvaptan se traduisant par une augmentation jusqu'à 5,4 fois de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC). Les inhibiteurs du CYP3A4 (par ex., kétoconazole, antibiotiques macrolides, diltiazem) ne seront administrés en association avec le tolvaptan qu'avec prudence (voir rubrique 4.4).

La prise concomitante de jus de pamplemousse et de tolvaptan a entraîné une augmentation de l'exposition au tolvaptan 1,8 fois supérieure. Les patients sous tolvaptan doivent éviter de boire du jus de pamplemousse.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration d'inducteurs du CYP3A4 a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques en tolvaptan jusqu'à 87 % (ASC). Il convient de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par ex., rifampicine, barbituriques) et de tolvaptan.

Substrats du CYP3A4

Chez le sujet sain, le tolvaptan, un substrat du CYP3A4, n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques d'autres substrats du CYP3A4 (par ex., warfarine ou amiodarone). Par ailleurs le tolvaptan a augmenté la concentration plasmatique de la lovastatine de 1,3 à 1,5 fois. Bien que cette augmentation soit sans conséquence clinique, elle suggère que le tolvaptan pourrait augmenter l'exposition à des substrats du CYP3A4.

Diurétiques

Malgré l'absence apparente d'un effet synergique ou additif d'une utilisation concomitante de tolvaptan avec les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques, chaque classe d'agent thérapeutique peut provoquer une déshydratation sévère qui constitue un facteur de risque d'insuffisance rénale. En cas de déshydratation manifeste, il convient de prendre les mesures requises qui peuvent nécessiter l'interruption du traitement par tolvaptan et/ou par les diurétiques ou une réduction de la posologie ainsi qu'une augmentation de l'apport hydrique. Les autres causes potentielles d'une insuffisance rénale ou d'une déshydratation doivent être évaluées et examinées.

Digoxine

Les concentrations de digoxine à l'état d'équilibre sont augmentées (augmentation de 1,3 fois de la concentration plasmatique maximale observée [C_{max}] et de 1,2 fois de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps sur l'intervalle d'administration des doses [ASC]) après l'administration concomitante de plusieurs doses quotidiennes de 60 mg de tolvaptan. Une potentialisation de l'effet de la digoxine doit donc être recherchée chez les patients sous digoxine et tolvaptan.

Warfarine

Il n'existe aucune donnée laissant envisager des interactions cliniquement significatives avec la warfarine.

Administration concomitante avec d'autres traitements de l'hyponatrémie et des médicaments qui augmentent la natrémie

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant l'utilisation concomitante de Samsca et d'autres traitements de l'hyponatrémie (tels qu'une solution hypertonique, des préparations orales de sodium) et des médicaments qui augmentent la natrémie. Les médicaments ayant une teneur élevée en sodium, tels que les préparations analgésiques effervescentes et certains traitements de la dyspepsie contenant du sodium, peuvent également augmenter la natrémie. L'utilisation concomitante de Samsca et d'autres traitements de l'hyponatrémie ou d'autres médicaments qui augmentent la natrémie peut entraîner un risque plus important de correction rapide de la natrémie (voir rubrique 4.4) et n'est donc pas recommandée.

Administration concomitante avec des analogues de la vasopressine

En plus de l'augmentation de l'élimination de l'eau, le tolvaptan peut bloquer les récepteurs vasculaires de la vasopressine V2 qui participent à la libération des facteurs de coagulation (facteur de von Willebrand par exemple) à partir des cellules endothéliales. Ainsi, en cas d'administration concomitante avec le tolvaptan, l'effet des analogues de la vasopressine comme la desmopressine peut être diminué chez les patients traités par ces analogues pour empêcher ou contrôler des hémorragies.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du tolvaptan chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'Homme n'est pas connu.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures de contraception adéquates pendant le traitement par tolvaptan. Samsca ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Il n'existe pas d'information sur le passage du tolvaptan dans le lait maternel humain. Les études chez le rat ont montré une excrétion du tolvaptan dans le lait maternel.

Le risque potentiel pour l'Homme n'est pas connu. Samsca est contre-indiqué en cas d'allaitement (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des vertiges, une asthénie ou des syncopes peuvent survenir occasionnellement lors du traitement.

4.8 Effets indésirables

Le profil d'effets indésirables du tolvaptan a été établi à partir d'une base de données d'essais cliniques menés chez 3 294 patients traités par tolvaptan. Ce profil est conforme à la pharmacologie de la substance active. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et prévisibles au plan pharmacodynamique sont la soif, la sécheresse buccale et la pollakiurie, qui surviennent chez environ 18 %, 9 % et 6 % des patients, respectivement.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, éruption cutanée généralisée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent : polydipsie, déshydratation, hyperkaliémie, hyperglycémie, baisse de l'appétit
Affections du système nerveux	Peu fréquent : dysgueusie
Affections vasculaires	Fréquent : hypotension orthostatique
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : nausées Fréquent : constipation, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : ecchymose, prurit
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : pollakiurie, polyurie Peu fréquent : insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : soif Fréquent : asthénie, pyrexie
Investigations	Fréquent : augmentation de la créatininémie
Actes médicaux et chirurgicaux	Fréquent : correction rapide de l'hyponatrémie, entraînant parfois des symptômes neurologiques

Dans les essais cliniques étudiant d'autres indications, les effets indésirables suivants ont été observés :

Fréquent : élévation des taux d'alanine amino-transférase (voir rubrique 4.4), élévation des taux d'aspartate amino-transférase (voir rubrique 4.4), hypernatrémie, hypoglycémie, hyperuricémie, syncope, état vertigineux, céphalées, malaises, diarrhée, hématurie.

Peu fréquent : élévation des taux de bilirubine (voir rubrique 4.4), éruption prurigineuse.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des doses uniques allant jusqu'à 480 mg et des doses répétées allant jusqu'à 300 mg par jour pendant 5 jours ont été bien tolérées lors d'essais cliniques chez des volontaires sains.

La dose létale médiane (DL₅₀) orale de tolvaptan chez le rat et le chien est >2 000 mg/kg. Aucune mortalité n'a été observée chez le rat et le chien après l'administration de doses orales uniques de 2 000 mg/kg (dose maximale possible). Une dose orale unique de 2 000 mg/kg a été mortelle pour la souris. Les symptômes de toxicité incluaient une diminution de l'activité locomotrice, une démarche titubante, des tremblements et une hypothermie.

Une clairance de l'eau libre importante et prolongée est attendue. Un apport adéquat en liquide doit être maintenu.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de la vasopressine, Code ATC : C03XA01

Le tolvaptan est un antagoniste sélectif des récepteurs V₂ de la vasopressine ayant une affinité pour ce récepteur supérieure à celle de l'arginine vasopressine naturelle. L'administration par voie orale de doses comprises entre 15 et 60 mg de tolvaptan entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire se traduisant par une augmentation de la clairance de l'eau libre, une réduction de l'osmolalité urinaire et une augmentation de la natrémie. L'excrétion urinaire du sodium et du potassium n'est pas significativement modifiée. Les métabolites du tolvaptan ne semblent pas avoir d'activité pharmacologique notable aux concentrations observées en clinique.

L'administration orale de doses comprises entre 15 et 120 mg de tolvaptan a entraîné une augmentation significative du débit urinaire dans les 2 heures qui suivent. L'augmentation du volume des urines de 24 heures était dose-dépendant. Après administration de doses orales uniques de 15 à 60 mg, le débit urinaire est revenu aux valeurs initiales au bout de 24 heures. En moyenne, environ 7 litres ont été excrétés entre 0 et 12 heures, quelle que soit la dose. Des doses sensiblement plus élevées de tolvaptan entraînent des réponses plus durables, sans pour autant influencer sur l'ampleur de l'excrétion, les concentrations efficaces de tolvaptan étant maintenues plus longtemps.

Hyponatrémie

Lors de deux études cliniques pivotales réalisées en double aveugle contrôlées versus placebo, un total de 424 patients atteints d'hyponatrémie avec euvolémie ou hypervolémie (natrémie <135 mEq/l) d'étiologie diverse (insuffisance cardiaque [IC], cirrhose, SIADH et autres) ont été traités pendant 30 jours par tolvaptan (n = 216) ou par placebo (n = 208) à une dose initiale de 15 mg/jour. La dose pouvait être augmentée à 30 puis à 60 mg/jour si nécessaire, en fonction de la réponse au traitement, en suivant un schéma posologique d'augmentation sur 3 jours. La natrémie moyenne était de 129 mEq/l (min. 114 – max 136) à l'inclusion.

Le critère principal de jugement de ces essais était la variation de l'ASC journalière moyenne de la natrémie entre les valeurs basales et le 4^{ème} Jour et entre les valeurs basales et le 30^{ème} jour. Le tolvaptan est supérieur au placebo (p <0,0001) pour ces deux périodes, dans les deux essais. Cet effet a été observé chez tous les patients quelque soit le degré de sévérité de leur hyponatrémie : patients gravement atteints (natrémie <130 mEq/l) ou légèrement atteints (natrémie : 130 à <135 mEq/l) et quelle que soit l'étiologie de la maladie (par ex., IC, cirrhose, SIADH / autre). Sept jours après l'arrêt du traitement, les taux de sodium ont diminué pour atteindre ceux des patients sous placebo.

Après 3 jours de traitement, l'analyse groupée des deux essais a montré une normalisation des natrémies chez cinq fois plus de patients sous tolvaptan que sous placebo (49 % contre 11 %). Cet effet s'est prolongé jusqu'au 30^{ème} jour chez 60 % des patients traités par tolvaptan contre 27 % des patients traités par placebo. Ces résultats ont été observés quelle que soit la pathologie sous-jacente. Les résultats de l'auto-évaluation de l'état de santé utilisant le questionnaire SF-12, ont montré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente des scores mentaux chez les patients traités par tolvaptan en comparaison au placebo.

Les données de sécurité et d'efficacité à long terme du tolvaptan ont été évaluées jusqu'à 106 semaines lors d'un essai clinique chez des patients (quelle que soit l'étiologie) qui sont arrivés au terme de l'un des deux essais pivot sur l'hyponatrémie. Au total, 111 patients ont reçu un traitement par tolvaptan lors d'un essai d'extension en ouvert indépendamment de leur randomisation précédente. Une amélioration des natrémies a été observée dès le premier jour d'administration et s'est maintenue lors des évaluations suivantes jusqu'à la 106^{ème} semaine. A l'arrêt du traitement, les natrémies ont diminué pour revenir approximativement aux valeurs basales, malgré la réintroduction d'une thérapeutique standard.

Données cliniques d'essais portant sur d'autres populations de patients

L'étude EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan [Efficacité de l'antagonisme de la vasopressine dans l'étude des résultats sur l'insuffisance cardiaque avec Tolvaptan]) est un essai clinique à long terme contrôlé en double aveugle chez des patients hospitalisés avec aggravation de l'IC et présentant des symptômes objectifs et subjectifs de surcharge volémique. Dans l'essai à long terme, 2 072 patients au total ont reçu 30 mg de tolvaptan en association avec une thérapeutique standard (TS) et 2 061, un placebo en association avec TS. Le principal objectif de l'étude était de comparer les effets du tolvaptan + TS et ceux du placebo + TS sur le délai de survenue avant décès toutes causes confondues et sur le délai de survenue du premier événement de type : décès d'origine cardiovasculaire (CV) ou hospitalisation pour IC. Le traitement par tolvaptan n'a pas eu d'effet favorable ou défavorable statistiquement significatif sur le critère survie globale ou sur le critère combiné de mortalité CV / hospitalisation pour IC. Il n'a apporté aucune preuve convaincante d'un bénéfice clinique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après administration orale, le tolvaptan est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues environ 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue du tolvaptan est d'environ 56 %. L'administration concomitante avec les aliments n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques. Après l'administration de doses orales uniques ≥ 300 mg, les concentrations plasmatiques maximales forment un plateau, probablement en raison d'une saturation de l'absorption. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 8 heures et les concentrations à l'état d'équilibre du tolvaptan ont été obtenues après la première dose. Le tolvaptan se lie de manière réversible (98 %) aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination

Le tolvaptan est majoritairement métabolisé par le foie. Moins de 1 % de la substance active intacte est excrétée sans changement dans les urines. Des études effectuées avec du tolvaptan radiomarqué ont montré que 40 % de la radioactivité était retrouvée dans les urines et 59 % dans les selles, où le tolvaptan inchangé représentait 32 % de la radioactivité. Le tolvaptan sous forme libre est peu présent dans le plasma (3 %).

Linéarité

Le tolvaptan présente une pharmacocinétique linéaire pour des doses comprises entre 15 et 60 mg.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

L'âge n'a pas d'influence significative sur la clairance du tolvaptan.

L'effet d'une fonction hépatique légèrement à modérément altérée (scores Child-Pugh classes A et B) sur la pharmacocinétique du tolvaptan a été évalué chez 87 patients atteints de pathologies hépatiques d'origines variées. Aucune modification cliniquement significative de la clairance n'a été observée pour les doses comprises entre 5 et 60 mg. Les informations disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (scores Child-Pugh classe C) sont extrêmement limitées.

Une analyse de la pharmacocinétique de population chez les patients souffrant d'œdème hépatique a montré que l'ASC du tolvaptan chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (scores Child-Pugh classe C) et légère à modérée (scores Child-Pugh classes A et B) était 3,1 et 2,3 fois plus élevée que chez les sujets sains.

Une analyse de la pharmacocinétique de population chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque a montré que les concentrations de tolvaptan chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [C_{cr}] de 50 à 80 ml/min) ou modérée (C_{cr} de 20 à 50 ml/min) n'étaient pas significativement différentes de celles des patients dont la fonction rénale était normale (C_{cr} de 80 à 150 ml/min). L'efficacité et la tolérance du tolvaptan chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 10 ml/min n'ont pas été évaluées et sont, par conséquent, inconnues.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou cancérogénèse ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme.

Un effet tératogène a été observé chez les lapins qui ont reçu 1 000 mg/kg/jour (15 fois l'exposition à la dose humaine recommandée sur la base de l'ASC). Aucun effet tératogène n'a été observé chez les lapins à 300 mg/kg/jour (environ 2,5 à 5,3 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée, sur la base de l'ASC).

Dans une étude péri- et post-natale chez les rats, une ossification retardée et un poids corporel réduit chez les jeunes rats ont été observés à la dose élevée de 1 000 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E 132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 x 1 comprimés en plaquette thermoformée en PVC/aluminium pour délivrance unitaire
30 x 1 comprimés en plaquette thermoformée en PVC/aluminium pour délivrance unitaire

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Gallions, Wexham Springs
Framewood Road
Wexham, SL3 6PJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/539/001-002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

03/08/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Samsca, 30 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 30 mg de tolvaptan.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient environ 74 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Bleu, rond, mince et convexe, avec les mentions « OTSUKA » et « 30 » en creux sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des patients adultes présentant une hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

4.2 Posologie et mode d'administration

En raison de la nécessité d'une phase d'augmentation des doses avec surveillance étroite de la natrémie et du bilan volémique (voir rubrique 4.4), le traitement par Samsca doit être instauré en milieu hospitalier.

Posologie

Le traitement par le tolvaptan doit être instauré à une dose de 15 mg une fois par jour. En fonction de la tolérance du patient, cette dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 60 mg par jour en une seule prise pour atteindre la concentration sérique en sodium recherchée. Pendant la période d'augmentation des doses, la natrémie et le bilan volémique des patients doivent être surveillés (voir rubrique 4.4). En cas d'amélioration insuffisante de la natrémie, d'autres options de traitement devront être envisagées à la place ou en plus du tolvaptan. Chez les patients pour lesquels l'augmentation de la concentration sérique en sodium est adéquate, une surveillance de la pathologie sous-jacente et de la natrémie devra être effectuée à intervalles réguliers afin d'évaluer si la poursuite du traitement par le tolvaptan est toujours nécessaire. Dans le contexte d'une hyponatrémie, la durée du traitement est déterminée par la pathologie sous-jacente et son traitement. Le traitement par le tolvaptan devrait durer jusqu'à ce que la pathologie sous-jacente soit convenablement traitée ou jusqu'à ce que l'hyponatrémie ne représente plus un problème clinique.

Insuffisants rénaux

Le tolvaptan est contre-indiqué chez les patients atteints d'anurie (voir rubrique 4.3).

Le tolvaptan n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Son efficacité et sa tolérance dans cette population ne sont pas bien établies.

D'après les données disponibles, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh classes A et B). Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Score de Child-Pugh classe C). Chez ces patients, il convient d'administrer le traitement avec prudence et de surveiller les électrolytes et le bilan volémique (voir rubrique 4.4).

Sujets âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du tolvaptan chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Samsca n'est pas recommandé chez ces patients.

Mode d'administration

Voie orale.

L'administration doit avoir lieu de préférence le matin, pendant ou en dehors du repas. Les comprimés doivent être avalés sans les croquer, avec un verre d'eau. Samsca ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Anurie
- Déplétion volémique
- Hyponatrémie avec hypovolémie
- Hypernatrémie
- Patients qui ne ressentent pas la soif
- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Nécessité urgente d'augmenter la natrémie de façon importante

Le tolvaptan n'a pas été étudié dans les cas nécessitant une augmentation urgente et importante de la natrémie. Un autre traitement devra être envisagé pour ces patients.

Accès à l'eau

Le tolvaptan peut provoquer des effets indésirables liés à la perte d'eau tels que la soif, une sécheresse buccale et une déshydratation (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les patients doivent avoir accès à de l'eau et pouvoir en boire en quantité suffisante. Pour le traitement des patients limitant leur apport liquidien, des précautions supplémentaires sont nécessaires afin d'éviter la survenue d'une déshydratation trop importante.

Déshydratation

Le bilan volémique doit être surveillé chez les patients prenant du tolvaptan car le traitement par tolvaptan peut provoquer une déshydratation sévère qui constitue un facteur de risque d'insuffisance rénale. En cas de déshydratation manifeste, il convient de prendre les mesures requises qui peuvent nécessiter l'interruption du traitement par tolvaptan ou une réduction de la posologie ainsi qu'une augmentation de l'apport hydrique.

Obstruction des voies urinaires

La diurèse doit être assurée. Les patients souffrant d'une obstruction partielle des voies urinaires, par exemple les patients souffrant d'une hypertrophie de la prostate ou de troubles mictionnels (diminution de la miction) ont un risque plus important de développer des rétentions urinaires aiguës.

Equilibre hydro-électrolytique

L'équilibre hydro-électrolytique doit être surveillé chez tous les patients, en particulier chez les patients atteints d'insuffisances rénale ou hépatique. L'administration de tolvaptan peut provoquer une augmentation trop rapide de la natrémie (≥ 12 mmol/l par 24 heures, voir ci-dessous). Chez tous les patients, la surveillance de la natrémie doit donc démarrer au plus tard dans les 4 à 6 heures après l'instauration du traitement. Pendant les deux premiers jours et jusqu'à ce que la dose de tolvaptan soit stabilisée, la natrémie et le bilan volémique doivent être surveillés au moins toutes les 6 heures.

Correction trop rapide de la natrémie

Les patients présentant des natrémies initiales très basses peuvent être exposés à un risque plus important de correction trop rapide de la natrémie.

Une correction trop rapide de l'hyponatrémie (augmentation ≥ 12 mmol/l/24 heures) peut provoquer une démyélinisation osmotique, responsable de dysarthrie, mutisme, dysphagie, léthargie, modifications de l'humeur, quadriparésie spastique, convulsions, coma ou décès.

Une surveillance étroite de la natrémie et du bilan volémique des patients sera donc effectuée après l'instauration du traitement (voir ci-dessus).

Afin de minimiser le risque de correction trop rapide de l'hyponatrémie, l'augmentation de la natrémie doit être inférieure à 10-12 mmol/l/24 heures et inférieure à 18 mmol/l/48 heures.

Des limites de précaution plus importantes sont donc nécessaires pendant la phase de traitement précoce.

Si la correction du niveau de sodium dépasse 6 mmol/l au cours des 6 premières heures d'administration ou 8 mmol/l au cours des 6-12 premières heures, la correction de la natrémie peut s'avérer être trop rapide. Chez ces patients, il est nécessaire de surveiller plus fréquemment la natrémie et l'administration d'une solution hypotonique est recommandée. En cas d'augmentation de la natrémie ≥ 12 mmol/l en 24 heures ou ≥ 18 mmol/l en 48 heures, le traitement par tolvaptan doit être interrompu ou arrêté et une solution hypotonique doit ensuite être administrée.

Chez les patients exposés à un risque important de survenue de syndromes démyélinisants, par exemple ceux présentant une hypoxie, un alcoolisme ou une malnutrition, le niveau approprié de correction du sodium peut être inférieur à celui des patients ne présentant pas ces facteurs de risque. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Les patients ayant reçu un autre traitement de l'hyponatrémie ou des médicaments qui augmentent la natrémie (voir rubrique 4.5) avant l'instauration d'un traitement par Samsca doivent être traités avec une grande prudence. En raison d'effets additifs potentiels, ces patients peuvent être exposés à un risque plus important de correction rapide de la natrémie pendant les deux premiers jours du traitement.

L'administration concomitante de Samsca et d'autres traitements de l'hyponatrémie et de médicaments qui augmentent la natrémie n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Diabète

Les patients diabétiques ayant une glycémie élevée (par ex., supérieure à 300 mg/dl) peuvent présenter une pseudo-hyponatrémie. Cet état pathologique doit être exclu avant et pendant tout traitement par le tolvaptan.

Le tolvaptan peut provoquer une hyperglycémie (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les patients diabétiques sous tolvaptan seront traités avec prudence. Cette prudence s'applique particulièrement aux patients atteints d'un diabète de type II mal équilibré.

Hépatotoxicité

Des lésions hépatiques induites par le médicament ont été observées dans le cadre d'essais cliniques étudiant une éventuelle différente indication (polykystose rénale de transmission autosomique dominante) avec administration à long terme du tolvaptan à des doses plus élevées que pour l'indication homologuée (voir rubrique 4.8).

Au cours de ces essais cliniques, des élévations cliniquement significatives des taux d'alanine aminotransférase sérique (ALT) (supérieures à 3 x la limite supérieure de la normale) ainsi que des élévations cliniquement significatives des taux de bilirubine sérique totale (supérieures à 2 x la limite

supérieure de la normale) ont été observées chez 3 patients traités par tolvaptan. En outre, une incidence accrue d'élévations importantes des taux d'ALT a été observée chez des patients traités par le tolvaptan [4,4 % (42/958)] comparé à ceux recevant le placebo [1,0 % (5/484)]. Une élévation (>3xULN) des taux d'alanine amino-transférase sérique (ALT) a été observée chez 3,1 % (30/958) des patients sous tolvaptan et chez 0,8 % (4/484) des patients sous placebo. La majorité des altérations des enzymes hépatiques ont été observées au cours des 18 premiers mois du traitement. Les élévations sont graduellement revenues à la normale après l'arrêt du tolvaptan. Ces résultats indiquent que le tolvaptan peut potentiellement causer des lésions hépatiques irréversibles pouvant être mortelles.

Il convient de réaliser rapidement des épreuves fonctionnelles hépatiques chez les patients sous tolvaptan rapportant des symptômes qui pourraient indiquer la présence de lésions hépatiques, y compris fatigue, anorexie, gêne abdominale supérieure droite, urines foncées ou jaunisse. En cas de suspicion de lésion hépatique, le tolvaptan doit être immédiatement arrêté, le traitement approprié doit être instauré, et des examens doivent être réalisés pour déterminer la cause probable. Le tolvaptan ne doit pas être réinstauré avant d'avoir définitivement établi que la cause des lésions hépatiques observées n'est pas liée au traitement par tolvaptan.

Anaphylaxie

Depuis sa commercialisation, de rares cas d'anaphylaxie (notamment choc anaphylactique et éruption cutanée généralisée) ont été signalés après l'administration de Samsca. Il convient d'assurer un suivi étroit des patients pendant le traitement. En cas de réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves, arrêter immédiatement l'administration de Samsca et instaurer un traitement approprié.

Intolérance au lactose et au galactose

Samsca contient du lactose comme excipient. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de tolvaptan se traduisant par une augmentation jusqu'à 5,4 fois de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC). Les inhibiteurs du CYP3A4 (par ex., kétoconazole, antibiotiques macrolides, diltiazem) ne seront administrés en association avec le tolvaptan qu'avec prudence (voir rubrique 4.4).

La prise concomitante de jus de pamplemousse et de tolvaptan a entraîné une augmentation de l'exposition au tolvaptan 1,8 fois supérieure. Les patients sous tolvaptan doivent éviter de boire du jus de pamplemousse.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration d'inducteurs du CYP3A4 a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques en tolvaptan jusqu'à 87 % (ASC). Il convient de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par ex., rifampicine, barbituriques) et de tolvaptan.

Substrats du CYP3A4

Chez le sujet sain, le tolvaptan, un substrat du CYP3A4, n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques d'autres substrats du CYP3A4 (par ex., warfarine ou amiodarone). Par ailleurs le tolvaptan a augmenté la concentration plasmatique de la lovastatine de 1,3 à 1,5 fois. Bien que cette augmentation soit sans conséquence clinique, elle suggère que le tolvaptan pourrait augmenter l'exposition à des substrats du CYP3A4.

Diurétiques

Malgré l'absence apparente d'un effet synergique ou additif d'une utilisation concomitante de tolvaptan avec les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques, chaque classe d'agent thérapeutique peut provoquer une déshydratation sévère qui constitue un facteur de risque d'insuffisance rénale. En cas de déshydratation manifeste, il convient de prendre les mesures requises qui peuvent nécessiter l'interruption du traitement par tolvaptan et/ou par les diurétiques ou une réduction de la posologie ainsi qu'une augmentation de l'apport hydrique. Les autres causes potentielles d'une insuffisance rénale ou d'une déshydratation doivent être évaluées et examinées.

Digoxine

Les concentrations de digoxine à l'état d'équilibre sont augmentées (augmentation de 1,3 fois de la concentration plasmatique maximale observée [C_{max}] et de 1,2 fois de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps sur l'intervalle d'administration des doses [ASC]) après l'administration concomitante de plusieurs doses quotidiennes de 60 mg de tolvaptan. Une potentialisation de l'effet de la digoxine doit donc être recherchée chez les patients sous digoxine et tolvaptan.

Warfarine

Il n'existe aucune donnée laissant envisager des interactions cliniquement significatives avec la warfarine.

Administration concomitante avec d'autres traitements de l'hyponatrémie et des médicaments qui augmentent la natrémie

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant l'utilisation concomitante de Samsca et d'autres traitements de l'hyponatrémie (tels qu'une solution hypertonique, des préparations orales de sodium) et des médicaments qui augmentent la natrémie.

Les médicaments ayant une teneur élevée en sodium, tels que les préparations analgésiques effervescentes et certains traitements de la dyspepsie contenant du sodium, peuvent également augmenter la natrémie. L'utilisation concomitante de Samsca et d'autres traitements de l'hyponatrémie ou d'autres médicaments qui augmentent la natrémie peut entraîner un risque plus important de correction rapide de la natrémie (voir rubrique 4.4) et n'est donc pas recommandée.

Administration concomitante avec des analogues de la vasopressine

En plus de l'augmentation de l'élimination de l'eau, le tolvaptan peut bloquer les récepteurs vasculaires de la vasopressine V2 qui participent à la libération des facteurs de coagulation (facteur de von Willebrand par exemple) à partir des cellules endothéliales. Ainsi, en cas d'administration concomitante avec le tolvaptan, l'effet des analogues de la vasopressine comme la desmopressine peut être diminué chez les patients traités par ces analogues pour empêcher ou contrôler des hémorragies.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du tolvaptan chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'Homme n'est pas connu.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures de contraception adéquates pendant le traitement par tolvaptan. Samsca ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Il n'existe pas d'information sur le passage du tolvaptan dans le lait maternel humain. Les études chez le rat ont montré une excrétion du tolvaptan dans le lait maternel.

Le risque potentiel pour l'Homme n'est pas connu. Samsca est contre-indiqué en cas d'allaitement (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des vertiges, une asthénie ou des syncopes peuvent survenir occasionnellement lors du traitement.

4.8 Effets indésirables

Le profil d'effets indésirables du tolvaptan a été établi à partir d'une base de données d'essais cliniques menés chez 3 294 patients traités par tolvaptan. Ce profil est conforme à la pharmacologie de la substance active. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et prévisibles au plan pharmacodynamique sont la soif, la sécheresse buccale et la pollakiurie, qui surviennent chez environ 18 %, 9 % et 6 % des patients, respectivement.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, éruption cutanée généralisée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent : polydipsie, déshydratation, hyperkaliémie, hyperglycémie, baisse de l'appétit
Affections du système nerveux	Peu fréquent : dysgueusie
Affections vasculaires	Fréquent : hypotension orthostatique
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : nausées Fréquent : constipation, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : ecchymose, prurit
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : pollakiurie, polyurie Peu fréquent : insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : soif Fréquent : asthénie, pyrexie
Investigations	Fréquent : augmentation de la créatininémie
Actes médicaux et chirurgicaux	Fréquent : correction rapide de l'hyponatrémie, entraînant parfois des symptômes neurologiques

Dans les essais cliniques étudiant d'autres indications, les effets indésirables suivants ont été observés :

Fréquent : élévation des taux d'alanine amino-transférase (voir rubrique 4.4), élévation des taux d'aspartate aminotransférase (voir rubrique 4.4), hypernatrémie, hypoglycémie, hyperuricémie, syncope, état vertigineux, céphalées, malaises, diarrhée, hématurie.

Peu fréquent : élévation des taux de bilirubine (voir rubrique 4.4), éruption prurigineuse.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des doses uniques allant jusqu'à 480 mg et des doses répétées allant jusqu'à 300 mg par jour pendant 5 jours ont été bien tolérées lors d'essais cliniques chez des volontaires sains.

La dose létale médiane (DL₅₀) orale de tolvaptan chez le rat et le chien est >2 000 mg/kg. Aucune mortalité n'a été observée chez le rat et le chien après l'administration de doses orales uniques de 2 000 mg/kg (dose maximale possible). Une dose orale unique de 2 000 mg/kg a été mortelle pour la souris. Les symptômes de toxicité incluaient une diminution de l'activité locomotrice, une démarche titubante, des tremblements et une hypothermie.

Une clairance de l'eau libre importante et prolongée est attendue. Un apport adéquat en liquide doit être maintenu.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de la vasopressine, Code ATC : C03XA01

Le tolvaptan est un antagoniste sélectif des récepteurs V₂ de la vasopressine ayant une affinité pour ce récepteur supérieure à celle de l'arginine vasopressine naturelle. L'administration par voie orale de doses comprises entre 15 et 60 mg de tolvaptan entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire se traduisant par une augmentation de la clairance de l'eau libre, une réduction de l'osmolalité urinaire et une augmentation de la natrémie. L'excrétion urinaire du sodium et du potassium n'est pas significativement modifiée. Les métabolites du tolvaptan ne semblent pas avoir d'activité pharmacologique notable aux concentrations observées en clinique.

L'administration orale de doses comprises entre 15 et 120 mg de tolvaptan a entraîné une augmentation significative du débit urinaire dans les 2 heures qui suivent. L'augmentation du volume des urines de 24 heures était dose-dépendant. Après administration de doses orales uniques de 15 à 60 mg, le débit urinaire est revenu aux valeurs initiales au bout de 24 heures. En moyenne, environ 7 litres ont été excrétés entre 0 et 12 heures, quelle que soit la dose. Des doses sensiblement plus élevées de tolvaptan entraînent des réponses plus durables, sans pour autant influencer sur l'ampleur de l'excrétion, les concentrations efficaces de tolvaptan étant maintenues plus longtemps.

Hyponatrémie

Lors de deux études cliniques pivotales réalisées en double aveugle contrôlées versus placebo, un total de 424 patients atteints d'hyponatrémie avec euvolémie ou hypervolémie (natrémie <135 mEq/l) d'étiologie diverse (insuffisance cardiaque [IC], cirrhose, SIADH et autres) ont été traités pendant 30 jours par tolvaptan (n = 216) ou par placebo (n = 208) à une dose initiale de 15 mg/jour. La dose pouvait être augmentée à 30 puis à 60 mg/jour si nécessaire, en fonction de la réponse au traitement, en suivant un schéma posologique d'augmentation sur 3 jours. La natrémie moyenne était de 129 mEq/l (min. 114 – max 136) à l'inclusion.

Le critère principal de jugement de ces essais était la variation de l'ASC journalière moyenne de la natrémie entre les valeurs basales et le 4^{ème} Jour et entre les valeurs basales et le 30^{ème} jour. Le tolvaptan est supérieur au placebo (p <0,0001) pour ces deux périodes, dans les deux essais. Cet effet a été observé chez tous les patients quelque soit le degré de sévérité de leur hyponatrémie : patients gravement atteints (natrémie <130 mEq/l) ou légèrement atteints (natrémie : 130 à <135 mEq/l) et quelle que soit l'étiologie de la maladie (par ex., IC, cirrhose, SIADH / autre). Sept jours après l'arrêt du traitement, les taux de sodium ont diminué pour atteindre ceux des patients sous placebo.

Après 3 jours de traitement, l'analyse groupée des deux essais a montré une normalisation des natrémies chez cinq fois plus de patients sous tolvaptan que sous placebo (49 % contre 11 %). Cet effet s'est prolongé jusqu'au 30^{ème} jour chez 60 % des patients traités par tolvaptan contre 27 % des patients traités par placebo. Ces résultats ont été observés quelle que soit la pathologie sous-jacente. Les résultats de l'auto-évaluation de l'état de santé utilisant le questionnaire SF-12, ont montré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente des scores mentaux chez les patients traités par tolvaptan en comparaison au placebo.

Les données de sécurité et d'efficacité à long terme du tolvaptan ont été évaluées jusqu'à 106 semaines lors d'un essai clinique chez des patients (quelle que soit l'étiologie) qui sont arrivés au terme de l'un des deux essais pivot sur l'hyponatrémie. Au total, 111 patients ont reçu un traitement par tolvaptan lors d'un essai d'extension en ouvert indépendamment de leur randomisation précédente. Une amélioration des natrémies a été observée dès le premier jour d'administration et s'est maintenue lors des évaluations suivantes jusqu'à la 106^{ème} semaine. A l'arrêt du traitement, les natrémies ont diminué pour revenir approximativement aux valeurs basales, malgré la réintroduction d'une thérapeutique standard.

Données cliniques d'essais portant sur d'autres populations de patients

L'étude EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan [Efficacité de l'antagonisme de la vasopressine dans l'étude des résultats sur l'insuffisance cardiaque avec Tolvaptan]) est un essai clinique à long terme contrôlé en double aveugle chez des patients hospitalisés avec aggravation de l'IC et présentant des symptômes objectifs et subjectifs de surcharge volémique. Dans l'essai à long terme, 2 072 patients au total ont reçu 30 mg de tolvaptan en association avec une thérapeutique standard (TS) et 2 061, un placebo en association avec TS. Le principal objectif de l'étude était de comparer les effets du tolvaptan + TS et ceux du placebo + TS sur le délai de survenue avant décès toutes causes confondues et sur le délai de survenue du premier événement de type : décès d'origine cardiovasculaire (CV) ou hospitalisation pour IC. Le traitement par tolvaptan n'a pas eu d'effet favorable ou défavorable statistiquement significatif sur le critère survie globale ou sur le critère combiné de mortalité CV / hospitalisation pour IC. Il n'a apporté aucune preuve convaincante d'un bénéfice clinique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après administration orale, le tolvaptan est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues environ 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue du tolvaptan est d'environ 56 %. L'administration concomitante avec les aliments n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques. Après l'administration de doses orales uniques ≥ 300 mg, les concentrations plasmatiques maximales forment un plateau, probablement en raison d'une saturation de l'absorption. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 8 heures et les concentrations à l'état d'équilibre du tolvaptan ont été obtenues après la première dose. Le tolvaptan se lie de manière réversible (98 %) aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination

Le tolvaptan est majoritairement métabolisé par le foie. Moins de 1 % de la substance active intacte est excrétée sans changement dans les urines. Des études effectuées avec du tolvaptan radiomarqué ont montré que 40 % de la radioactivité était retrouvée dans les urines et 59 % dans les selles, où le tolvaptan inchangé représentait 32 % de la radioactivité. Le tolvaptan sous forme libre est peu présent dans le plasma (3 %).

Linéarité

Le tolvaptan présente une pharmacocinétique linéaire pour des doses comprises entre 15 et 60 mg.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

L'âge n'a pas d'influence significative sur la clairance du tolvaptan.

L'effet d'une fonction hépatique légèrement à modérément altérée (scores Child-Pugh classes A et B) sur la pharmacocinétique du tolvaptan a été évalué chez 87 patients atteints de pathologies hépatiques d'origines variées. Aucune modification cliniquement significative de la clairance n'a été observée pour les doses comprises entre 5 et 60 mg. Les informations disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (scores Child-Pugh classe C) sont extrêmement limitées.

Une analyse de la pharmacocinétique de population chez les patients souffrant d'œdème hépatique a montré que l'ASC du tolvaptan chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (scores Child-Pugh classe C) et légère à modérée (scores Child-Pugh classes A et B) était 3,1 et 2,3 fois plus élevée que chez les sujets sains.

Une analyse de la pharmacocinétique de population chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque a montré que les concentrations de tolvaptan chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [C_{cr}] de 50 à 80 ml/min) ou modérée (C_{cr} de 20 à 50 ml/min) n'étaient pas significativement différentes de celles des patients dont la fonction rénale était normale (C_{cr} de 80 à 150 ml/min). L'efficacité et la tolérance du tolvaptan chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 10 ml/min n'ont pas été évaluées et sont, par conséquent, inconnues.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou cancérogénèse ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme.

Un effet tératogène a été observé chez les lapins qui ont reçu 1 000 mg/kg/jour (15 fois l'exposition à la dose humaine recommandée sur la base de l'ASC). Aucun effet tératogène n'a été observé chez les lapins à 300 mg/kg/jour (environ 2,5 à 5,3 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée, sur la base de l'ASC).

Dans une étude péri- et post-natale chez les rats, une ossification retardée et un poids corporel réduit chez les jeunes rats ont été observés à la dose élevée de 1 000 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E 132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 x 1 comprimés en plaquette thermoformée en PVC/aluminium pour délivrance unitaire
30 x 1 comprimés en plaquette thermoformée en PVC/aluminium pour délivrance unitaire

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Gallions, Wexham Springs
Framewood Road
Wexham, SL3 6PJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/539/003-004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

03/08/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Samsca 15 mg comprimés
Tolvaptan

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 15 mg de tolvaptan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés
30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs
Framewood Road
Wexham, SL3 6PJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/539/001 10 comprimés
EU/1/09/539/002 30 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Samsca 15 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Samsca 15 mg comprimés
Tolvaptan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Samsca 30 mg comprimés
Tolvaptan

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 30 mg de tolvaptan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés
30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs
Framewood Road
Wexham, SL3 6PJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/539/003 10 comprimés
EU/1/09/539/004 30 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Samsca 30 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Samsca 30 mg comprimés
Tolvaptan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Samsca 15 mg comprimés
Samsca 30 mg comprimés
Tolvaptan

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Samsca et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Samsca
3. Comment prendre Samsca
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Samsca
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Samsca et dans quel cas est-il utilisé ?

Samsca, qui contient la substance active nommée tolvaptan, appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes de la vasopressine. Ces médicaments empêchent la vasopressine d'agir sur la rétention d'eau. En augmentant la production d'urine, cette action conduit à une réduction de la quantité d'eau présente dans l'organisme ce qui a pour conséquence d'augmenter le taux de sodium dans le sang.

Samsca vous a été prescrit car vous avez une maladie appelée « syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique » (SIADH). Cette maladie est à l'origine de la production inappropriée d'une hormone, la vasopressine, qui fait baisser les niveaux de sodium dans votre sang de manière trop importante (hyponatrémie). Ceci peut entraîner des problèmes de concentration et de mémoire, ou encore d'équilibre.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Samsca ?

Ne prenez jamais Samsca

- si vous êtes allergique (hypersensible) au tolvaptan ou à l'un des autres composants contenus dans Samsca (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vos reins ne fonctionnent pas (pas de production d'urine),
- si vous avez une maladie qui augmente la quantité de sel dans votre sang (« hypernatrémie »),
- si vous avez une maladie qui entraîne un très faible volume de sang,
- si vous ne ressentez pas la soif,
- si vous êtes enceinte,
- si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Samsca :

- si vous ne pouvez pas boire suffisamment d'eau, ou si vous limitez votre apport en liquide
- si vous avez des difficultés à uriner ou une augmentation de volume de la prostate,
- si vous avez une maladie du foie,
- si vous êtes diabétique.

Consommation suffisante d'eau

Samsca entraîne une perte d'eau car il augmente la production d'urine. Cette perte d'eau peut se traduire par des effets indésirables tels qu'une bouche sèche et la soif ou même des effets indésirables plus sévères comme des problèmes rénaux (voir rubrique 4). Par conséquent, il est essentiel que vous ayez accès à de l'eau et que vous soyez capable de boire des quantités suffisantes d'eau lorsque vous avez soif.

Enfants et adolescents

Samsca n'est pas adapté aux enfants et aux adolescents (moins de 18 ans).

Autres médicaments et Samsca

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Les produits contenant du kétoconazole (contre les infections dues à un champignon microscopique), des macrolides (antibiotiques) ou du diltiazem (traitement de l'hypertension artérielle et des douleurs thoraciques) peuvent augmenter les effets de Samsca. Samsca peut augmenter les effets de la digoxine (utilisée pour traiter les irrégularités des battements cardiaques et l'insuffisance cardiaque). Les barbituriques (utilisés pour traiter l'épilepsie/les crises convulsives et certains troubles du sommeil) ou la rifampicine (contre la tuberculose) peuvent réduire les effets de Samsca.

Les médicaments qui augmentent la quantité de sel dans votre sang ou qui contiennent des quantités importantes de sel peuvent augmenter les effets de Samsca. Les médicaments qui augmentent également votre production d'urine (diurétiques) peuvent encore augmenter le risque de survenue d'effets indésirables liés à la perte d'eau (voir « Consommation suffisante d'eau » ci-dessus). Par conséquent, veuillez indiquer à votre médecin tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance.

Samsca peut diminuer l'effet de la desmopressine (utilisée pour augmenter les facteurs de coagulation du sang).

Vous pourrez peut-être malgré tout prendre ces médicaments et Samsca en même temps. Votre médecin décidera du traitement qui vous convient.

Samsca avec des aliments et boissons

- Les comprimés de Samsca peuvent être pris pendant ou en dehors des repas
- Evitez de boire du jus de pamplemousse quand vous prenez Samsca.

Grossesse et allaitement

Les femmes enceintes **ne doivent pas** prendre ce médicament.

Avant de prendre Samsca, informez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous envisagez une grossesse.

Les femmes qui allaitent ne **doivent pas** prendre ce médicament. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Samsca peut entraîner des étourdissements, une sensation de faiblesse, ou des évanouissements pendant une courte période.

Samsca contient du lactose.

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Samsca ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- Le traitement par Samsca doit être instauré à l'hôpital
- Pour le traitement de faibles niveaux de sodium (hyponatrémie), la dose peut être comprise entre 15 mg et 60 mg une fois par jour. Votre médecin débutera le traitement avec une dose de 15 mg et pourra ensuite l'augmenter jusqu'à un maximum de 60 mg afin d'obtenir la concentration souhaitée de sodium dans le sang. Pour surveiller les effets de Samsca, votre médecin effectuera des examens sanguins réguliers.
- Avalez le comprimé avec un verre d'eau, sans le mâcher.
- Prenez les comprimés une fois par jour, de préférence le matin, au cours ou en dehors des repas.

Si vous avez pris plus de Samsca que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que la dose prescrite, **buvez beaucoup d'eau et contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital le plus proche**. N'oubliez pas d'apporter avec vous l'emballage du médicament pour permettre aux médecins de l'identifier précisément.

Si vous oubliez de prendre Samsca

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez la dose manquante dès que vous vous en rendez compte, le jour même. Si vous n'avez pas pris le comprimé un jour, prenez la dose normale le jour suivant. **NE PRENEZ PAS** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Samsca

Si vous arrêtez de prendre Samsca, vos concentrations en sodium sont susceptibles de redevenir trop faibles. Par conséquent, n'arrêtez de prendre Samsca que si vous remarquez des effets indésirables nécessitant un avis médical urgent (voir rubrique 4) ou si votre médecin vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Ces effets indésirables peuvent survenir à diverses fréquences, définies comme suit :

- Très fréquent : peut toucher plus d'une personne sur 10
- Fréquent : peut toucher de 1 à 10 personnes sur 10
- Peu fréquent : peut toucher de 1 à 10 personnes sur 100
- Rare : peut toucher de 1 à 10 personnes sur 1 000
- Très rare : peut toucher moins d'une personne sur 10 000
- Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, vous pouvez avoir besoin de soins médicaux d'urgence. Arrêtez de prendre Samsca et contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche si vous :

- avez des difficultés à uriner,
- avez un gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, des démangeaisons, une éruption cutanée généralisée, ou encore un sifflement ou essoufflement grave (symptômes d'une réaction allergique).

Les effets indésirables signalés lors des études cliniques sur Samsca sont :

Très fréquent

- élévation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang
- soif
- nausées

Fréquent

- bouche sèche
- consommation excessive d'eau
- besoin accru d'uriner ou d'uriner plus souvent
- déshydratation
- fatigue, faiblesse généralisée
- diminution de l'appétit
- constipation
- vertiges
- baisse de la tension artérielle lors du passage à la position debout
- évanouissement
- saignements par plaques sur la peau
- démangeaisons
- fièvre
- niveaux élevés de sodium, de potassium, de créatinine, d'acide urique et de sucre dans le sang
- augmentation rapide du niveau de sodium
- baisse du taux de sucre dans le sang
- maux de tête
- sensation généralisée de mal-être
- diarrhée
- présence de sang dans les urines

Peu fréquent

- élévation des taux de bilirubine dans le sang
- problèmes rénaux
- modification du goût
- éruption cutanée avec démangeaisons

Fréquence indéterminée

D'autres effets indésirables se sont produits chez un très petit nombre de personnes, mais leur fréquence exacte est indéterminée.

- réactions allergiques (voir ci-dessus)

Consultez votre médecin en cas de survenue de symptômes de fatigue, perte d'appétit, gêne abdominale dans la partie supérieure droite, urines foncées ou jaunice (jaunissement de la peau ou des yeux).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Samsca

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Samsca

La substance active est le tolvaptan.

Chaque comprimé de Samsca 15 mg contient 15 mg de tolvaptan.

Chaque comprimé de Samsca 30 mg contient 30 mg de tolvaptan.

Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, le stéarate de magnésium, la laque d'aluminium carmin d'indigo (E 132).

Qu'est-ce que Samsca et contenu de l'emballage extérieur

Samsca 15 mg est un comprimé bleu triangulaire et bombé, avec les mentions « OTSUKA » et « 15 » sur une face.

Samsca 30 mg est un comprimé bleu rond et bombé, avec les mentions « OTSUKA » et « 30 » sur une face.

Votre médicament est fourni en plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité de 10 x 1 comprimés. Une boîte de 10 comprimés de Samsca contient une plaquette thermoformée de 10 comprimés et une boîte de 30 comprimés de Samsca contient 3 plaquettes thermoformées de 10 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Gallions, Wexham Springs
Framewood Road
Wexham, SL3 6PJ
Royaume-Uni

Fabricant

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tél/Tel: +44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Тел: +44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Τηλ: +44 (0)203 747 5000

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel/ Tél: +44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5300

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Thλ: +44 (0)203 747 5000

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Portugal

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel/ Puh: +46854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5300

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament: <http://www.ema.europa.eu>.