

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Samsca, 7,5 mg comprimés
Samsca, 15 mg comprimés
Samsca, 30 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Samsca, 7,5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 7,5 mg de tolvaptan.

Excipient à effet notoire

51 mg de lactose (sous forme de monohydrate) par comprimé

Samsca, 15 mg comprimés

Chaque comprimé contient 15 mg de tolvaptan.

Excipient à effet notoire

35 mg de lactose (sous forme de monohydrate) par comprimé

Samsca, 30 mg comprimés

Chaque comprimé contient 30 mg de tolvaptan.

Excipient à effet notoire

70 mg de lactose (sous forme de monohydrate) par comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Samsca, 7,5 mg comprimés

Comprimés bleu, de forme rectangulaire, mince et convexe, de dimensions 7,7 × 4,35 × 2,5 mm avec les mentions « OTSUKA » et « 7.5 » en creux sur une face.

Samsca, 15 mg comprimés

Comprimés bleu, de forme triangulaire, mince et convexe, de dimensions 6,58 × 6,2 × 2,7 mm, avec les mentions « OTSUKA » et « 15 » en creux sur une face.

Samsca, 30 mg comprimés

Comprimés bleu, rond, mince et convexe, de dimensions Ø8 × 3.0 mm avec les mentions « OTSUKA » et « 30 » en creux sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Samsca est indiqué chez l'adulte pour le traitement de l'hyponatrémie secondaire au 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

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.

Pour les patients présentant un risque de correction trop rapide de la natrémie, par exemple les patients atteints de maladies oncologiques, les patients dont la concentration plasmatique de sodium à l'origine est très faible, les patients prenant des diurétiques ou une supplémentation en sodium, la dose de 7,5 mg doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

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. L'utilisation du tolvaptan en association avec d'autres options de traitement peut augmenter le risque de correction trop rapide de la natrémie (voir rubriques 4.4 et 4.5). 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. Samsca ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Insuffisance rénale

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 sécurité d'emploi 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.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh classe C). Chez ces patients, le traitement doit être administré avec prudence et les électrolytes et le bilan volémique surveillés (voir rubrique 4.4). 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).

Patients 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.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active 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 doit 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 pendant le traitement initial ou chez les autres patients présentant des natrémies initiales très basses (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 tolvaptan 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 $3 \times$ la limite supérieure de la normale) ainsi que des élévations cliniquement significatives des taux de bilirubine sérique totale (supérieures à $2 \times$ 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 ($> 3 \times$ ULN) des taux d'aspartate aminotransférase 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.

Dans une étude de sécurité post-autorisation sur le tolvaptan dans l'hyponatrémie secondaire au SIADH, plusieurs cas de troubles hépatiques et des transaminases élevées ont été observés (voir rubrique 4.8).

Des explorations de la fonction hépatique doivent être rapidement réalisées 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. Les patients doivent être étroitement surveillés 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

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 de chlorure de sodium, 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 pendant le traitement initial ou chez les autres patients présentant des natrémies initiales très basses où la correction rapide peut représenter un risque de démyélinisation osmotique (voir rubrique 4.4).

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_t]) 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.

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, ou il existe des données limitées, sur l'utilisation du tolvaptan chez la femme enceinte. Les 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. Samsca est contre-indiqué durant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures de contraception efficaces pendant le traitement par tolvaptan.

Allaitement

Il n'existe pas d'information sur le passage du tolvaptan dans le lait maternel humain. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du tolvaptan dans le lait maternel (pour plus de détails, voir rubrique 5.3).

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

Fertilité

Les études chez l'animal ont mis en évidence des effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

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

Samsca n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite 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

Résumé du profil de sécurité

Le profil d'effets indésirables du tolvaptan dans le SIADH 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 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.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les fréquences des effets indésirables des études cliniques sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) 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.

La fréquence des effets indésirables rapportés pendant une utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée puisqu'ils sont dérivés de notifications spontanées. En conséquence, la fréquence de ces effets indésirables est qualifiée d'« indéterminée ».

Classe de systèmes d'organes	Fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique, Éruption cutanée généralisée
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Polydipsie, Déshydratation, Hyperkaliémie, Hyperglycémie, Hypoglycémie ¹ , Hypernatrémie ¹ , Hyperuricémie ¹ , Appétit diminué		
Affections du système nerveux		Syncope ¹ , Céphalée ¹ ,	Dysgueusie	

Classe de systèmes d'organes	Fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
		Sensation vertigineuse ¹		
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Constipation, Diarrhée ¹ , Bouche sèche		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Ecchymose, Prurit	Rash prurigineux ¹	
Affections du rein et des voies urinaires		Pollakiurie, Polyurie	Insuffisance rénale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Soif	Asthénie, Pyrexie, Malaise ¹		
Affections hépatobiliaires				Troubles hépatiques*
Investigations		Présence de sang dans l'urine ¹ , Alanine aminotransférase augmentée (voir rubrique 4.4) ¹ , Aspartate aminotransférase augmentée (voir rubrique 4.4) ¹ , Créatinine sanguine augmentée	Bilirubine augmentée (voir rubrique 4.4) ¹	Transaminases élevées*
Actes médicaux et chirurgicaux	Correction rapide de l'hyponatrémie, entraînant parfois des symptômes neurologiques			

¹ observé dans les essais cliniques étudiant d'autres indications

* de l'étude de sécurité post-autorisation dans l'hyponatrémie secondaire au SIADH

Description des effets indésirables sélectionnés

Correction rapide de l'hyponatrémie

Dans une étude de sécurité post-autorisation sur le tolvaptan dans l'hyponatrémie secondaire au SIADH, incluant une forte proportion de patients atteints de tumeurs (en particulier un cancer à petites cellules du poumon), les patients ayant des concentrations sériques de sodium de base très faibles, ainsi que les patients faisant un usage concomitant de diurétiques et/ou de solution de chlorure

de sodium, l'incidence de la correction rapide de l'hyponatrémie s'est avérée être plus élevée que dans les essais cliniques.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

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. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'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 : augmentation de la natrémie, polyurie, soif et déshydratation/hypovolémie (clairance d'eau libre abondante et prolongée).

En cas de suspicion d'un surdosage de tolvaptan, une évaluation des signes vitaux, un ionogramme, un ECG et un contrôle de la volémie sont recommandés. Un apport en eau et/ou en électrolytes approprié pour compenser les pertes doit être poursuivi jusqu'à diminution de l'aquarese. La dialyse peut s'avérer inefficace pour éliminer tolvaptan en raison de sa forte affinité pour les protéines plasmatiques humaines (> 98 %).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le tolvaptan est un antagoniste sélectif du récepteur V2 de la vasopressine bloquant spécifiquement la liaison de l'arginine vasopressine (AVP) sur les récepteurs V2 des parties distales du néphron. L'affinité du tolvaptan pour le récepteur V2 humain est 1,8 fois supérieure à celle de l'AVP endogène.

Chez les sujets sains adultes, l'administration orale de doses comprises entre 7,5 et 120 mg de tolvaptan a entraîné une augmentation significative du débit urinaire dans les 2 heures qui suivent. Après administration de doses orales uniques de 7,5 à 60 mg, le volume d'urine sur 24 heures a augmenté proportionnellement à la dose avec un volume quotidien variant de 3 à 9 litres. Pour toutes les doses, le débit urinaire est revenu aux valeurs initiales au bout de 24 heures. Pour les doses uniques variant de 60 à 480 mg, 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.

Efficacité et sécurité cliniques

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.

Dans une étude pilote randomisée (1:1:1), menée en double aveugle chez 30 patients atteints d'hyponatrémie secondaire à un SIADH, les paramètres pharmacodynamiques du tolvaptan, suite à des doses uniques de 3,75, 7,5 et 15 mg, ont été évalués. Les résultats étaient extrêmement variables avec un fort chevauchement entre les groupes de dose ; les variations n'étaient pas significativement corrélées à l'exposition au tolvaptan. Les variations maximales moyennes des concentrations sériques en sodium étaient les plus élevées après la dose de 15 mg (7,9 mmol/L), mais les variations maximales médianes étaient les plus élevées pour la dose de 7,5 mg (6,0 mmol/L). Les augmentations individuelles maximales des concentrations sériques de sodium étaient négativement corrélées avec l'équilibre hydrique ; le changement moyen dans l'équilibre hydrique montrait une diminution dépendante de la dose. La variation moyenne du volume urinaire cumulé et du taux d'excrétion urinaire par rapport à l'origine était 2 fois plus élevée pour la dose de 15 mg comparée aux doses de 7,5 et 3,75 mg, qui montraient des réponses similaires.

Insuffisance cardiaque

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.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Samsca dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hyponatrémie par dilution (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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 d'une dose de 60 mg avec un repas riche en graisse augmente 1,4 fois les concentrations maximales sans variation de l'ASC ni du volume urinaire. 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.

Distribution

Tolvaptan se lie de façon réversible (98 %) aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le tolvaptan est majoritairement métabolisé par le foie. Moins de 1 % de la substance active intacte est excrétée sans changement dans les urines.

Élimination

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.

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 7,5 et 60 mg.

Pharmacocinétique chez des groupes de patients spéciaux

Age

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

Insuffisance hépatique

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.

Insuffisance rénale

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 cancérogenèse ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme.

Une tératogénicité a été remarquée chez les lapins qui ont reçu 1 000 mg/kg/jour (jusqu'à 15 fois l'exposition chez l'homme à la dose de 60 mg recommandée, sur la base de l'ASC). Aucun effet tératogène n'a été observé chez les lapins à 300 mg/kg/jour (jusqu'à 5 fois l'exposition chez l'homme à la dose de 60 mg 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.

Deux études de fertilité chez le rat ont mis en évidence des effets sur la génération parentale (diminution de la consommation alimentaire et de la prise de poids corporel, salivation), mais le tolvaptan n'a pas affecté les capacités de reproduction des mâles et aucun effet sur les fœtus n'a été observé. Chez les femelles, des cycles œstraux anormaux ont été constatés au cours des deux études. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour les effets sur la reproduction chez les femelles (100 mg/kg/jour) était d'environ 8 fois la dose totale quotidienne de 60 mg/jour sur une base de mg/m^2 .

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

Samsca, 7,5 mg comprimés

5 ans

Samsca, 15 mg comprimés et Samsca, 30 mg comprimés

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

Samsca, 7,5 mg comprimés

Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium pour délivrance à l'unité

Samsca, 15 mg comprimés et Samsca, 30 mg comprimés

Plaquettes thermoformées en PVC/feuille d'aluminium pour délivrance à l'unité

Présentations

10 × 1 comprimés

30 × 1 comprimés

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

Samsca 7,5 mg comprimés

EU/1/09/539/005 (10 × 1 comprimés)

EU/1/09/539/006 (30 × 1 comprimés)

Samsca 15 mg comprimés

EU/1/09/539/001 (10 × 1 comprimés)

EU/1/09/539/002 (30 × 1 comprimés)

Samsca 30 mg comprimés

EU/1/09/539/003 (10 × 1 comprimés)

EU/1/09/539/004 (30 × 1 comprimés)

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

Date de première utilisation : 03 août 2009

Date du dernier renouvellement : 19 juin 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2017

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