

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolvaptan Accord, 7,5 mg comprimés
Tolvaptan Accord, 15 mg comprimés
Tolvaptan Accord, 30 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tolvaptan Accord, 7,5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 7,5 mg de tolvaptan.

Excipient à effet notoire

17,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate) par comprimé

Tolvaptan Accord, 15 mg comprimés

Chaque comprimé contient 15 mg de tolvaptan.

Excipient à effet notoire

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

Tolvaptan Accord, 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

Tolvaptan Accord, 7,5 mg comprimés

Comprimés non pelliculés de couleur bleu pâle à bleu, ronds, biconvexes, mesurant environ 5,0 mm, avec les mentions en creux « MT » sur une face et « 18 » sur l'autre face.

Tolvaptan Accord, 15 mg comprimés

Comprimés non pelliculés de couleur bleu pâle à bleu, de forme triangulaire, biconvexes, mesurant environ 6,7 × 6,3 × 3,3 mm, avec les mentions en creux « MT » sur une face et « 7 » sur l'autre face.

Tolvaptan Accord, 30 mg comprimés

Comprimés non pelliculés de couleur bleu pâle à bleu, ronds, biconvexes, mesurant environ 8,1 mm, avec les mentions en creux « MT » sur une face et « 8 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le tolvaptan 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 tolvaptan doit être instauré en milieu hospitalier.

Posologie

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.

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.

Le tolvaptan 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. Le tolvaptan 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, ou à la benzazépine ou aux dérivés de la benzazépine (voir rubrique 4.4)
- 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.

Équilibre 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 un à deux 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 ne doit pas dépasser 10 mmol/L/24 heures à 12 mmol/L/24 heures, et doit être 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 à 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 tolvaptan 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 tolvaptan 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 idiosyncrasique

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

Depuis sa commercialisation chez des patients atteints de PKRAD, une insuffisance hépatique aiguë ayant requis une transplantation hépatique a été rapportée (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 [ULN pour *Upper Limit of Normal* en anglais]) ainsi que des élévations cliniquement significatives des taux de bilirubine sérique totale (supérieures à $2 \times$ ULN) 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 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.

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 tolvaptan. Les patients doivent être surveillés attentivement pendant le traitement. Les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la benzazépine ou aux dérivés de la benzazépine (par exemple le bénazépril, le conivaptan, le mésylate de fenoldopam ou la mirtazapine) peuvent présenter une réaction d'hypersensibilité au tolvaptan (voir rubrique 4.3).

En cas de réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves, l'administration de tolvaptan doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié doit être instauré. L'hypersensibilité étant une contre-indication (voir rubrique 4.3), le traitement ne doit jamais être repris après une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves.

Lactose

Tolvaptan Accord contient du lactose comme excipient. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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 tolvaptan 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 tolvaptan 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).

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du tolvaptan

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.

Effets du tolvaptan sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

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 fois 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.

Substrats des transporteurs

Substrats de la glycoprotéine P

Les études *in vitro* indiquent que le tolvaptan est un substrat et un inhibiteur compétitif de la glycoprotéine P (P-gp). Les concentrations de la digoxine à l'état d'équilibre ont augmenté (d'un facteur 1,3 pour la concentration plasmatique maximale observée [$C_{\max}$] et d'un facteur 1,2 pour l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps entre deux administrations [ASC_t]) après l'administration concomitante répétée d'une dose de 60 mg de tolvaptan une fois par jour. Les patients recevant de la digoxine ou d'autres substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite (par exemple le dabigatran éxétilate) doivent donc être traités avec précaution et surveillés afin de rechercher d'éventuels effets majorés pendant le traitement par tolvaptan.

BCRP et OCT1

L'administration concomitante de tolvaptan (90 mg) et de rosuvastatine (5 mg), un substrat de la BCRP, a augmenté la $C_{\max}$ et l' ASC_t de la rosuvastatine de 54 % et 69 %, respectivement. Si des substrats de la BCRP (par exemple la sulfasalazine) sont co-administrés avec le tolvaptan, les patients doivent être traités avec précaution et surveillés afin de rechercher d'éventuels effets majorés de ces médicaments. En cas d'administration concomitante de substrats de l'OCT1 (par exemple la metformine) et de tolvaptan, les patients doivent être traités avec précaution et surveillés pour détecter les effets majorés de ces médicaments.

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.

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. Le tolvaptan 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

On ne sait pas si le tolvaptan est excrété 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. Le tolvaptan 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

Le tolvaptan 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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), 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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
				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 , Sensation vertigineuse ¹	Dysgueusie	
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 ² , Insuffisance hépatique aiguë ³
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 ²
Actes médicaux et chirurgicaux	Correction rapide de l'hyponatrémie, entraînant parfois des symptômes neurologiques			

¹ observé dans les essais cliniques étudiant d'autres indications

² de l'étude de sécurité post-autorisation dans l'hyponatrémie secondaire au SIADH

- ³ observée pendant la surveillance post-commercialisation du tolvaptan dans l'indication PKRAD. Une transplantation hépatique a été nécessaire

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 – voir [Annexe V](#).

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'aquarèse. La dialyse peut s'avérer inefficace pour éliminer le 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 mg 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 mg 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 mg 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 mg/jour 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 (intervalle de 114 mEq/L à 136 mEq/L) 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 quel que soit le degré de sévérité de leur hyponatrémie : patients gravement atteints (natrémie < 130 mEq/L) ou légèrement atteints (natrémie : 130 mEq/L 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. À 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 mg, 7,5 mg 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 mg 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 de 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 le tolvaptan 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

Le 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.

Les études *in vitro* indiquent que le tolvaptan ou son métabolite oxobutyrique peuvent potentiellement inhiber les transporteurs OATP1B1, OAT3, BCRP et OCT1. L'administration de rosuvastatine (substrat de l'OATP1B1) ou de furosémide (substrat de l'OAT3) à des sujets sains présentant des concentrations plasmatiques élevées du métabolite acide oxobutyrique (inhibiteur de l'OATP1B1 et de l'OAT3) n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la rosuvastatine ou du furosémide. Voir rubrique 4.5.

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 radiomarké 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 mg et 60 mg.

Pharmacocinétique chez des groupes de patients spéciaux

Âge

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 mg 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 fois 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 mL/min à 80 mL/min) ou modérée (C_{cr} de 20 mL/min à 50 mL/min) n'étaient pas significativement différentes de celles des patients dont la fonction rénale était normale (C_{cr} de 80 mL/min 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 (3,9 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 1,9 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 6,7 fois l'exposition chez l'homme à la dose de 60 mg recommandée, sur la base de l'ASC.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Croscarmellose sodique
Hydroxypropylcellulose
Amidon de maïs
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tolvaptan Accord, 7,5 mg/15 mg/30 mg comprimés sont disponibles en présentations de 7 x 1, 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1 comprimé en plaquettes prédécoupées unitaires en PVC/Alu.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Espagne

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

EU/1/23/1719/001-012

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

Date de première utilisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

Accord Healthcare Polska Sp. Z.o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Pologne

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malte

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

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 (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées 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 réalise les activités de pharmacovigilance 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 réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tolvaptan Accord 7,5 mg comprimés
tolvaptan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 7,5 mg de tolvaptan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

7 x 1 comprimé
10 x 1 comprimé
28 x 1 comprimé
30 x 1 comprimé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona ;
Espagne

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

EU/1/23/1719/001
EU/1/23/1719/002
EU/1/23/1719/003
EU/1/23/1719/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tolvaptan Accord 7,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

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

PLAQUETTES THERMOFORMEES PREDECOUTEES POUR DELIVRANCE A L'UNITE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tolvaptan Accord 7,5 mg comprimés
tolvaptan

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

Accord

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tolvaptan Accord 15 mg comprimés
tolvaptan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(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

Comprimé

7 × 1 comprimé
10 × 1 comprimé
28 x 1 comprimé
30 x 1 comprimé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Espagne

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

EU/1/23/1719/005
EU/1/23/1719/006
EU/1/23/1719/007
EU/1/23/1719/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tolvaptan Accord 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

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

PLAQUETTES THERMOFORMEES POUR DELIVRANCE A L'UNITÉ

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolvaptan Accord 15 mg comprimés
tolvaptan

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tolvaptan Accord 30 mg comprimés
tolvaptan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(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

Comprimé

7 × 1 comprimé
10 × 1 comprimé
28 x 1 comprimé
30 x 1 comprimé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Espagne

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

EU/1/23/1719/009
EU/1/23/1719/010
EU/1/23/1719/011
EU/1/23/1719/012

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tolvaptan Accord 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

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

PLAQUETTES THERMOFORMEES POUR DELIVRANCE A L'UNITÉ

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tolvaptan Accord 30 mg comprimés
tolvaptan

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

Accord

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tolvaptan Accord 7,5 mg comprimés
Tolvaptan Accord 15 mg comprimés
Tolvaptan Accord 30 mg comprimés
tolvaptan

Veuillez 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 Tolvaptan Accord et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tolvaptan Accord
3. Comment prendre Tolvaptan Accord
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tolvaptan Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tolvaptan Accord et dans quels cas est-il utilisé

Tolvaptan Accord, qui contient la substance active nommée tolvaptan, appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes de la vasopressine. La vasopressine est une hormone qui aide à prévenir la perte d'eau dans l'organisme en réduisant le débit urinaire. Antagoniste signifie que 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 ou la concentration de sodium dans le sang.

Tolvaptan Accord est utilisé pour traiter les faibles niveaux de sodium dans le sang chez l'adulte. Ce médicament vous a été prescrit car vous avez un faible niveau de sodium dans le sang suite à une maladie appelée « syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique » (SIADH) dans laquelle les reins retiennent trop d'eau. 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 Tolvaptan Accord

Ne prenez jamais Tolvaptan Accord

- si vous êtes allergique (hypersensible) au tolvaptan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou si vous êtes allergique à la benzazépine ou aux dérivés de la benzazépine (par exemple le bénazépril, le conivaptan, le mésylate de fenoldopam ou la mirtazapine),
- 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 Tolvaptan Accord :

- 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 avez présenté une réaction allergique à la benzazépine ou aux dérivés de la benzazépine (par exemple le bénazépril, le conivaptan, le mésylate de fenoldopam ou la mirtazapine), ou au tolvaptan ou à l'un des autres composants de ce médicament par le passé (énoncés en rubrique 6),
- si vous avez une maladie rénale appelée polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD),
- si vous êtes diabétique.

Consommation suffisante d'eau

Tolvaptan Accord 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

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

Autres médicaments et Tolvaptan Accord

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci concerne également tous les médicaments obtenus sans ordonnance.

Les médicaments suivants peuvent augmenter les effets de ce médicament :

- le kétoconazole (contre les infections fongiques)
- les macrolides (antibiotiques)
- le diltiazem (traitement de l'hypertension artérielle et des douleurs thoraciques)
- tout autre produit qui augmente la quantité de sel dans votre sang ou qui contient des quantités importantes de sel.

Les médicaments suivants peuvent diminuer les effets de ce médicament :

- les barbituriques (utilisés pour traiter l'épilepsie/les crises convulsives et certains troubles du sommeil)
- la rifampicine (contre la tuberculose).

Ce médicament peut augmenter l'effet des médicaments suivants :

- la digoxine (utilisée pour le traitement des irrégularités des battements cardiaques et de l'insuffisance cardiaque)
- le dabigatran éxilate (utilisé pour fluidifier le sang)
- la metformine (utilisée pour traiter le diabète)
- la sulfasalazine (utilisée pour traiter les maladies inflammatoires de l'intestin ou la polyarthrite rhumatoïde).

Ce médicament peut diminuer l'effet des médicaments suivants :

- la desmopressine (utilisée pour augmenter les facteurs de coagulation du sang).

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

Tolvaptan Accord avec des aliments et boissons

Évitez de boire du jus de pamplemousse quand vous prenez Tolvaptan Accord.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Des mesures de contraception adéquates doivent être utilisées durant le traitement avec ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Tolvaptan Accord affecte votre capacité à conduire ou à utiliser une machine. Toutefois, il peut occasionnellement entraîner des étourdissements, une sensation de faiblesse, ou des évanouissements pendant une courte période.

Tolvaptan Accord 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 Tolvaptan Accord

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 Tolvaptan Accord doit être instauré à l'hôpital
- Pour le traitement de votre faible taux de sodium (hyponatrémie), votre médecin commencera le traitement avec une dose de 15 mg et pourra ensuite l'augmenter jusqu'à 60 mg au maximum afin d'obtenir le taux souhaité de sodium dans le sang.
Pour atteindre le taux souhaité de sodium dans le sang, votre médecin peut prescrire dans certains cas une dose plus faible de 7,5 mg. Pour surveiller les effets de Tolvaptan Accord, votre médecin fera 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 Tolvaptan Accord 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 Tolvaptan Accord

Si vous oubliez de prendre votre médicament, vous devez prendre 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 Tolvaptan Accord

Si vous arrêtez de prendre Tolvaptan Accord, vos concentrations en sodium sont susceptibles de redevenir trop faibles. Par conséquent, n'arrêtez de prendre Tolvaptan Accord 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.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, vous pouvez avoir besoin de soins médicaux d'urgence. Arrêtez de prendre Tolvaptan Accord 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).

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

Autres effets indésirables

Très fréquent (peut toucher plus d'une personne sur 10)

- malaise
- soif
- augmentation rapide du taux de sodium.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

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

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- modification du goût
- problèmes rénaux

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réactions allergiques (voir ci-dessus)
- problèmes hépatiques
- insuffisance hépatique aiguë (IHA)
- augmentation des enzymes hépatiques.

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 Tolvaptan Accord

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 chaque plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

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 Tolvaptan Accord

- La substance active est le tolvaptan.
Chaque comprimé de Tolvaptan Accord 7,5 mg contient 7,5 mg de tolvaptan.
Chaque comprimé de Tolvaptan Accord 15 mg contient 15 mg de tolvaptan.
Chaque comprimé de Tolvaptan Accord 30 mg contient 30 mg de tolvaptan.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, le stéarate de magnésium, la croscarmellose sodique, l'hydroxypropylcellulose, la laque d'aluminium carmin d'indigo (E132).

Comment se présente Tolvaptan Accord et contenu de l'emballage extérieur

Tolvaptan Accord 7,5 mg : Comprimés non pelliculés de couleur bleu pâle à bleu, ronds, biconvexes, mesurant environ 5,0 mm, avec les mentions en creux « MT » sur une face et « 18 » sur l'autre face.

Tolvaptan Accord 15 mg : Comprimés non pelliculés de couleur bleu pâle à bleu, de forme triangulaire, biconvexes, de dimensions approximatives 6,7 × 6,3 × 3,3 mm, avec les mentions en creux « MT » sur une face et « 7 » sur l'autre face.

Tolvaptan Accord 30 mg : Comprimés non pelliculés de couleur bleu pâle à bleu, ronds, biconvexes, mesurant environ 8,1 mm, avec les mentions en creux « MT » sur une face et « 8 » sur l'autre face.

Tolvaptan Accord, 7,5 mg/15 mg/30 mg comprimés sont disponibles en présentations de 7 x 1, 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1 comprimé en plaquettes prédécoupées unitaires en PVC/Alu dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Espagne

Fabricant

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Pologne

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Malte

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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