

**Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada
concernant SAMSCA^{MC} (tolvaptan)**



Le 27 février 2013

À l'attention des professionnels de la santé

Objet : SAMSCA^{MC} (tolvaptan) - Nouvelle mise en garde concernant le risque de lésions hépatiques

Otsuka Canada Pharmaceutique (Otsuka), en collaboration avec Santé Canada, tient à vous faire part de nouveaux renseignements concernant un risque de lésions hépatiques associé à l'emploi de SAMSCA^{MC} (tolvaptan).

SAMSCA^{MC} (15-60 mg) est indiqué dans le traitement de l'hyponatrémie non hypovolémique cliniquement importante, soit un taux de sodium sérique < 130 mEq/L, ou de l'hyponatrémie symptomatique.

- SAMSCA^{MC} (tolvaptan) peut causer des lésions hépatiques irréversibles potentiellement fatales. Au cours d'une vaste étude clinique (étude TEMPO 3:4)¹, menée chez environ 1 400 patients atteints de la maladie polykystique rénale autosomale dominante (MPRAD), 3 patients sur les 958 qui recevaient un traitement au tolvaptan (60-120 mg par jour) ont présenté des lésions hépatiques graves (une élévation > 3 x LSN du taux d'ALT de même qu'une élévation > 2 x LSN du taux sérique total de bilirubine). Une fois le traitement interrompu, l'état des trois patients s'est amélioré. **SAMSCA^{MC} n'est pas approuvé dans le traitement de la MPRAD.**
- Si un patient signale des symptômes pouvant indiquer une lésion hépatique, incluant, la fatigue, l'anorexie, une sensation d'inconfort dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, des urines foncées ou un ictère (jaunisse), des tests de la fonction hépatique doivent être effectués rapidement. Dans ce cas, le traitement par SAMSCA^{MC} doit être arrêté immédiatement, un traitement approprié doit être entrepris, et des examens doivent être réalisés pour déterminer la cause probable de cet événement. Le traitement par SAMSCA^{MC} ne doit pas être repris chez ces patients avant d'avoir pu exclure définitivement SAMSCA comme agent causal de la lésion hépatique observée.
- La capacité de rétablissement à la suite d'une lésion hépatique pourrait être altérée chez les patients atteints d'hyponatrémie qui présentent une maladie hépatique sous-jacente, telle que la cirrhose. Le fait de limiter la durée du traitement par SAMSCA^{MC} pourrait réduire le risque d'apparition des lésions hépatiques.

Au cours de l'étude TEMPO 3:4¹ (étude de 3 ans contrôlée par placebo et menée en double insu chez des patients atteints de la MPRAD suivie d'une période de prolongation ouverte), le tolvaptan a été associé à une élévation significative (3 fois plus que la limite supérieure de la normale (> 3 x LSN) du taux d'ALT, comparativement au placebo. Plus spécifiquement, chez les patients atteints de MPRAD, 4,4 % (42/958) de ceux qui prenaient le tolvaptan et 1,0 % (5/484) des sujets recevaient le placebo ont présenté des élévations des taux d'ALT dépassant 3 x la LSN. La plupart des résultats anormaux des tests sur les enzymes hépatiques ont été observés au cours des 18 premiers mois du traitement. Les valeurs élevées ont graduellement baissé après l'arrêt du traitement au tolvaptan. Lors des études sur la MPRAD, la dose maximale quotidienne de tolvaptan (90 mg le matin et 30 mg l'après-midi) était plus élevée que la dose maximale quotidienne de 60 mg qui est approuvée dans le traitement de l'hyponatrémie.

Dans le cadre d'autres études cliniques sur SAMSCA^{MC}, y compris celles qui appuient l'indication approuvée de ce médicament, aucun cas de lésions hépatiques n'a été signalé^{2, 3}. **Cependant, ces données ne permettent pas d'exclure le risque accru de lésions hépatiques irréversibles potentiellement fatales chez ces patients.** Le fait de limiter la durée du traitement par SAMSCA^{MC} pourrait réduire le risque d'apparition des lésions hépatiques.

On procède actuellement à la mise à jour de la monographie canadienne du produit pour qu'elle rende compte de ces nouveaux renseignements sur l'innocuité de SAMSCA^{MC}.

La gestion des effets secondaires liés à un produit de santé commercialisé dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les taux de déclaration calculés à partir des effets secondaires signalés de façon spontanée après la mise en marché des produits de santé sous-estiment généralement les risques associés aux traitements avec ces produits de santé. Tout cas de lésion hépatique grave ou tout autre effet secondaire grave ou imprévu chez des patients recevant SAMSCA^{MC} (tolvaptan) doit être signalé à Otsuka Canada Pharmaceutique ou à Santé Canada.

Otsuka Canada Pharmaceutique
2250, boul. Alfred Nobel
Saint-Laurent (Québec) H4S 2C9

Nº de téléphone : 1 877 341-9245
Nº de télécopieur : 1 905 689-1465

Communiquez avec Otsuka Canada Pharmaceutique en cas de changement de votre adresse de courriel ou de votre numéro de télécopieur.

Vous pouvez déclarer toute manifestation soupçonnée d'être l'effet indésirable d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance de la façon suivante :

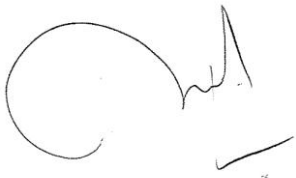
- Par téléphone au numéro sans frais : 1 866 234-2345;
- En visitant le site Web de MedEffet Canada, puis en cliquant sur le lien Information au sujet de la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) de façon à obtenir des renseignements au sujet des déclarations en ligne, par courriel ou par télécopieur.

Pour obtenir d'autres renseignements sur le produit concerné par cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada à :
Direction des produits de santé commercialisés
Courriel : mhpd_dpssc@hc-sc.gc.ca
Nº de téléphone : 613 954-6522
Nº de télécopieur : 613 952-7738

Pour toute question ou pour obtenir d'autres renseignements sur SAMSCA^{MC}, veuillez communiquer avec le Service des renseignements médicaux d'Otsuka au 1 877 341-9245.

Otsuka s'engage à respecter les normes d'éthique et de sécurité les plus rigoureuses et continue d'assurer la surveillance de l'innocuité liée à la fonction hépatique dans toutes les études cliniques sur le tolvaptan et dans les déclarations faites depuis la commercialisation du produit.

Veillez agréer l'expression de nos sentiments les meilleurs,



Original signé par

Otsuka Canada Pharmaceutique
Par :
Khalid Mezzi, M. D.
Directeur, Affaires médicales

Références

1. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS; chercheurs de l'étude TEMPO 3:4. « Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease », *N Engl J Med.*, le 3 novembre 2012. [Publication en ligne précédant l'imprimé]
2. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; chercheurs de l'étude SALT. « Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia », *N Engl J Med.*, 16 novembre 2006, 355(20):2099-2112. Publié en ligne le 14 novembre 2006.
3. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS; chercheurs de l'étude SALTWATER. « Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia », *J Am Soc Nephrol.*, avril 2010, 21(4):705-712. Publié en ligne le 25 février 2010.