MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrJINARCMD

(tolvaptan)

Comprimés à 15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg et 90 mg

Antagoniste des récepteurs V_2 de la vasopressine

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Tokyo, Japan 101-8535

Importé et distribué par :

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

Date de préparation :
23 février 2015

Date de révision :
8 janvier 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 213262

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS.....4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....4
EFFETS INDÉSIRABLES.....9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....17
SURDOSAGE.....21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....26
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....26

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....27
ESSAIS CLINIQUES.....28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....36
TOXICOLOGIE.....37
RÉFÉRECES.....40

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....42

JINARC[MD]

(comprimés de tolvaptan)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg et 90 mg	Amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, lactose monohydraté, laque d'aluminium bleu FD&C n° 2 (colorant) et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

JINARC (tolvaptan) est indiqué pour ralentir la progression de l'hypertrophie des reins et le déclin de la fonction rénale chez les patients atteints de la maladie polykystique rénale autosomique dominante (MPRAD). Dans la MPRAD, l'hypertrophie reflète la charge kystique des reins.

La décision d'amorcer un traitement par JINARC doit être mûrement réfléchie et faire l'objet d'une discussion préalable entre le prescripteur et le patient, au sujet des bienfaits et des risques éventuels du traitement. Lors d'un commun accord pour entreprendre le traitement par JINARC, le formulaire d'entente entre le patient et le prescripteur (FEPP) devra être signé et dûment documenté énonçant les critères pertinents de sélection du patient à considérer, les bienfaits et les risques attendus du traitement et l'obligation de surveiller la fonction hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Programme contrôlé de distribution et de surveillance de l'innocuité hépatique de JINARC

Le tolvaptan utilisé dans le traitement des patients atteints de MPRAD est offert uniquement par l'intermédiaire d'un programme contrôlé de distribution et de surveillance de l'innocuité hépatique mis en œuvre et maintenu par, ou pour, le détenteur d'une autorisation de mise en marché de JINARC. Pour obtenir de plus amples renseignements sur le programme, veuillez téléphoner au 1-844-254-6272.

Dans le but de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier des effets de JINARC, des essais cliniques ont été menés auprès de patients atteints de MPRAD ayant un volume rénal total (VRT) $\geq$ 750 mL et/ou une fonction rénale correspondant à un débit de filtration glomérulaire estimé par la formule CKD-EPI $\geq$ 25 mL/min/1,73 m^2, au moment de l'instauration du traitement.

Le traitement par JINARC doit être amorcé et surveillé par un médecin qui possède de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la maladie polykystique rénale.

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de JINARC chez les patients âgés n'ont pas été

établies.

Enfants (< 18 ans) : JINARC n'a pas fait l'objet d'études chez des enfants atteints de MPRAD. Son emploi n'est pas recommandé chez ces patients.

CONTRE-INDICATIONS

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

- hypovolémie
- hypernatrémie
- incapacité du patient à ressentir ou répondre à la soif
- altération de la fonction hépatique d'importance clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité et/ou Insuffisance hépatique, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, *Insuffisance hépatique*)
- anurie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale)
- grossesse, allaitement
- hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation. Pour obtenir une liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISE EN GARDE : TOXICITÉ HÉPATIQUE IDIOSYNCRASIQUE

L'utilisation de JINARC (tolvaptan) a entraîné des élévations idiosyncrasiques des taux sanguins d'alanine et d'aspartate aminotransférase (ALT et AST), associées dans de rares cas à des élévations de la bilirubine totale (voir Hépatotoxicité, ci-dessous). Dans le but d'aider à réduire le risque de lésion hépatique, il faut effectuer des analyses sanguines visant à vérifier les taux de transaminases hépatiques et la bilirubine totale avant le début du traitement par JINARC et les taux de transaminases hépatiques seulement au cours de celui-ci (tous les mois pendant les 18 premiers mois, tous les 3 mois pendant les 12 mois suivants puis tous les 3 à 6 mois par la suite) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques). Par conséquent, JINARC, utilisé dans le traitement des patients atteints de MPRAD, est offert uniquement par l'intermédiaire d'un programme contrôlé de distribution et de surveillance de l'innocuité hépatique mis en œuvre et maintenu par, ou pour, le détenteur d'une autorisation de mise en marché de JINARC.

Déshydratation

En raison de son important effet aquarétique, le traitement par le tolvaptan peut mener à la déshydratation, laquelle constitue un facteur de risque de dysfonctionnement rénal. Si une déshydratation devient évidente, des mesures appropriées doivent être prises; entre autres, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par le tolvaptan ou d'en réduire la dose et d'augmenter l'apport liquidien. Des précautions particulières doivent être prises chez les patients ayant des troubles médicaux qui les empêchent d'avoir un apport liquidien approprié ou qui les exposent à un risque accru de perte d'eau, p. ex. en raison de vomissements ou de diarrhée. JINARC ne doit pas être prescrit à des patients qui sont incapables de ressentir ou répondre à la soif (voir CONTRE-INDICATIONS).

Le tolvaptan peut causer des effets indésirables liés à la perte d'eau, tels que la soif, la polyurie, la nycturie et la pollakiurie. Par conséquent, il est essentiel que les patients aient accès à de l'eau (ou à d'autres liquides aqueux) et puissent en boire en quantité suffisante. Il faut indiquer aux patients de boire de l'eau ou d'autres liquides aqueux dès le premier signe de soif afin d'éviter de devenir excessivement assoiffés ou déshydratés (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

De façon générale, il faut encourager les patients à boire de l'eau durant leur traitement par JINARC afin de prévenir la déshydratation ou l'hypernatrémie, et de manière à mieux tolérer le tolvaptan.

Médicaments métabolisés par le CYP3A ou transportés par la P-gp

JINARC est un substrat du CYP3A, et son administration en concomitance avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A peut mener à un changement dans l'exposition. La réponse du patient doit être évaluée, et la dose ajustée au besoin.

Inhibiteurs du CYP3A

Il est nécessaire de réduire considérablement la dose de JINARC chez les patients qui se font prescrire des inhibiteurs puissants du CYP3A, et plus particulièrement ceux qui possèdent des propriétés inhibitrices de la P-gp, c.-à-d. certains antifongiques azolés (p. ex., le kétoconazole), certains macrolides (p. ex. la clarithromycine) et certains inhibiteurs de la protéase (p. ex. le ritonavir et le saquinavir) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Inhibiteurs du CYP3A).

L'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A, c.-à-d. le vérapamil, le fluconazole et l'érythromycine, nécessite aussi une diminution de la dose de JINARC (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Inhibiteurs du CYP3A).

Les patients traités par JINARC ne doivent pas boire de jus de pamplemousse.

Inducteurs du CYP3A

Il faut éviter de prendre JINARC en concomitance avec des inducteurs puissants du CYP3A (p. ex., rifampine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Inducteurs du CYP3A).

Inhibiteurs de la P-gp

Il peut être nécessaire de réduire la dose de JINARC chez les patients qui reçoivent en concomitance des inhibiteurs de la P-gp tels que la cyclosporine et la quinidine, d'après la réponse clinique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Inhibiteurs de la P-gp). S'il s'agit d'inhibiteurs de la P-gp qui sont aussi des inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex., le kétoconazole, la clarithromycine, le ritonavir et le saquinavir), il faut réduire considérablement la dose de JINARC (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Inhibiteurs du CYP3A).

Hépatotoxicité

Le tolvaptan a été associé à des lésions hépatocellulaires idiosyncrasiques d'origine médicamenteuse, comme en témoignent les élévations observées des taux sériques d'alanine et d'aspartate aminotransférase (ALT et AST), s'accompagnant dans de rares cas d'élévations de la bilirubine totale.

Au cours d'une étude contrôlée par placebo menée à double insu chez des patients atteints de MPRAD (étude TEMPO 3:4), une élévation du taux d'ALT (> 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) a été observé chez 4,4 % (42/958) des patients traités par le tolvaptan et chez 1,0 % (5/484) des patients sous

placebo, et une élévation du taux d'AST (> 3 fois la LSN) a été observé chez 3,1 % (30/958) des patients traités par le tolvaptan et chez 0,8 % (4/484) des patients sous placebo, lorsque la surveillance de la hausse des enzymes hépatiques s'effectuait tous les 3 à 4 mois (voir aussi EFFETS INDÉSIRABLES, Atteinte hépatique). Deux (2/957, 0,2 %) de ces patients ayant reçu le tolvaptan, de même qu'un troisième patient ayant participé à une étude de prolongation ouverte, ont présenté des hausses des enzymes hépatiques (> 3 fois la LSN) s'accompagnant d'élévations de la bilirubine totale (> 2 fois la LSN). D'après le moment où ont été observées les élévations du taux d'ALT à plus de 3 fois la LSN, les lésions hépatocellulaires seraient apparues entre 3 et 14 mois après l'instauration du traitement; ces élévations étaient réversibles, le taux d'ALT retombant en deçà de 3 fois la LSN au bout de 1 à 4 mois. Bien que ces élévations concomitantes aient été graduellement réversibles lorsqu'on a mis fin rapidement au traitement par le tolvaptan, elles posent un risque de lésions hépatiques significatives. Des changements semblables survenus avec d'autres médicaments ont été associés à un risque de lésions hépatiques irréversibles pouvant mettre en danger la vie du patient. La fréquence d'hépatotoxicité ne semble pas liée à la dose. À ce jour, aucun signe de lésion hépatocellulaire n'a été relevé chez les patients traités par le tolvaptan pour une indication autre que la MPRAD.

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

Au cours d'un autre essai contrôlé (REPRISE) par placebo et mené à double insu auquel ont participé des patients atteints de MPRAD à un stade avancé, tous les patients faisaient l'objet d'une surveillance mensuelle de la hausse des enzymes hépatiques. Durant la phase préliminaire à simple insu sous tolvaptan, des élévations (> 3 fois la LSN) des taux d'ALT et d'AST ont été observées chez 0,2 % (3/1478) et 0,2 % (3/1477) des patients traités par le tolvaptan, respectivement. De façon similaire aux résultats observés au cours du premier essai mené à double insu et contrôlé par placebo, des élévations (> 3 fois la LSN) du taux d'ALT (5,6 % [38/681] des patients traités par le tolvaptan et 1,2 % [8/685] des patients sous placebo) et du taux d'AST (3,5 % [24/681] des patients traités par le tolvaptan et 0,9 % [6/685] des patients sous placebo) ont été signalées durant la phase à double insu. Les valeurs se sont normalisées chez l'ensemble des patients, et aucun n'a satisfait aux critères de la règle de Hy sur les valeurs de laboratoire potentiellement importantes sur le plan clinique, soit la présence d'une hausse des enzymes hépatiques (> 3 fois la LSN) s'accompagnant d'une élévation du taux de bilirubine totale (> 2 fois la LSN; voir EFFETS INDÉSIRABLES, Atteinte hépatique). Les données portent à croire que la surveillance mensuelle de la fonction hépatique au cours du traitement aide à déceler rapidement la hausse des enzymes hépatiques.

Dans le but d'aider à réduire le risque de lésion hépatique significative et/ou irréversible, il faut effectuer des analyses sanguines visant à vérifier les taux de transaminases hépatiques et la bilirubine totale avant le début du traitement par JINARC et les taux de transaminases hépatiques seulement au cours de celui-ci (tous les mois pendant les 18 premiers mois, tous les 3 mois pendant les 12 mois suivants puis tous les 3 à 6 mois par la suite) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques). Parallèlement à ces mesures, on doit rester à l'affût des symptômes pouvant indiquer une lésion hépatique (fatigue, anorexie, nausées, sensation d'inconfort dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, vomissements, fièvre, éruption cutanée, prurit, ictère, urine foncée ou jaunisse).

S'il y a apparition de symptômes ou de signes évocateurs d'une atteinte hépatique, ou si des élévations anormales des taux d'ALT ou d'AST sont détectées, on doit interrompre immédiatement le traitement par JINARC et procéder sans délai, idéalement en l'espace de 48 à 72 heures, à de nouvelles évaluations de la fonction hépatique, c.-à-d. ALT, AST, bilirubine totale et phosphatase alcaline (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques). Les évaluations doivent se poursuivre à une

fréquence accrue jusqu'à ce que se stabilisent ou se résorbent les symptômes, les signes et les anomalies de laboratoire; après quoi, on peut envisager de réinstaurer prudemment le traitement par JINARC.

Hypernatrémie
Lorsque le traitement est entrepris, il faut surveiller régulièrement le taux sérique de sodium et le volume de liquide extracellulaire. Si le taux sérique de sodium augmente au-delà des valeurs normales, il faut sans tarder réduire la dose ou cesser l'administration de tolvaptan, surveiller attentivement le taux sérique de sodium et prendre les mesures cliniques appropriées, le cas échéant (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Augmentation du taux sérique de sodium). L'utilisation concomitante de tolvaptan et de solutions salines hypertoniques ou de médicaments pouvant faire augmenter les concentrations sériques de sodium doit être évitée.

Hyperkaliémie
Le traitement au tolvaptan est associé à une réduction aiguë du volume de liquide extracellulaire, qui pourrait entraîner une augmentation du taux sérique de potassium. Il faut surveiller ce taux attentivement après avoir entrepris un traitement au tolvaptan, en particulier chez les patients qui reçoivent un médicament connu pour augmenter le taux sérique de potassium (p. ex., la spironolactone).

Hyperuricémie
Le traitement au tolvaptan peut entraîner une augmentation du taux sérique d'acide urique et des cas de goutte clinique (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Augmentation du taux sérique d'acide urique, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). Le taux d'acide urique doit être évalué avant l'instauration du traitement par JINARC et durant le traitement s'il y a lieu (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Augmentation du taux sérique d'acide urique).

Événements indésirables liés à l'hypotension
Chez les patients qui prennent des antihypertenseurs en concomitance avec JINARC, on a observé une fréquence accrue d'événements indésirables liés à l'hypotension (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Administration concomitante d'antihypertenseurs), notamment les étourdissements et la syncope. Ces événements n'ont pas été relevés chez les patients ne prenant pas d'antihypertenseurs.

Anomalies du taux sérique de sodium
Les anomalies du taux sérique de sodium telles que l'hyponatrémie ou l'hypernatrémie doivent être corrigées avant l'instauration du traitement par JINARC (voir aussi CONTRE-INDICATIONS).

Analogues de la vasopressine
En plus d'exercer sur le rein des effets aquarétiques médiés par les récepteurs V_2, le tolvaptan bloque les récepteurs V_2 de la vasopressine vasculaire qui participent à la libération de facteurs de coagulation (p. ex., le facteur von Willebrand) par les cellules endothéliales. Par conséquent, l'effet des analogues de la vasopressine tels que la desmopressine peut être atténué lorsque ceux-ci sont administrés en concomitance avec le tolvaptan. L'administration concomitante de JINARC et d'analogues de la vasopressine n'est donc pas recommandée.

Populations particulières

Femmes enceintes :
Aucune étude adéquate et bien contrôlée portant sur l'utilisation de JINARC n'a été menée chez les femmes enceintes. Dans les études sur le tolvaptan menées chez des animaux, on a observé des cas de fente

palatine, de brachymélie, de microphtalmie, de malformations squelettiques, de poids fœtal réduit, de retard de l'ossification fœtale et de mortalité embryofœtale. JINARC est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

Les femmes aptes à procréer doivent suivre une méthode contraceptive efficace avant et durant le traitement par JINARC.

Femmes qui allaitent :
On ignore si JINARC est sécrété dans le lait maternel. La présence de tolvaptan a été observée dans le lait des rates en lactation. Étant donné que de nombreux médicaments sont sécrétés dans le lait maternel et qu'il y a un risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons, le traitement par JINARC est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

Enfants (< 18 ans) :
JINARC n'a pas fait l'objet d'études chez des enfants atteints de MPRAD. Son emploi n'est pas recommandé chez ces patients.

Personnes âgées (> 65 ans) :
L'innocuité et l'efficacité de JINARC chez les patients âgés n'ont pas été étudiées.

Insuffisance hépatique :
Lors d'études sur l'hyponatrémie, on a observé en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave une diminution de la clairance et une augmentation du volume de distribution du tolvaptan (voir CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, *Insuffisance hépatique*, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique). Les effets de ces changements n'ont pas été étudiés chez des patients atteints de MPRAD, car ces derniers présentent généralement une fonction hépatique normale même en présence d'une maladie polykystique hépatique. JINARC est contre-indiqué chez les patients dont la fonction hépatique est altérée de façon cliniquement importante.

Insuffisance rénale :
JINARC est contre-indiqué chez les patients anuriques, car on ne s'attend pas à ce que le tolvaptan leur apporte des bienfaits. Par ailleurs, on ne dispose pas de données d'essai clinique portant sur des patients atteints de MPRAD ayant un débit de filtration glomérulaire estimé par la formule CKD-EPI < 25 mL/min/1,73 m^2, dont ceux ne produisant pas d'urine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, *Insuffisance rénale*).

<u>Effet possible sur les fonctions cognitive et motrice</u>
Il n'y a pas d'essais contrôlés sur les effets du tolvaptan sur la capacité de conduire un véhicule. Des étourdissements, une asthénie et une syncope sont des effets pouvant survenir à l'occasion, et on doit en tenir compte lorsqu'on conduit ou lorsqu'on fait fonctionner des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables liés au médicament

Le profil d'effets indésirables de JINARC (tolvaptan) a été établi à partir d'une base de données de trois essais cliniques de phase III (TEMPO 3:4, TEMPO 4:4 et REPRISE), qui sont décrits brièvement à la section ESSAIS CLINIQUES.

Durant l'étude TEMPO 3:4, on a évalué l'innocuité de JINARC, administré à une dose quotidienne totale de 60 à 120 mg, chez 961 patients adultes atteints de MPRAD, l'exposition au tolvaptan ayant été d'environ 2335 années-patients. Au total, 836 patients ont été traités par le tolvaptan pendant au moins 1 an, et 742 patients traités par le tolvaptan ont cumulé au moins 3 ans d'exposition.

Durant l'étude TEMPO 4:4, une phase de prolongation ouverte de l'étude TEMPO 3:4, on a évalué l'innocuité de JINARC, administré à une dose quotidienne totale de 60 à 120 mg chez 1083 patients adultes, l'exposition au tolvaptan ayant été d'environ 3281 années-patients. Au total, 698 patients ont été traités par le tolvaptan pendant au moins 1 an, et 509 patients ont reçu cet agent pendant au moins 3 ans.

Durant l'étude REPRISE, on a évalué l'innocuité de JINARC, administré selon un schéma à deux doses distinctes quotidiennes allant jusqu'à 90 mg/30 mg chez 683 patients adultes, l'exposition au tolvaptan ayant été d'environ 612 années-patients. Au total, 577 patients ont été traités par le tolvaptan pendant au moins 1 an.

La base de données cliniques d'innocuité du tolvaptan est constituée de l'ensemble des données portant sur quelque 3226 patients adultes ayant participé à des études comportant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples en présence de MPRAD, et dont l'exposition au tolvaptan était d'environ 8430 années-patients.

Étude TEMPO 3:4

Au cours d'une étude menée à double insu et contrôlée par placebo appelée TEMPO 3:4, les effets indésirables ayant été signalés le plus souvent ont été la soif, la polyurie, la nycturie et la pollakiurie, survenus chez environ 55 %, 38 %, 29 % et 23 % des patients, respectivement. Ces effets correspondent à l'activité pharmacologique du tolvaptan. Les événements indésirables graves ayant été signalés le plus souvent, et qui ont été au moins 0,5 % plus fréquents chez les patients sous tolvaptan que chez les patients sous placebo, comprenaient l'élévation du taux d'ALT (0,9 % vs 0,4 %), l'élévation du taux d'AST (0,9 % vs 0,4 %), la douleur thoracique (0,8 % vs 0,4 %) et les céphalées (0,5 % vs 0 %).

Des événements indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement ont été signalés chez 15,0 % des patients sous tolvaptan, comparativement à 4,3 % des patients sous placebo; il s'agissait de la polyurie, de la pollakiurie, de la nycturie, de la soif, d'une anomalie de la fonction hépatique et de la fatigue.

Étude REPRISE

Dans le cadre de l'étude REPRISE, des patients qui avaient achevé la phase préliminaire de traitement à simple insu par le tolvaptan ont été répartis aléatoirement avant d'entreprendre la phase à double insu. Si un événement indésirable apparu durant la phase à simple insu était toujours présent durant la phase à double insu, celui-ci était considéré comme étant survenu en cours de traitement durant la phase à double insu uniquement s'il s'aggravait, s'il devenait grave ou sérieux ou s'il menait à l'abandon du traitement. Au cours de la phase préliminaire de traitement par le tolvaptan à simple insu, les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : polyurie (31,4 %), soif (28,2 %) et nycturie (20,3 %). Au cours de la phase

préliminaire de traitement par le tolvaptan à simple insu, les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés étaient l'élévation du taux d'alanine aminotransférase (0,3 %), la polyurie (0,3 %) et la nycturie (0,2 %). Durant la phase à double insu, les effets indésirables les plus souvent signalés étaient (tolvaptan vs placebo) : polyurie (5,3 % vs 1,3 %), nycturie (4,7 % vs 1,6 %), élévation de la créatininémie (4,6 % vs 4,8 %), soif (3,8 % vs 1,9 %), fatigue (3,5 % vs 0,6 %), céphalées (2,3 % vs 1,6 %), élévation du taux d'ALT (3,2 % vs 0,9 %) et élévation du taux d'AST (2,2 % vs 1,2 %). Les principaux effets indésirables graves survenus plus souvent sous tolvaptan que sous placebo – avec une différence ≥ 0,5 % – comprenaient la hausse des enzymes hépatiques (1,6 % vs 0,1 %) et l'élévation du taux d'alanine aminotransférase (1,2 % vs 0,0 %).

Au cours de la phase préliminaire de traitement par le tolvaptan à simple insu, 6,8 % des patients ont abandonné le traitement par le tolvaptan en raison d'un événement indésirable, notamment la polyurie, la nycturie, la soif, la fatigue et la pollakiurie. Durant la phase à double insu, des événements indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement par le tolvaptan ont été signalés chez 9,5 % des patients, comparativement à 2,2 % des patients ayant reçu le placebo; ces événements indésirables comprenaient la hausse des enzymes hépatiques, l'élévation du taux d'ALT, l'élévation du taux d'AST, l'élévation des résultats aux épreuves de la fonction hépatique et la pollakiurie.

Des élévations idiosyncrasiques des aminotransférases hépatiques (c.-à-d. de l'ALT et de l'AST) ont été observées chez des patients atteints de MPRAD recevant un traitement par JINARC, et celles-ci s'accompagnaient dans de rares cas d'élévations de la bilirubine totale (voir Effets indésirables liés au médicament signalés au cours des essais cliniques, Atteinte hépatique, ci-dessous, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité).

Effets indésirables liés au médicament signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Étude TEMPO 3:4

Le Tableau 1 ci-dessous, énumère les effets indésirables survenus durant le traitement à une fréquence d'au moins 3 % et supérieure à celle notée avec le placebo au cours de l'étude TEMPO 3:4.

Tableau 1 Effets indésirables survenus durant le traitement à une fréquence d'au moins 3 % avec le tolvaptan et supérieure à celle notée avec le placebo, au cours de l'étude TEMPO 3:4

Système - Organe - Classe Terme recommandé	Tolvaptan (N = 961) n (%)	Placebo (N = 483) n (%)
Troubles cardiaques		
Palpitations	34 (3,5)	6 (1,2)
Troubles gastro-intestinaux		
Distension abdominale	47 (4,9)	16 (3,3)
Constipation	81 (8,4)	12 (2,5)
Diarrhée	128 (13,3)	53 (11,0)
Sécheresse de la bouche	154 (16,0)	60 (12,4)
Dyspepsie	76 (7,9)	16 (3,3)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	43 (4,5)	16 (3,3)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Asthénie	57 (5,9)	27 (5,6)
Fatigue	131 (13,6)	47 (9,7)
Soif	531 (55,3)	99 (20,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Appétit diminué	69 (7,2)	5 (1,0)
Hyperuricémie	37 (3,9)	9 (1,9)
Polydipsie	100 (10,4)	17 (3,5)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Spasmes musculaires	35 (3,6)	17 (3,5)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	109 (11,3)	42 (8,7)
Céphalées	241 (25,1)	121 (25,1)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	55 (5,7)	21 (4,3)
Troubles rénaux et urinaires		
Nycturie	280 (29,1)	63 (13,0)
Pollakiurie	223 (23,2)	26 (5,4)
Polyurie	368 (38,3)	83 (17,2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	33 (3,4)	13 (2,7)
Éruption cutanée	40 (4,2)	9 (1,9)

Étude REPRISE

Le Tableau 2 ci-dessous, énumère les effets indésirables survenus durant le traitement à une fréquence d'au moins 3 % et supérieure à celle notée avec le placebo au cours de l'étude REPRISE.

Tableau 2 Effets indésirables survenus durant le traitement à une fréquence d'au moins 3 % avec le tolvaptan et supérieure à celle notée avec le placebo, au cours de l'étude REPRISE		
Phase de traitement à simple insu (fréquence ≥ 3 % seulement)		
Système - Organe - Classe Terme recommandé	Tolvaptan (N = 1491) n (%)	-
Troubles gastro-intestinaux		
Sécheresse de la bouche	132 (8,9)	-
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Fatigue	64 (4,3)	-
Soif	430 (28,8)	-
Infections et infestations		
Infection virale des voies respiratoires supérieures	47 (3,2)	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Polydipsie	146 (9,8)	-
Troubles du système nerveux		
Céphalées	63 (4,2)	-
Troubles rénaux et urinaires		
Nycturie	308 (20,7)	-
Pollakiurie	70 (4,7)	-
Polyurie	475 (31,9)	-
Phase de traitement à double insu (fréquence ≥ 3 % et supérieure à celle notée avec le placebo)		
Système - Organe - Classe Terme recommandé	Tolvaptan (N = 681) n (%)	Placebo (N = 685) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	25 (3,7)	15 (2,2)
Constipation	22 (3,2)	18 (2,6)
Diarrhée	47 (6,9)	23 (3,4)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Fatigue	46 (6,8)	24 (3,5)
Soif	27 (4,0)	13 (1,9)
Épreuves de laboratoire		
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	25 (3,7)	9 (1,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Goutte	21 (3,1)	20 (2,9)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	25 (3,7)	19 (2,8)
Troubles rénaux et urinaires		
Nycturie	32 (4,7)	12 (1,8)
Polyurie	36 (5,3)	11 (1,6)

Atteinte hépatique

Étude TEMPO 3:4

Au cours de l'étude TEMPO 3:4, une élévation du taux d'ALT (> 3 fois la LSN) a été observée chez 4,4 % (42/958) des patients traités par le tolvaptan et chez 1,0 % (5/484) des patients sous placebo, et une élévation du taux d'AST (> 3 fois la LSN) a été observée chez 3,1 % (30/958) des patients traités par le tolvaptan et chez 0,8 % (4/484) des patients sous placebo, lorsque la surveillance de la hausse des enzymes hépatiques s'effectuait tous les 3 à 4 mois (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité). Une élévation du taux d'ALT (> 5 fois la LSN) a été observée chez 2,3 % (22/958) des patients traités par le tolvaptan et chez 0,4 % (2/484) des patients sous placebo. Des élévations semblables du taux d'AST ont été relevées chez 1,9 % (18/958) des patients traités par le tolvaptan et chez 0,4 % (2/484) des patients sous placebo. Une élévation du taux d'ALT (> 10 fois et > 20 fois la LSN) a été observée chez 1,3 % (12/958) et 0,6 % (6/958) des patients traités par le tolvaptan, respectivement, mais aucun patient sous placebo n'a présenté de telles élévations. Une élévation du taux d'AST (> 10 fois et 20 fois la LSN) a été observée chez 1,0 % (10/958) et 0,3 % (3/958) des patients traités par le tolvaptan, respectivement, mais aucun patient sous placebo n'a présenté de telles élévations. Deux (2/957, 0,2 %) de ces patients ayant reçu le tolvaptan, de même qu'un troisième patient ayant participé à une étude de prolongation en mode ouvert (TEMPO 4:4), ont présenté des hausses des enzymes hépatiques (> 3 fois la LSN) s'accompagnant d'élévations de la bilirubine totale (> 2 fois la LSN). Lors de cette étude pivot, aucun cas d'insuffisance hépatique cliniquement apparent n'a été signalé.

Étude REPRISE

Durant la phase préliminaire à simple insu de l'étude REPRISE, des élévations (> 3 fois la LSN) des taux d'ALT et d'AST ont été observées chez 0,2 % (3/1478) et 0,2 % (3/1477) des patients traités par le tolvaptan, respectivement. Une élévation du taux d'ALT (> 5 fois la LSN) a été observée chez 0,1 % (1/1478) des patients traités par le tolvaptan; aucun patient n'a présenté d'élévations (> 10 fois ou > 20 fois la LSN) du taux d'ALT. Aucune élévation du taux d'AST (> 5 fois la LSN), (> 10 fois la LSN) ou (> 20 fois la LSN) n'a été observée.

Durant la phase à double insu, tous les patients ont fait l'objet d'une surveillance mensuelle de la hausse des enzymes hépatiques. Des élévations (> 3 fois la LSN) du taux d'ALT ont été observées chez 5,6 % (38/681) des patients traités par le tolvaptan et 1,2 % (8/685) des patients sous placebo au cours de l'étude REPRISE, alors que des élévations (> 3 fois la LSN) du taux d'AST ont été signalées chez 3,5 % (24/681) des patients qui ont reçu le tolvaptan et 0,9 % (6/685) des patients sous placebo. Une élévation du taux d'ALT (> 5 fois la LSN) a été observée chez 3,4 % (23/681) des patients traités par le tolvaptan et chez 0,7 % (5/685) des patients sous placebo. Des élévations semblables du taux d'AST ont été relevées chez 1,8 % (12/681) des patients traités par le tolvaptan et chez 0,6 % (4/685) des patients sous placebo. Une élévation du taux d'ALT ou d'AST (> 10 fois la LSN) a été observée chez 1,2 % (8/681) des patients traités par le tolvaptan et 0,6 % (4/685) des patients sous placebo. Une élévation du taux d'ALT ou d'AST (> 20 fois la LSN) a été observée chez 0,1 % (1/681 et 1/685, respectivement) des patients traités par le tolvaptan et sous placebo. Chez les 29 sujets du groupe tolvaptan qui ont cessé de prendre le médicament par suite d'une élévation potentiellement importante sur le plan clinique du taux d'ALT (> 3 fois la LSN), les valeurs sont revenues à la normale après l'arrêt du traitement par le tolvaptan. Chez les 9 sujets du groupe tolvaptan qui ont cessé de prendre le produit médicinal à l'étude à la suite d'une élévation potentiellement importante sur le plan clinique du taux d'ALT (> 3 fois la LSN), les concentrations d'ALT

sont revenues à la normale chez tous les sujets à l'exception d'un; ce sujet avait présenté 4 événements indésirables graves touchant la fonction hépatique survenus durant le traitement dont le dernier a commandé l'abandon du traitement par le tolvaptan; les taux étaient revenus à la normale après l'arrêt du traitement. Dans l'ensemble, aucun sujet n'a satisfait aux critères de la règle de Hy sur les valeurs de laboratoire potentiellement importantes sur le plan clinique, soit la présence d'une hausse des enzymes hépatiques (> 3 fois la LSN) accompagnée d'une élévation du taux de bilirubine totale (> 2 fois la LSN). Les données portent à croire que la surveillance mensuelle de la fonction hépatique au cours du traitement aide à déceler rapidement la hausse des enzymes hépatiques et à réduire le risque de lésion hépatique d'origine médicamenteuse.

Administration concomitante d'antihypertenseurs

Chez les patients atteints de MPRAD qui prennent des antihypertenseurs, la fréquence des étourdissements, de la présyncope et de la syncope a été plus élevée chez les patients traités par le tolvaptan que chez ceux qui recevaient le placebo, comme on peut le voir au Tableau 3, ci-après (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Événements indésirables liés à l'hypotension).

Tableau 3 Fréquence des événements indésirables associés à la baisse de tension artérielle durant l'étude TEMPO 3:4

Système – Organe - Classe	Événement indésirable	Sans antihypertenseurs		Avec antihypertenseurs	
		Tolvaptan (N = 129)	**Placebo (N = 64)**	**Tolvaptan (N = 832)**	**Placebo (N = 419)**
Troubles du système nerveux	Étourdissements	8 (6,2 %)	5 (7,8 %)	101 (12,1 %)	37 (8,8 %)
	Étourdissements à l'effort	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
	Étourdissements orthostatiques	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	6 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Présyncope	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (0,4 %)	0 (0,0 %)
	Syncope	3 (2,3 %)	0 (0,0 %)	13 (1,6 %)	3 (0,7 %)
Total		11 (8,5 %)	5 (7,8 %)	116 (13,9 %)	39 (9,3 %)

Les occurrences multiples d'un même événement indésirable ont été calculées une seule fois.

Taux accrus de sodium sérique

Étude TEMPO 3:4

La fréquence globale d'hypernatrémie, signalée en tant qu'événement indésirable au cours de l'étude TEMPO 3:4, a été de 2,8 % chez les patients traités par le tolvaptan et de 1,0 % chez les patients sous placebo. La fréquence à laquelle on a mesuré des taux de sodium sérique s'élevant au-delà de 150 mEq/L a été de 4,0 %, et de 1,4 %, respectivement. Dans aucun cas n'a-t-il fallu mettre fin au traitement par le tolvaptan. Les taux de sodium minimaux moyens étaient de 1 à 3 mEq/L plus élevés que ceux ayant été observés chez les patients sous placebo.

Étude REPRISE

Au cours de la phase à simple insu, aucun cas d'hypernatrémie n'a été relevé. Durant la phase de traitement à double insu de l'étude REPRISE, la fréquence d'hypernatrémie a été de 0,4 % chez les patients traités par le tolvaptan et de 0 % chez les patients sous placebo. Aucun de ces événements n'a mené à l'abandon du traitement par le tolvaptan.

Taux accrus d'acide urique sérique

TEMPO 3:4

La clairance réduite de l'acide urique par voie rénale est un effet connu du tolvaptan. Des cas de goutte ont été observés chez 2,9 % (20/961) des patients sous tolvaptan et 1,4 % (7/483) des patients sous placebo, au cours de l'étude TEMPO 3:4. On a dû plus souvent avoir recours à des médicaments contenant de l'allopurinol (8,2 % vs 5,8 %), du benzbromarone (0,4 % vs 0,2 %) et de la colchicine (2,3 % vs 0,8 %) pour prendre en charge la goutte chez les patients traités par le tolvaptan qu'on a dû le faire chez les patients sous placebo. De même, on a signalé plus souvent chez les patients sous tolvaptan que chez les témoins sous placebo des taux accrus d'acide urique dans le sang (s'élevant à plus de 10 mg/dL), la fréquence ayant été de 6,2 % et de 1,7 %, respectivement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Taux accrus d'acide urique sérique). Les taux d'acide urique sérique moyens ont augmenté d'environ 0,9 mg/dL par rapport au début de l'étude chez les patients traités par le tolvaptan (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

Étude REPRISE

Au cours de la phase à simple insu, la goutte a été signalée à une fréquence de 0,5 % (7/1491). Au cours de l'essai contrôlé par placebo mené à double insu chez des patients atteints de MPRAD présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) se situant entre la fin du stade 2 et le début du stade 4, la goutte a été observée chez 3,1 % (21/681) des patients traités par le tolvaptan et 2,9 % (20/685) des patients sous placebo.

Effets indésirables liés au médicament peu fréquents signalés au cours des études cliniques (< 3 %)
Les effets indésirables suivants se sont manifestés chez moins de 3 % des patients atteints de MPRAD traités par le tolvaptan et à une fréquence supérieure à celle notée avec le placebo dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo menée à double insu (n = 961 pour le tolvaptan; n = 483 pour le placebo). Ces effets ne sont pas mentionnés ailleurs dans la monographie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hyperglycémie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

Effets indésirables liés au médicament signalés après la commercialisation du médicament
Des cas d'angio-œdème, de choc anaphylactique et d'éruption cutanée généralisée ont été signalés très rarement après l'administration de tolvaptan dans des indications non reliées à la MPRAD.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu
Le tolvaptan est un substrat du CYP3A et son administration en concomitance avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A peut influencer l'exposition au tolvaptan. Il faut surveiller la réponse du patient et ajuster la dose en conséquence, s'il y a lieu (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le tolvaptan n'est ni inhibiteur ni inducteur de son propre métabolisme.

Il a été démontré dans le cadre d'études non cliniques que le tolvaptan est un substrat et un inhibiteur compétitif de la glycoprotéine P; on n'a pas mené d'étude sur les autres transporteurs.

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

Interactions médicament-médicament

Effets d'autres médicaments sur le tolvaptan

Inhibiteurs du CYP3A
L'administration concomitante de tolvaptan à raison d'une dose unique de 30 mg et de kétoconazole à 200 mg une fois par jour a entraîné une augmentation de 440 % de l'ASC et de 248 % de la C_{max} du tolvaptan (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs du CYP3A).

Inducteurs du CYP3A
L'administration concomitante de tolvaptan à raison d'une dose orale unique de 240 mg et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, à 600 mg une fois par jour, à l'état d'équilibre, a entraîné une diminution de la C_{max} et de l'ASC_t du tolvaptan d'environ 85 % (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inducteurs du CYP3A).

Inhibiteurs de la P-gp
L'administration concomitante de tolvaptan et d'inhibiteurs de la P-gp n'a pas fait l'objet d'essais cliniques menés dans le but d'évaluer cette interaction (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs de la P-gp).

Effets du tolvaptan sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A
Administré à des volontaires sains, le tolvaptan, un substrat du CYP3A, n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'autres substrats du CYP3A, p. ex., la warfarine ou l'amiodarone. Toutefois, l'administration concomitante de lovastatine et de tolvaptan a augmenté par un facteur de 1,3 à 1,4 les concentrations plasmatiques de lovastatine, ce qui laisse croire à un effet potentiel sur les médicaments qui sont des substrats faibles des substrats CYP3A.

Digoxine
Les concentrations de digoxine à l'état d'équilibre ont augmenté de façon statistiquement significative (soit d'environ 30 % d'après la C_{max} et de 20 % d'après l'ASCτ) lorsque la digoxine a été administrée en concomitance avec de multiples doses de 60 mg (une fois par jour) de tolvaptan; les études *in vitro* révèlent que le tolvaptan est un substrat et un inhibiteur compétitif de la glycoprotéine P. Les patients qui reçoivent de la digoxine doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler une augmentation excessive des effets de la digoxine après l'ajout de tolvaptan.

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

Analogues de la vasopressine
En plus d'exercer sur le rein des effets aquarétiques, le tolvaptan peut bloquer les récepteurs V_2 de la vasopressine vasculaire qui participent à la libération de facteurs de coagulation (p. ex., le facteur von Willebrand) par les cellules endothéliales. Par conséquent, l'effet des analogues de la vasopressine tels que la desmopressine peut être atténué lorsque ceux-ci sont administrés en concomitance avec le tolvaptan pour prévenir ou stopper une hémorragie.

Interactions médicament-aliment

Jus de pamplemousse
L'administration de tolvaptan en même temps que l'ingestion de 240 mL de jus de pamplemousse a eu pour effet de doubler les concentrations maximales (C_{max}) de tolvaptan mais n'a pas eu d'effet sur la demi-vie d'élimination du tolvaptan (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs du CYP3A).

Interactions médicament-plante médicinale
Les interactions avec des produits à base de plantes n'ont pas été établies; toutefois, il faut éviter de prendre du millepertuis durant le traitement par JINARC.

Interactions pharmacodynamiques

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le traitement par JINARC doit être amorcé et surveillé par un médecin qui possède de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la maladie polykystique rénale (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Lors d'un commun accord pour entreprendre le traitement par JINARC le formulaire d'entente entre le patient et le prescripteur (FEPP) devra être signé et dûment documenté. Cette exigence doit être respectée chez tous les patients avant l'instauration du traitement par JINARC (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE). Cette entente écrite devra être tenue à jour tant et aussi longtemps que se poursuivra le traitement par JINARC.

Avant d'entreprendre le traitement par JINARC, il est important de déterminer si le rapport bienfait-risque attendu est favorable au patient qu'on envisage de traiter. D'après les résultats de l'étude TEMPO 3:4, les patients les plus susceptibles de tirer des bienfaits du traitement par JINARC semblent être ceux chez qui la MPRAD évolue rapidement ou a atteint le stade où elle amorce une évolution rapide, mais avant que soit survenue une destruction étendue de l'architecture rénale. Les facteurs associés à une évolution rapide de la MPRAD comprennent une imposante masse kystique totale à un âge donné, mesurée en fonction du volume rénal total (VRT), une insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 2 ou 3, une détérioration rapide de la fonction rénale et la présence d'hypertension généralisée ou d'albuminurie (voir aussi Considérations

posologiques, ci-dessous). À l'inverse, les patients atteints de MPRAD qui ne présentent aucun signe d'hypertension, et en particulier ceux qui ont atteint un stade peu avancé de la maladie et dont la fonction rénale est excellente (p. ex., clairance de la créatinine estimée [ClCre] ≥ 120 mL/min, témoignant d'une hyperfiltration [compensatoire] des glomérules rénaux), semblent tirer peu de bienfaits à court terme pour ce qui est de l'évolution du VRT ou du ralentissement du déclin de la fonction rénale. D'après les résultats de l'étude REPRISE, les patients les plus susceptibles de tirer des bienfaits du traitement par JINARC semblent être ceux qui sont exposés à un risque élevé de déclin progressif du DFGe établi selon la fonction rénale compte tenu de l'âge (patients de 18 à 65 ans dont le DFGe initial se situe entre 25 et 65 mL/min/1,73 m^2).

Tous les patients doivent être mis au courant du risque de lésion hépatique idiosyncrasique d'origine médicamenteuse associé à l'emploi du tolvaptan pour le traitement de la MPRAD (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité), et de la nécessité d'exercer une surveillance de la fonction hépatique tout au long du traitement par JINARC.

Dans le but d'améliorer l'évaluation continue des effets à long terme du tolvaptan en présence de MPRAD, tous les patients qui entreprennent un traitement par JINARC doivent être informés de la possibilité de participer au registre canadien de suivis cliniques des patients traités par JINARC.

Dès le début du traitement par JINARC, il faut encourager tous les patients à boire de l'eau à volonté et de façon régulière afin de compenser la perte d'eau associée à l'augmentation du volume urinaire, cela afin de prévenir la survenue d'une déshydratation et d'une hypernatrémie dues aux effets aquarétiques du tolvaptan (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Déshydratation).

Dose recommandée et ajustement posologique

JINARC doit être pris deux fois par jour suivant un schéma associant deux doses distinctes de tolvaptan, soit 45 + 15 mg, 60 + 30 mg ou 90 + 30 mg, qui correspondent à des doses quotidiennes totales de tolvaptan de 60, 90 ou 120 mg, respectivement.

La dose initiale de JINARC s'établit généralement à 60 mg par jour de tolvaptan, administrés en deux doses distinctes suivant le schéma 45 + 15 mg; la dose de 45 mg étant prise au réveil et celle de 15 mg, environ 8 heures plus tard. La dose initiale doit être progressivement augmentée à 90 mg par jour de tolvaptan, administrés suivant le schéma 60 + 30 mg, puis à 120 mg par jour de tolvaptan, administrés suivant le schéma 90 + 30 mg, si cette dose est tolérée, en laissant au moins une semaine s'écouler entre chaque augmentation de la dose. La progression posologique doit se faire de façon judicieuse afin d'éviter que les doses élevées ne puissent être tolérées en raison d'une augmentation trop rapide de la posologie. Les médecins peuvent revenir à des doses moins élevées d'après la tolérabilité du patient et passer de nouveau à des doses plus élevées au moment opportun. Normalement, il faut maintenir la plus haute dose de tolvaptan pouvant être tolérée par le patient.

Dans le but d'atteindre une inhibition aussi complète et constante que possible de l'activité de la vasopressine au niveau des récepteurs V_2 rénaux, la posologie doit être ajustée, tout en maintenant un équilibre liquidien acceptable, afin d'influencer de manière optimale l'évolution du VRT ou le ralentissement du déclin de la fonction rénale. La mesure de l'osmolalité urinaire permet d'établir si une dose donnée de JINARC parvient à inhiber adéquatement l'activité de la vasopressine et peut être utilisée dans le but d'optimiser les bienfaits cliniques de JINARC chez les patients atteints de MPRAD. Le traitement par JINARC est plus susceptible d'entraîner une réponse clinique favorable chez les patients qui présentent de plus grandes variations moyennes de l'osmolalité urinaire par rapport aux valeurs de

référence (voir ESSAIS CLINIQUES, Figures 4 et 5). Dans la plupart des cas, une diminution cible d'au moins 300 mOsm/kg par rapport à la valeur de référence peut être considérée idéale, mais une diminution d'au moins 200 mOsm/kg par rapport à la valeur de référence peut être appropriée chez ceux qui présentent un risque modéré d'évolution de la maladie et chez qui le cours de la maladie est relativement peu avancé, mais qui sont néanmoins candidats au traitement par JINARC. Dans la mesure du possible, il faut maintenir en tout temps l'osmolalité urinaire à une valeur absolue de moins de 300 mOsm/kg (voir ESSAIS CLINIQUES).

La mesure de la capacité du rein à produire une urine concentrée avant l'instauration du traitement par JINARC aidera à déterminer le niveau subséquent d'inhibition de la vasopressine obtenue avec un schéma posologique particulier de tolvaptan. Les mesures faites par la suite seront utiles pour orienter l'adaptation posologique du tolvaptan, particulièrement dans le cas des patients chez qui la tolérabilité limite la dose. L'évaluation initiale de la capacité du rein à produire une urine concentrée, préalable à l'instauration du traitement par JINARC, doit être menée après une restriction liquidienne complète de 10 à 14 heures la veille de l'examen, au moyen d'une analyse de l'osmolalité ou de la gravité spécifique de l'urine. Durant le traitement par JINARC, la mesure de l'osmolalité ou de la gravité spécifique de l'urine doit être effectuée à la fin de l'intervalle posologique (creux plasmatique), avant la prise de la dose du matin, afin d'établir la variation de l'osmolalité urinaire par rapport à la valeur de référence. Toutefois, la restriction liquidienne ne s'applique pas aux patients déjà traités par le tolvaptan, qui doivent consommer des liquides en quantité habituelle la veille de l'examen. Bien qu'elle ne soit pas expressément évaluée, une gravité spécifique de l'urine de l'ordre de 1,005 correspond généralement à une osmolalité urinaire inférieure à 300 mOsm/kg; cela dit, l'utilisation d'une mesure de la gravité spécifique est considérée comme étant moins précise qu'une mesure directe de l'osmolalité urinaire.

Les patients doivent être avisés d'éviter d'interrompre sans raison leur traitement par JINARC et de l'importance de prendre tous les jours leur médicament suivant le schéma posologique recommandé afin d'obtenir des résultats optimaux sur le plan du ralentissement de l'évolution des kystes rénaux et de la préservation de la fonction rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

JINARC peut être pris avec ou sans aliments.

Il faut interrompre le traitement si la capacité de boire ou l'accès à de l'eau sont limités.

<u>Considérations posologiques</u>

Des épreuves fonctionnelles hépatiques, dont le dosage de la bilirubine totale, doivent être effectuées avant l'instauration du traitement par JINARC, afin d'établir les paramètres de référence de la fonction hépatique. JINARC est contre-indiqué en présence d'une altération de la fonction hépatique d'importance clinique (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité, et/ou Insuffisance hépatique). Le traitement par JINARC ne doit pas être instauré chez les patients qui présentent des taux d'AST/ALT s'élevant >3 fois la LSN. Cela dit, la présence en nombre considérable de kystes hépatiques en l'absence d'un déclin avancé de la fonction hépatique ne devrait pas constituer une entrave à l'instauration d'un traitement par JINARC chez les patients atteints de MPRAD.

Dans le but de réduire le risque de lésion hépatique significative et/ou irréversible, on doit exercer une surveillance régulière et continue des taux de transaminases hépatiques au moyen d'analyses sanguines effectuées au cours du traitement par JINARC (tous les mois pendant les 18 premiers mois, tous les 3 mois pendant les 12 mois suivants puis tous les 3 à 6 mois par la suite).

S'il y a apparition de symptômes ou de signes évocateurs d'une atteinte hépatique, ou si des élévations anormales des taux d'ALT ou d'AST sont décelées, le traitement par JINARC devra être interrompu immédiatement, et il faudra procéder sans délai, idéalement en l'espace de 48 à 72 heures, à de nouvelles évaluations de la fonction hépatique, c.-à-d. ALT, AST, bilirubine totale et phosphatase alcaline (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques). Les évaluations doivent se poursuivre à une fréquence accrue jusqu'à ce que se stabilisent ou se résorbent les symptômes, les signes et les anomalies de laboratoire, après quoi on peut envisager de réinstaurer prudemment le traitement par JINARC.

Selon la pratique clinique actuelle, le traitement par JINARC doit être interrompu lorsque des analyses confirment l'élévation soutenue ou croissante des taux de transaminases, et il doit être abandonné de façon définitive si des élévations significatives et/ou des symptômes cliniques de lésion hépatique persistent. L'abandon définitif est recommandé, notamment, en présence des critères ci-dessous :

- ALT ou AST > 8 fois la LSN
- ALT ou AST > 5 fois la LSN, durant plus de 2 semaines
- ALT ou AST > 3 fois la LSN **et** bilirubine totale > 2 fois la LSN ou RIN > 1,5
- ALT ou AST > 3 fois la LSN avec symptômes persistants de lésion hépatique (décrits ci-dessus).

Si les taux d'ALT et d'AST se maintiennent < 3 fois la LSN, on peut poursuivre prudemment le traitement par JINARC en effectuant de fréquentes vérifications étant donné que, chez certains patients, les taux de transaminases semblent se stabiliser avec la poursuite du traitement sans qu'il y ait augmentation des autres paramètres de la fonction hépatique.

Insuffisance hépatique
Aucune étude n'a été menée visant à déterminer l'effet d'une insuffisance hépatique sur les concentrations de tolvaptan dans le traitement de la MPRAD. Il faut prendre en charge de manière prudente les patients qui accusent une insuffisance hépatique et procéder régulièrement au dosage des enzymes hépatiques.

Compte tenu du potentiel de lésion hépatocellulaire associé au tolvaptan, les patients dont la fonction hépatique est altérée dans une mesure significative sur le plan clinique ne doivent pas être traités par le tolvaptan (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité).

Insuffisance rénale
On ne s'attend pas à ce que le traitement par le tolvaptan apporte des bienfaits aux patients anuriques ou à ceux qui ont atteint ou sont en voie d'atteindre le stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale). Le traitement doit être évité chez ces patients.

Élévations des taux sériques d'acide urique
Le traitement au tolvaptan peut entraîner une augmentation du taux sérique d'acide urique et des cas de goutte clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperuricémie, EFFETS INDÉSIRABLES, Taux accrus d'acide urique sérique, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). Les taux d'acide urique doivent être évalués avant l'instauration du traitement par JINARC et au cours de celui-ci, selon l'état clinique.

Inhibiteurs du CYP3A
Il est nécessaire de réduire la dose de JINARC chez les patients qui se font prescrire des inhibiteurs

puissants du CYP3A (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Médicaments métabolisés par le CYP3A ou transportés par la P-gp, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les schémas posologiques à 120 mg/jour (90 + 30 mg) et à 90 mg/jour (60 + 30 mg) doivent être ajustés de façon à réduire la dose à 30 mg une fois par jour au réveil. Le schéma posologique à 60 mg/jour (45 + 15 mg), pourra quant à lui être ajusté de façon à réduire la dose à 15 mg une fois par jour au réveil. Le traitement pourra être poursuivi de manière prudente. Si ces doses réduites ne sont pas bien tolérées, il faut diminuer davantage la posologie ou cesser d'administrer ces agents en concomitance.

Chez les patients qui prennent en concomitance des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs du CYP3A), la dose administrée suivant les schémas posologiques à deux doses distinctes doit être réduite de moitié; par exemple, dans le cas du schéma à 120 mg/jour (90 + 30 mg), on passera à 45 + 15 mg par jour. S'il est nécessaire de réduire davantage la posologie, la deuxième dose de la journée sera maintenue à 15 mg et la première dose de la journée sera réduite au besoin.

Inducteurs du CYP3A
Éviter d'utiliser JINARC avec des inducteurs puissants du CYP3A (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Médicaments métabolisés par le CYP3A ou transportés par la P-gp, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dose oubliée
Si le patient oublie de prendre une dose de JINARC, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue et à la dose prescrite à ce moment.

Administration
Le tolvaptan peut être pris avec ou sans aliments et sans tenir compte de l'heure des repas. Il ne doit pas être pris en même temps que du jus de pamplemousse, ou après avoir mangé un pamplemousse, car cela pourrait entraîner une augmentation significative des concentrations du tolvaptan.

SURDOSAGE

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

On n'a pas observé de mortalité chez les rats ou les chiens ayant reçu par voie orale des doses uniques de 2000 mg/kg (dose maximale réalisable). Par contre, une dose orale unique de 2000 mg/kg s'est révélée mortelle chez la souris, et les symptômes de toxicité relevés chez les souris atteintes comprenaient une diminution de l'activité locomotrice, une démarche chancelante, des tremblements et une hypothermie.

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

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

La surveillance par des ECG doit commencer immédiatement et se poursuivre jusqu'à ce que les paramètres de l'ECG se situent à des niveaux normaux. La dialyse peut se révéler inefficace pour éliminer le tolvaptan en raison de la forte affinité de liaison du médicament pour la protéine plasmatique humaine (> 98 %). Une surveillance et un suivi médicaux étroits doivent se poursuivre jusqu'à ce que le patient se rétablisse.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

JINARC (tolvaptan) est un antagoniste sélectif des récepteurs V_2 de la vasopressine dont l'affinité pour les récepteurs V_2 est 1,8 fois supérieure à celle de l'arginine-vasopressine (AVP) native. L'affinité du tolvaptan pour le récepteur V_2 est 29 fois supérieure à celle pour le récepteur V_{1a}. Pris oralement, le tolvaptan inhibe la liaison de la vasopressine au récepteur V_2 dans le rein. La diminution de la liaison de la vasopressine au récepteur V_2 a pour effet d'abaisser l'activité de l'adénylate cyclase et, de ce fait, de diminuer les taux intracellulaires d'adénosine 3′, 5′-monophosphate cyclique (AMPc). Dans les cellules épithéliales humaines de kystes dus à la MPRAD, le tolvaptan a inhibé *in vitro* la croissance kystique stimulée par l'AVP et la sécrétion de liquide dépendant du chlore dans les kystes. Dans les modèles animaux, les concentrations moins élevées d'AMPc ont été associées à une diminution de la vitesse de croissance du volume rénal total ainsi qu'à un ralentissement du rythme auquel se forment et grossissent les kystes rénaux. L'inhibition du récepteur V_2 dans les cellules épithéliales du rein empêche aussi les vésicules contenant de l'aquaporine 2 de se fusionner avec la membrane plasmatique qui à son tour entraîne une augmentation de la clairance d'eau libre, c.-à-d. de l'aquarèse, et une diminution de l'osmolalité de l'urine.

Les métabolites du tolvaptan ne présentent que peu d'activité antagoniste, sinon aucune, pour les récepteurs V_2 humains comparativement au tolvaptan. On a observé au cours d'études *in vitro* que les deux énantiomères du tolvaptan exercent une activité de puissance égale au niveau du récepteur V_2.

Pharmacodynamie

Le tolvaptan inhibe la liaison de la vasopressine au récepteur V_2 dans le rein durant une journée complète lorsqu'il est administré suivant les schémas à deux doses distinctes recommandés chez les patients atteints de maladie polykystique rénale autosomique dominante (MPRAD), comme en témoignent l'augmentation du volume urinaire et la diminution de l'osmolalité de l'urine, qui baisse d'environ 250 à 300 mOsm/kg par rapport à la valeur initiale ou s'établit en deçà de 300 mOsm/kg. La baisse sous les 300 mOsm/kg survient chez une plus forte proportion de patients traités aux doses élevés, p. ex., au schéma de 90 + 30 mg/jour,

que chez les patients traités à plus faibles doses.

Chez les sujets en bonne santé ou les patients atteints d'IRC au stade 1 à 4 recevant une seule dose de tolvaptan, le début des effets aquarétiques s'est produit dans les 1 à 2 heures suivant l'administration de la dose. Chez les sujets en bonne santé ayant reçu des doses uniques de 60 mg et de 90 mg, un effet maximal, soit une hausse d'environ 9 mL/min du taux d'excrétion urinaire peut être observé entre 4 et 8 heures suivant l'administration de la dose. Des doses plus élevées de tolvaptan n'augmentent pas davantage l'effet maximal sur le taux d'excrétion urinaire mais elles permettent à l'effet de se maintenir plus longtemps. L'action du tolvaptan prend fin rapidement, le taux d'excrétion urinaire revenant à sa valeur initiale au cours des 24 heures qui suivent l'administration d'une dose de 90 mg.

On observe une corrélation positive entre les hausses du volume urinaire quotidien en réponse au traitement par le tolvaptan et l'état de la fonction rénale au début du traitement. Après avoir traité des patients atteints d'IRC au stade 1 ou 2 suivant un schéma à 90 + 30 mg, on a relevé une variation d'environ 4 L du volume urinaire quotidien moyen, celui-ci s'établissant à environ 7 L au total. Chez les patients au stade 4, la variation moyenne du volume urinaire quotidien a été d'environ 2 L, et le volume urinaire quotidien total s'est établi à environ 5 L. L'osmolalité urinaire semble atteindre un niveau de suppression maximale à un taux d'excrétion urinaire d'environ 4 mL/min ou d'environ 5 L/jour.

L'excrétion accrue d'eau libre peut faire augmenter le taux de sodium sérique à moins que l'on ajuste l'apport liquidien de manière à compenser la production d'une plus grande quantité d'urine. Après avoir traité des patients atteints d'IRC au stade 1 à 4 suivant un schéma à 90 + 30 mg, on a relevé une augmentation d'environ 2 mEq/L du taux moyen de sodium sérique.

Les concentrations plasmatiques de l'AVP native peuvent s'élever (moyenne de 2-9 pg/mL) au cours du traitement par le tolvaptan et retourner à leurs valeurs initiales lorsque le traitement prend fin.

Chez les patients qui prennent le tolvaptan, on observe de légères baisses du débit de filtration glomérulaire (DFG) telles que mesurées par la clairance de l'iothalamate qui est de l'ordre de 6 à 10 %, peu de temps après l'instauration du traitement par JINARC et indépendamment de l'état initial de la fonction rénale. Il existe une forte corrélation entre les variations (exprimées en pourcentage) du flux plasmatique rénal et celles du DFG. Ces changements sont réversibles lorsque cesse l'administration de tolvaptan. On pense que ces changements pourraient survenir en réponse à la baisse observée de l'osmolalité urinaire causée par le tolvaptan.

Les taux sériques de créatinine et de cystatine C sont légèrement augmentés chez les patients atteints d'IRC au stade 1 à 3, les variations de la créatininémie étant deux fois plus grandes chez les patients atteints d'IRC au stade 4.

La clairance de l'acide urique est diminuée d'environ 20 à 25 % chez les patients dont le DFG estimé selon la méthode MDRD est supérieur à 30 mL/min/1,73 m^2. Les valeurs moyennes de l'acide urique ayant été observées au début de l'étude d'homologation pivot étaient de 5,6 mg/dL (n = 948) et sont passées à 6,4 mg/dL (n = 907) après 3 semaines d'augmentation graduelle de la dose de tolvaptan et de 6,5 mg/dL (n = 721) après 36 mois de traitement par le tolvaptan (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperuricémie). Chez les patients sous placebo, les valeurs moyennes de l'acide urique étaient de 5,5 mg/dL au départ (n = 482), de 5,6 mg/dL (n = 474) après 3 semaines de traitement et de 5,9 mg/dL (n = 406) après 36 mois de traitement.

Après 3 semaines de traitement par le tolvaptan à des doses allant de 90 à 120 mg/jour, les patients atteints de MPRAD ont vu leur volume rénal total (VRT) réduit d'environ 3,7 %, $p < 0,0001$ (voir ESSAIS CLINIQUES, Figure 1). Les patients qui présentent les plus grandes variations moyennes de l'osmolalité urinaire par rapport aux valeurs initiales sont ceux qui semblent répondre de façon plus marquée au

traitement par le tolvaptan (voir ESSAIS CLINIQUES, Figures 4 et 5). Les épisodes répétés d'affranchissement de l'inhibition, indiqués par une osmolalité urinaire plus élevée que l'osmolalité plasmatique, c.-à-d. supérieure à 300 mOsm/kg, peuvent agir en tant que stimulus de la division des cellules kystiques et de la progression de la maladie.

Chez les sujets en bonne santé, aucun prolongement de l'intervalle QT n'a été observé après l'administration de doses multiples de tolvaptan à 300 mg/jour durant 5 jours.

Pharmacocinétique

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

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

Une insuffisance hépatique ou une insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave diminue la clairance et augmente le volume de distribution du tolvaptan.

Absorption :
La biodisponibilité absolue du tolvaptan est de 56 % (intervalle de 42 à 80 %). Les données d'analyses *in vitro* indiquent que le tolvaptan est un substrat et un inhibiteur de la P-gp.

L'ingestion d'une dose unique de 90 mg de tolvaptan avec un repas riche en matières grasses a fait augmenter la C_{max} du tolvaptan par un facteur de 1,96, mais n'a pas donné lieu à une augmentation de l'ASC. De même, la prise de doses de 60 mg et de 30 mg a fait augmenter la C_{max} du tolvaptan par un facteur de 1,4 et 1,2, respectivement, mais n'a pas donné lieu à une augmentation significative de l'ASC.

Distribution :
Le tolvaptan se lie fortement à la protéine plasmatique (98 %).

Métabolisme :
Le tolvaptan est fortement métabolisé. Moins de 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

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

Excrétion :
Le tolvaptan est éliminé entièrement par des voies non rénales, une fraction d'environ 19 % de la dose radioactive administrée étant excrétée sous forme inchangée dans les fèces. Le reste est principalement métabolisé, sinon exclusivement, par les isoenzymes CYP3A. Après l'administration de doses par voie orale, la clairance est d'environ 4 mL/min/kg et la demi-vie de phase terminale est d'environ 9 heures. Le facteur d'accumulation du tolvaptan pour un schéma 1 fois par jour est de 1,3 et les concentrations minimales se situent à ≤ 16 % des concentrations maximales, laissant supposer une demi-vie dominante légèrement inférieure à 9 heures. On remarque une variation marquée entre les sujets sur le plan de l'exposition maximale et moyenne au tolvaptan avec un coefficient de variation allant de 30 à 60 %.

<u>Populations et situations particulières</u>

Enfants :
La pharmacocinétique du tolvaptan chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

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

Sexe :
Le sexe du patient n'a exercé aucun effet important sur la pharmacocinétique du tolvaptan.

Race :
Dans le cadre d'une étude ouverte croisée, on a administré à 24 hommes japonais et à 25 hommes de race blanche une seule dose de 30 mg par voie orale de tolvaptan. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC_{∞} du tolvaptan ont été seulement de 5 à 15 % plus élevées chez les sujets japonais comparativement aux sujets de race blanche.

Insuffisance hépatique :
Dans une analyse pharmacocinétique d'une population menée chez des patients atteints d'hyponatrémie, l'insuffisance hépatique modérée était associée à une diminution de 19 % de la clairance du tolvaptan, et l'insuffisance hépatique grave a été associée à une diminution de 24 % de la clairance ainsi qu'à une augmentation de 50 % du volume de distribution. Les effets de ces changements n'ont pas été étudiés chez des patients atteints de MPRAD, qui présentent généralement une fonction hépatique normale même s'ils sont atteints, à des degrés variables, d'une maladie polykystique hépatique.

Insuffisance rénale :
On a étudié le tolvaptan chez des sujets dont les reins fonctionnaient à des degrés variables après l'administration d'une dose unique de 60 mg. L'ASC_{∞} du tolvaptan chez les sujets ayant une ClCr < 30 mL/min était environ 1,9 fois plus élevée que chez les sujets ayant une ClCr > 60 mL/min, mais aucune corrélation n'a été relevée entre l'ASC_{∞} du tolvaptan et la modification des paramètres pharmacodynamiques (volume urinaire, apport liquidien, clairance de la créatinine, clairance d'eau libre, excrétion urinaire de créatinine, Na+ et K+). Le tolvaptan a augmenté la clairance d'eau libre et abaissé l'osmolalité urinaire sous les 300 mOsm/kg chez tous les sujets à l'étude. On observe une corrélation positive entre les hausses du volume urinaire et l'état initial de la fonction rénale, celles-ci étant significativement moins marquées chez les patients atteints d'IRC au stade 4, c.-à-d. dont le DFG est inférieur à 30 mL/min.

Il n'existe aucune donnée d'étude clinique sur les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min ni sur les patients subissant une dialyse d'entretien.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

JINARC (tolvaptan) est offert dans des emballages hebdomadaires contenant des plaquettes alvéolées sur lesquelles sont présentées les combinaisons suivantes de comprimés : 45 + 15 mg, 60 + 30 mg et 90 + 30 mg. Chacune des plaquettes alvéolées renferme 14 comprimés, dont une rangée de 7 comprimés à teneur élevée et une rangée de 7 comprimés à teneur moins élevée. Un comprimé à dose élevée doit être pris chaque matin, et un comprimé à dose moins élevée doit être pris chaque soir.

Les comprimés JINARC à 15 mg sont bleus, triangulaires, légèrement convexes, non rainurés et portent l'inscription en creux « otsuka » et « 15 » d'un côté.

Les comprimés JINARC à 30 mg sont bleus, ronds, légèrement convexes, non rainurés et portent l'inscription en creux « otsuka » et « 30 » d'un côté.

Les comprimés JINARC à 45 mg sont bleus, carrés, légèrement convexes, non rainurés et portent l'inscription en creux « otsuka » et « 45 » d'un côté.

Les comprimés JINARC à 60 mg sont bleus, de forme rectangulaire modifiée, légèrement convexes, non rainurés et portent l'inscription en creux « otsuka » et « 60 » d'un côté.

Les comprimés JINARC à 90 mg sont bleus, de forme pentagonale, légèrement convexes, non rainurés et portent l'inscription en creux « otsuka » et « 90 » d'un côté.

Ingrédients inactifs : Amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, lactose monohydraté, laque d'aluminium bleu FD&C n° 2 (colorant) et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

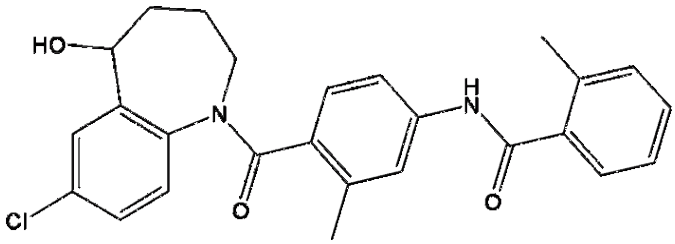
Substance pharmaceutique

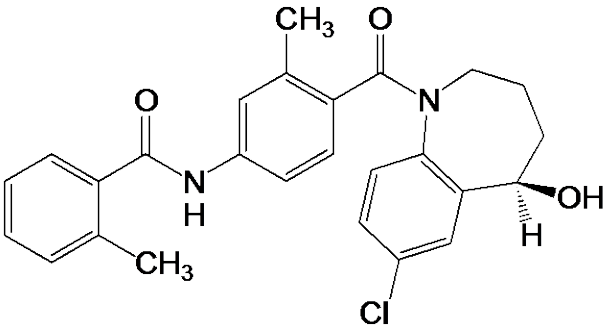
Dénomination commune : tolvaptan

Nom chimique : (±)-4'-[(7-chloro-2,3,4,5-tétrahydro-5-hydroxy-1*H*-1-benzazépine-1-yl)carbonyl]-*o*-tolu-*m*-toluidide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ 448,94

Formule développée :





énantiomère

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

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de JINARC dans le ralentissement de la progression de l'hypertrophie des reins (reflétant la croissance des kystes) et le déclin de la fonction rénale est fondée sur des essais contrôlés par placebo à répartition aléatoire et à double insu sur la MPRAD allant du stade précoce au stade avancé.

Étude TEMPO 3:4

Dans le cadre de l'essai pivot TEMPO 3:4, une étude multicentrique de 36 mois, contrôlée par placebo et menée à double insu auprès de 1445 patients adultes (de 18 à 50 ans) atteints de MPRAD au stade peu avancé et en évolution rapide (répondant aux critères de Ravine modifiés : volume rénal total [VRT] ≥ 750 mL et clairance de la créatinine estimée ≥ 60 mL/min). À l'issue d'une répartition aléatoire menée selon un rapport 2:1, les patients ont été traités avec JINARC (tolvaptan) ou ont reçu un placebo, respectivement. Les patients (n = 1444) ont été traités pendant une période allant jusqu'à 3 ans, puis suivis pendant 14 à 42 jours après la fin du traitement. Lors de la répartition aléatoire, les patients ont été stratifiés en fonction de plusieurs facteurs prédictifs d'une évolution plus rapide, notamment l'état initial de l'hypertension, du volume rénal et de la fonction rénale. La prise concomitante de médicaments standard s'est poursuivie chez tous les patients. Ceux-ci ont fait l'objet d'évaluations au moment de la sélection, au début de l'étude, durant la période de progression posologique hebdomadaire et de façon ponctuelle à intervalles d'au moins 4 mois. Ces évaluations portaient sur les résultats, les valeurs d'examens de laboratoire et l'innocuité. Au début de l'étude et lors des visites annuelles, un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) du VRT et des évaluations pharmacocinétiques ont également été réalisés. Les patients ayant participé à l'étude jusqu'à la fin ont été traités pendant 3 ans, puis suivis pour une période additionnelle de 2 à 6 semaines en vue d'une évaluation des effets sans médicament.

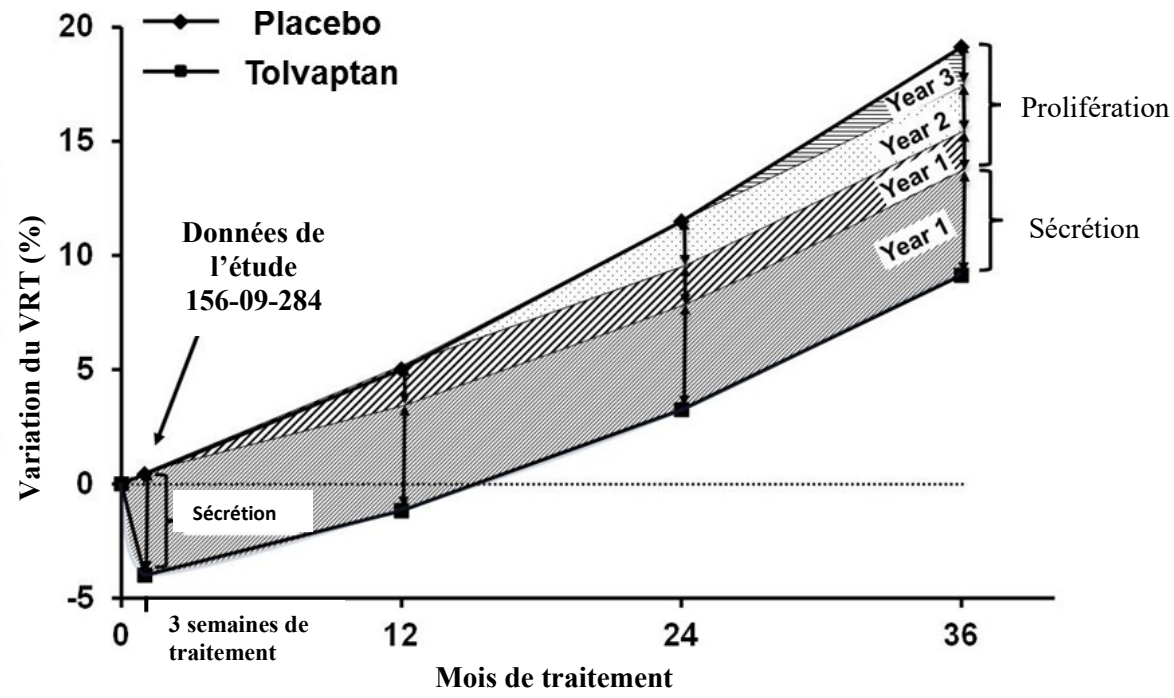
Les groupes tolvaptan (N = 961) et placebo (N = 484) étaient bien équilibrés; l'âge moyen des patients était de 39 ans, 52 % d'entre eux étaient de sexe masculin, et 84 % étaient de race blanche, 13 %, de race asiatique, et 3 %, d'autres races. Au début de l'étude, 79 % des patients étaient hypertendus; le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était en moyenne de 82 mL/min/1,73 m^2, calculé selon la formule CKD-EPI, et le VRT moyen s'établissait à 1692 mL (972 mL/m après ajustement en fonction de la taille). Suivant le calcul du DFGe selon la formule CKD-EPI, la répartition des patients en fonction des stades d'IRC dans les groupes tolvaptan et placebo était la suivante : stade 1 (35 %); stade 2 (48 %); et stade 3 (17 %). Au sein de la population à l'étude ayant reçu le placebo, les facteurs de stratification ont prédit de manière fiable une évolution plus rapide chez ceux qui présentaient des reins plus volumineux, un DFGe moins élevé ou une hypertension au début de l'étude. Tous les patients ont été encouragés à boire suffisamment d'eau pour éviter la soif ou la déshydratation, notamment avant de se coucher.

Le paramètre d'évaluation principal était la différence sur le plan de la variation du VRT, normalisée sous forme de pourcentage. Dans le groupe tolvaptan, le VRT a augmenté de 2,8 % par année (IC à 95 %, de 2,5 % à 3,1 %) comparativement à 5,5 % par année (IC à 95 %, de 5,1 % à 6,0 %) dans le groupe placebo, ce qui représente une réduction de 49,2 % de la croissance moyenne sur 3 ans ($p < 0,0001$).

L'analyse a également démontré que l'effet du traitement sur la croissance du VRT était le plus marqué durant la première année, se traduisant notamment par une croissance kystique négative dans le groupe tolvaptan (-1,7 %) et une croissance kystique positive dans le groupe placebo (4,6 %), ce qui donne un résultat de -6,3 % pour l'effet du traitement, soit une différence statistiquement significative entre les groupes ($p < 0,0001$). Cependant, le tolvaptan exerce un effet à court terme dit « sécrétoire » sur le VRT, probablement attribuable à son action aquarétique, qui entraîne une diminution du liquide dans les kystes rénaux et qui semble en grande partie réversible à l'arrêt du traitement par le tolvaptan (voir MODE

D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). En raison de ce phénomène, l'effet du tolvaptan sur la prolifération des kystes rénaux durant la première année, selon la mesure du VRT, semble plus marqué qu'il ne l'est en réalité (voir la Figure 1, ci-dessous). Ainsi, durant les deuxième et troisième années, l'hypertrophie rénale a progressé dans les deux groupes. D'autres réductions absolues de la croissance du VRT (par rapport au placebo) de 1,92 % par année (IC à 95 %, de 2,81 à 1,03 %) et de 1,78 % par année (IC à 95 %, de 2,77 à 0,78 %) ont été observées durant la deuxième année et la troisième année de traitement, respectivement.

Figure 1 : Modèle représentant les effets du tolvaptan sur le volume rénal total



Cette figure présente le résultat d'une analyse de la variation (exprimée en pourcentage) du VRT au fil du temps chez les patients traités par le tolvaptan (population d'analyse en intention de traiter) dans le cadre de l'étude TEMPO 3:4, avec surimposition des données à 3 semaines d'une étude pharmacodynamique de phase II.

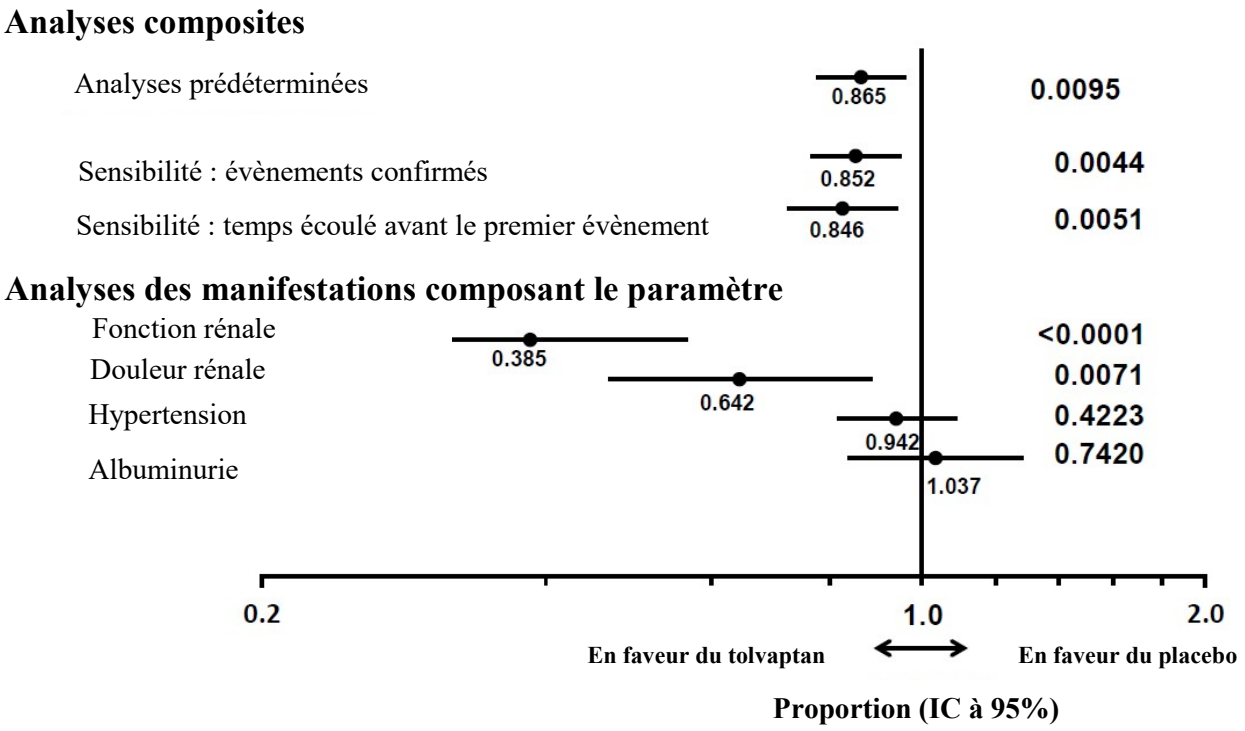
Des paramètres secondaires prédéterminés ont été testés de façon séquentielle. Le paramètre secondaire clé qui reflète l'évolution de la MPRAD, a été évalué au moyen d'une analyse du temps écoulé avant la survenue de l'événement composé des éléments suivants:

1) une détérioration de la fonction rénale, définie comme étant une réduction persistante de 25 %, c.-à-d. observée sur une période d'au moins 2 semaines, de la créatinine sérique réciproque durant le traitement (équivalant à une hausse de 33 % de la créatininémie), de la fin de la période de progression posologique à la dernière visite durant la prise du médicament;
2) une douleur rénale d'importance médicale, définie comme étant telle que le patient doit se voir prescrire un congé de maladie, prendre des analgésiques de dernier recours, des narcotiques ou des antinociceptifs, ou subir des interventions radiologiques ou chirurgicales;
3) une aggravation de l'hypertension, définie comme étant une élévation persistante d'un paramètre dans la catégorie de la tension artérielle ou une augmentation de la prise d'antihypertenseur(s); ou
4) une aggravation de l'albuminurie, définie comme étant une hausse persistante (observée à la suite

de deux ou trois évaluations successives) d'un paramètre dans la catégorie de la proportion albumine/créatinine.

La fréquence des événements liés à la MPRAD, évaluée selon le paramètre secondaire clé composé des éléments ci-dessus, a été réduite de 13,5 % chez les patients traités par le tolvaptan, comparativement aux patients ayant reçu le placebo (44 vs 50 événements; rapport des risques instantanés (RRI) ou « Hazard Ratio » = 0,87; IC à 95 %, de 0,78 à 0,97; *p* = 0,0095), voir la Figure 2, ci-dessous).

Figure 2 : Paramètres secondaires composites principaux indicateurs d'une évolution clinique dans l'étude TEMPO 3:4



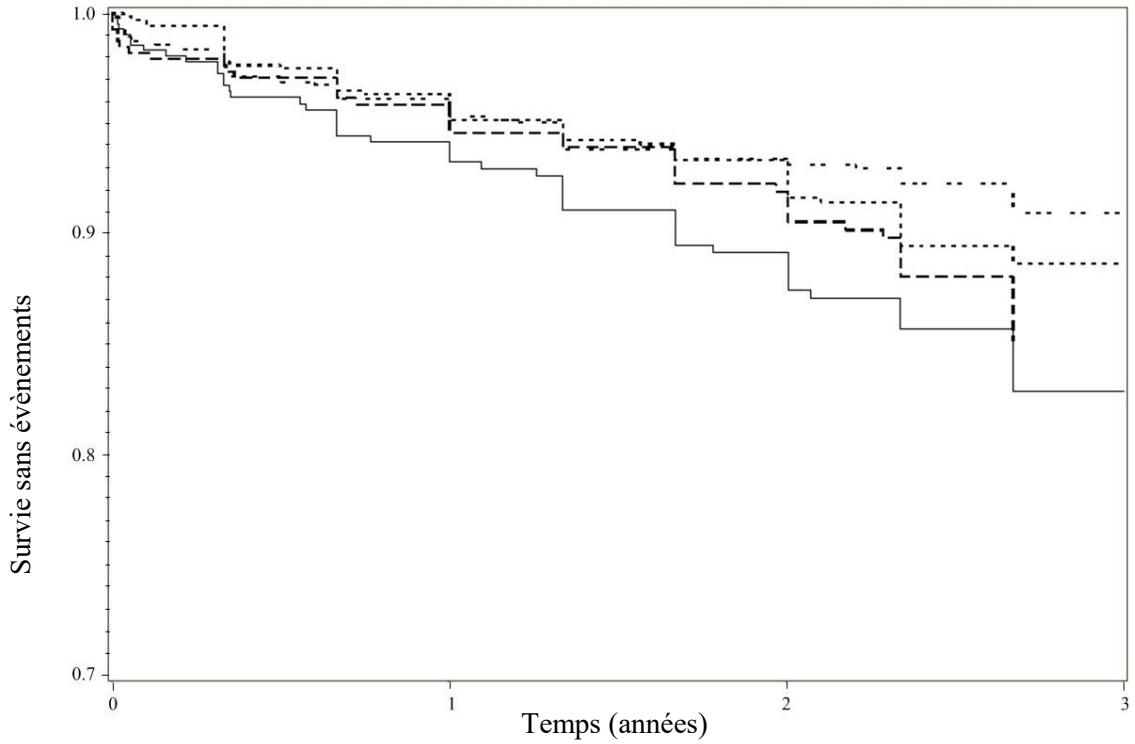
Le résultat au chapitre du paramètre secondaire clé composé est principalement attribuable aux effets sur la détérioration de la fonction rénale et la douleur rénale d'importance médicale. Les événements touchant la fonction rénale se sont produits 61,4 % moins souvent chez les patients sous tolvaptan que chez les sujets sous placebo (RRI = 0,39; IC à 95 %, de 0,26 à 0,57; valeur de *p* nominale < 0,0001). Quant aux événements liés à la douleur rénale, ils se sont produits 35,8 % moins souvent chez les patients traités par le tolvaptan (RRI = 0,64; IC à 95 %, de 0,47 à 0,89; valeur de *p* nominale = 0,007); voir la Figure 2, ci-dessus. Par contre, on n'a pas relevé d'effet attribuable au tolvaptan pour ce qui est de la progression de l'hypertension ou de l'albuminurie. Rappelons toutefois que 79 % des patients des deux groupes étaient déjà hypertendus au début de l'étude.

Suivant l'ordre séquentiel établi, le paramètre secondaire examiné par la suite a été la pente du déclin de la fonction rénale, évaluée en fonction de la variation du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule CKD-EPI durant le traitement, de la fin de la période de progression posologique à la dernière visite durant la prise du médicament. Avec le tolvaptan, le déclin de la fonction rénale a été réduit de 26,4 % comparativement au placebo, soit de -2,7 mL/min/1,73 m^2/année par rapport à -3,6 mL/min/1,73 m^2/année, respectivement; $p < 0,0001$. Notons que l'instauration du traitement par le tolvaptan est associée à un

déclin rapide et généralement réversible du DFG, probablement provoqué par des facteurs hémodynamiques (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

D'après les analyses préliminaires de l'osmolalité urinaire, il semble que le plus haut degré d'efficacité, en ce qui a trait à la détérioration de la fonction rénale ou de la douleur rénale, ait été observé lorsque l'osmolalité urinaire a été réduite d'au moins -300 mOsm/kg. Un degré moindre d'efficacité (comparativement aux autres niveaux de suppression de l'osmolalité urinaire) a été noté lorsque l'osmolalité a été réduite de -105 à -300 mOsm/kg; voir la Figure 3, ci-dessous.

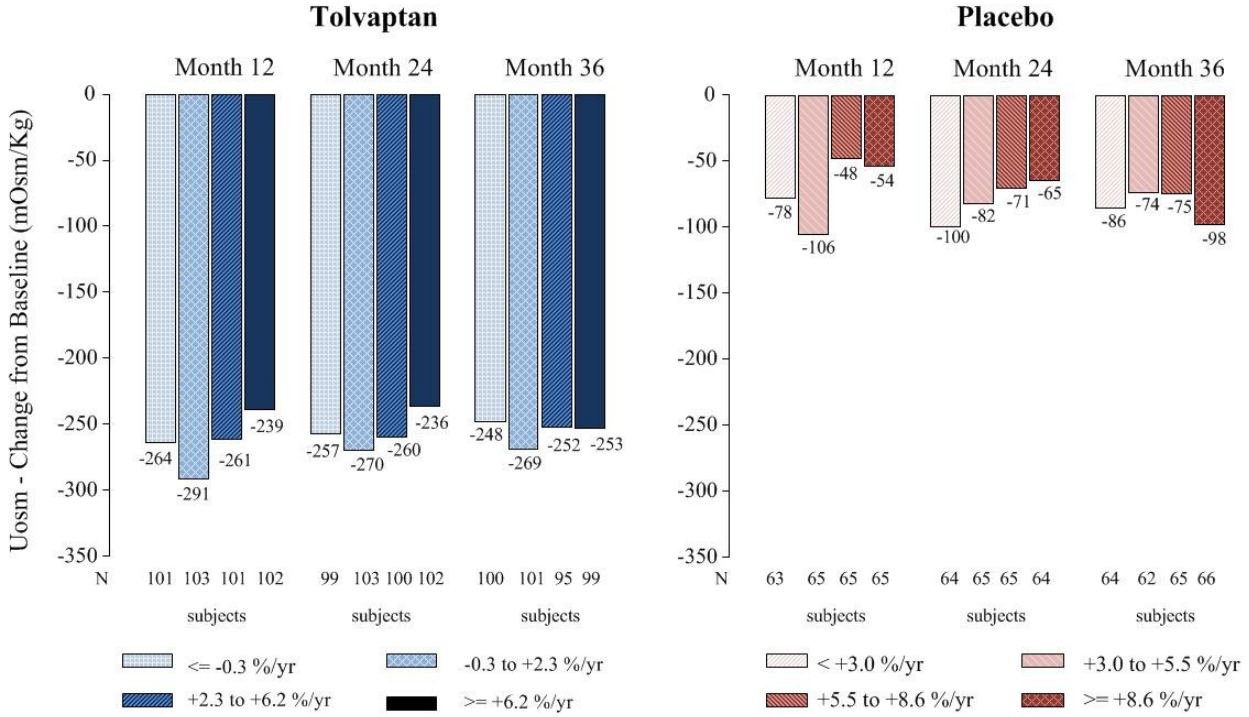
Figure 3 : Temps écoulé avant la détérioration de la fonction rénale ou la survenue d'une douleur rénale, deux des événements composant le paramètre secondaire clé, dans l'étude TEMPO 3:4



Variation de l'osmolalité urinaire entre la fin de la période de progression posologique/3e semaine et le début de l'étude; -- --- -- (-1119 à -300 mOsm/kg), ---- (-300 à -105 mOsm/kg), — — (-105 à 0 mOsm/kg) et —— (0 à +545 mOsm/kg)

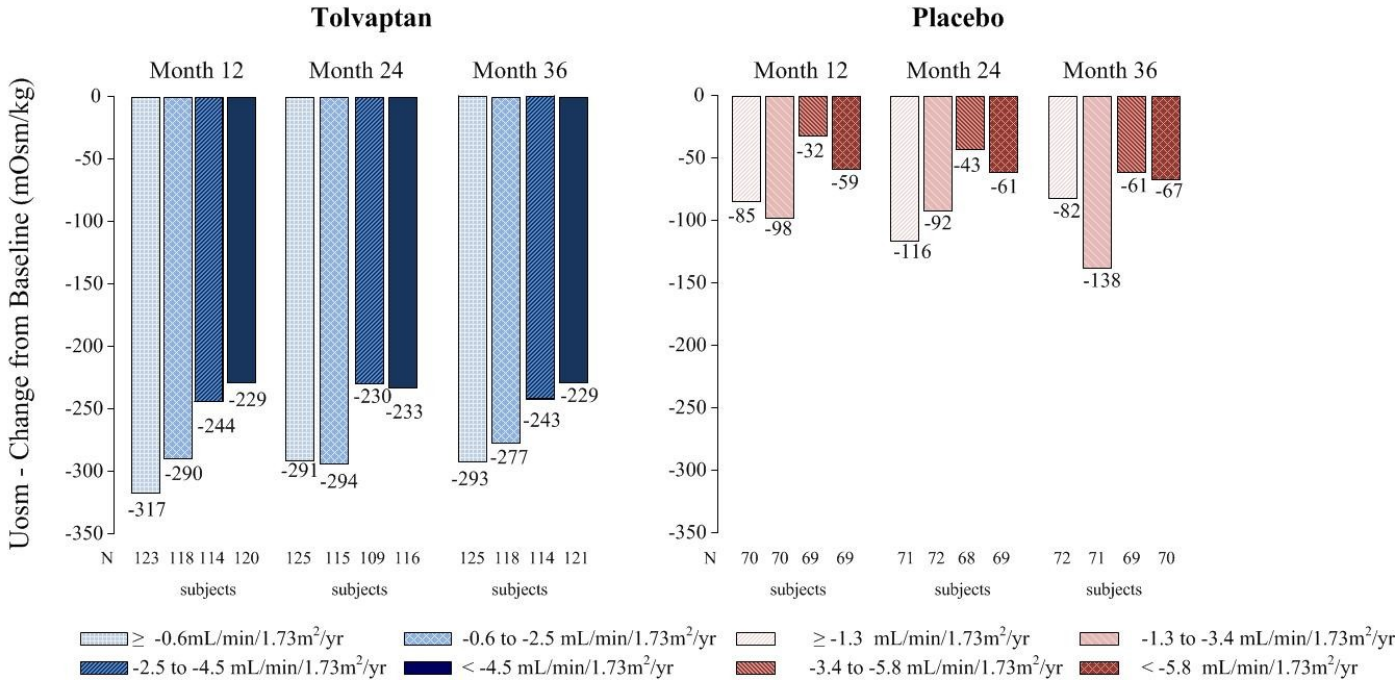
Les patients traités avec le tolvaptan chez qui l'osmolalité urinaire a changé le plus par rapport aux valeurs initiales ont semblé mieux répondre au traitement pour ce qui est de ralentir l'évolution du VRT et le déclin de la fonction rénale; voir les Figures 4 et 5 respectivement ci-dessous. Sur ces figures, les meilleures réponses sont représentées par les barres de couleur pâle à gauche, et les pires réponses, par les barres de couleur foncée à droite, et ce, pour les deux paramètres (VRT et fonction rénale) et dans tous les tableaux relatifs au tolvaptan et au placebo. Bien qu'un effet de seuil semble avoir été atteint pour le VRT dans tous les groupes de traitement au tolvaptan, étant donné l'atteinte dans tous les quartiles d'une variation moyenne de l'osmolalité urinaire d'au moins 200 mOsm/kg par rapport aux valeurs initiales et l'absence de corrélation apparente entre la variation relative de l'osmolalité urinaire et la croissance du VRT, on observe une corrélation entre la variation de l'osmolalité urinaire par rapport au départ et l'atténuation du déclin de la fonction rénale; voir la Figure 5, ci-dessous. On ne constate pas ce genre d'effet avec le placebo.

Figure 4 : Variation moyenne de l'osmolalité urinaire par rapport à la phase de prétraitement dans l'étude TEMPO 3:4, en fonction du quartile de taux de croissance du VRT



Quartiles de taux de croissance du VRT, allant de < -0,3 %/croissance annuelle à ≥ 6,2 %/croissance annuelle pour le tolvaptan, et de < 3,0 %/croissance annuelle à ≥ 8,6 %/croissance annuelle pour le placebo.

Figure 5 : Variation moyenne de l'osmolalité urinaire par rapport à la phase de prétraitement dans l'étude TEMPO 3:4, en fonction du quartile de déclin de la fonction rénale, mesurée selon la pente du DFGe calculé au moyen de la formule CKD-EPI



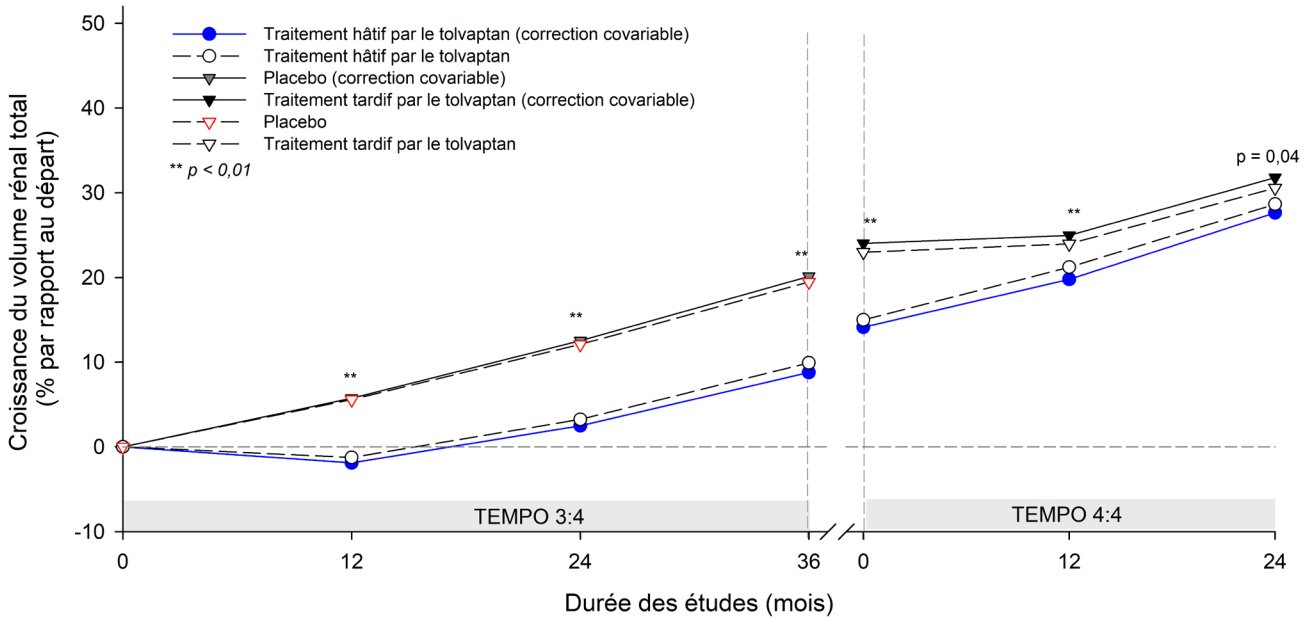
Quartiles de déclin de la fonction rénale, allant de < 0,6 mL/min/1,73 m^2/année à > 4,5 mL/min/1,73 m^2/année pour le tolvaptan, et de < 1,3 mL/min/1,73 m^2/année à > 5,8 mL/min/1,73 m^2/année pour le placebo.

Étude TEMPO 4:4

Après avoir terminé l'étude TEMPO 3:4 et franchi une période de repos thérapeutique, la majorité des patients ayant reçu le placebo et de ceux ayant reçu le tolvaptan ont été invités à suivre un traitement continu par le tolvaptan dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte TEMPO 4:4.

Cet essai visait à évaluer les effets du tolvaptan sur l'innocuité, le VRT et le DFGe chez les sujets recevant le traitement actif pendant 5 ans (traitement hâtif) comparativement aux sujets recevant le placebo durant 3 ans, puis le traitement actif pendant 2 ans (traitement tardif). Les résultats de l'analyse de la progression du VRT et du déclin du DFGe observés durant l'essai sont présentés aux Figures 6 et 7, respectivement.

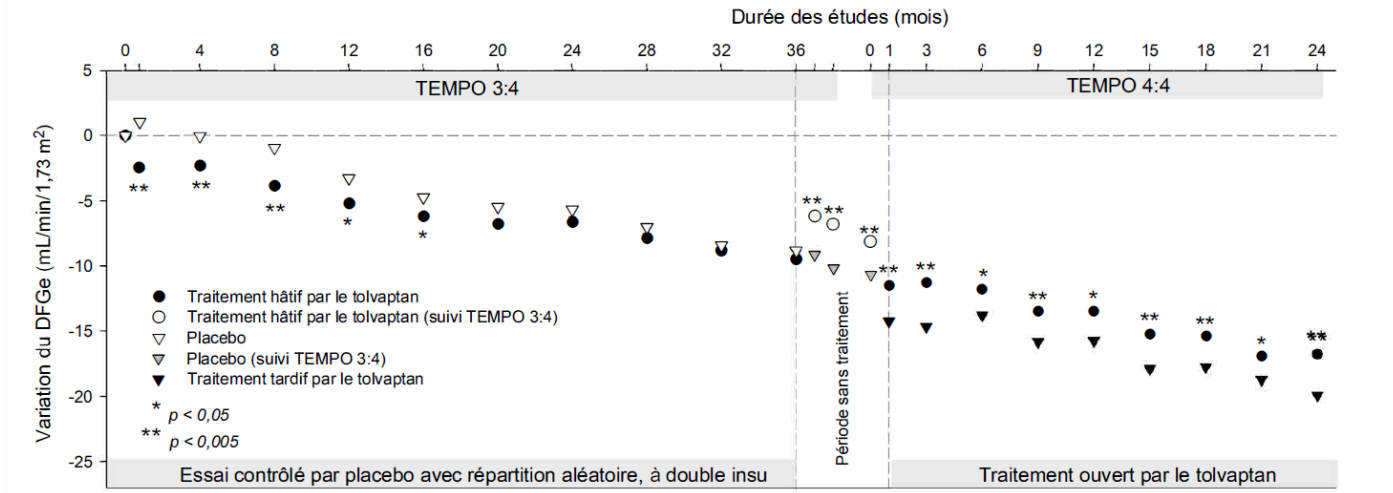
Figure 6 : Pourcentage de variation du volume rénal total (VRT) par rapport au départ, selon des données provenant des études TEMPO 3:4 et TEMPO 4:4



La variation moyenne du VRT par rapport au début de l'étude chez les patients traités au tolvaptan (cercles pleins) et chez ceux ayant reçu le placebo (triangles vides) au cours des trois années qu'a duré l'étude contrôlée par placebo TEMPO 3:4 est représentée sur cette figure. Une période de repos thérapeutique (cercle ou triangle vides) est ensuite représentée, suivie, dans le cas des patients qui avaient reçu le tolvaptan durant l'étude TEMPO 3:4, d'une période additionnelle de deux ans de traitement par le tolvaptan dans le cadre de l'étude de prolongation ouverte TEMPO 4:4 (cercles pleins pour le traitement hâtif et triangles pleins pour le traitement tardif).

L'évaluation du paramètre principal relatif au VRT n'a pas révélé de différence entre les sujets traités hâtivement et tardivement quant à la variation (-1,7 %) au cours du traitement de 5 ans, au seuil de signification statistique prédéterminé (p = 0,3580). La trajectoire de croissance du VRT a été ralentie dans les deux groupes comparativement au placebo, au cours des 3 premières années, ce qui porte à croire que les sujets traités hâtivement et tardivement par le tolvaptan ont tiré des bienfaits du traitement à un degré similaire.

Figure 7 : Variation de la fonction rénale par rapport au départ, selon des données provenant des études TEMPO 3:4 (à gauche de la période sans traitement) et TEMPO 4:4 (à droite de la période sans traitement)



La variation moyenne du DFGe par rapport au début de l'étude chez les patients traités par le tolvaptan (cercles pleins) et chez ceux ayant reçu le placebo (triangles vides) au cours des trois années qu'a duré l'étude contrôlée par placebo TEMPO 3:4 est représentée sur cette figure. Les mesures prises au cours d'une période d'environ 3 mois sans traitement (cercles et triangles vides) est ensuite représentée, suivie, dans le cas des patients qui avaient reçu le tolvaptan durant l'étude TEMPO 3:4, d'une période additionnelle de deux ans de traitement par le tolvaptan dans le cadre de l'étude de prolongation ouverte TEMPO 4:4 (cercles pleins pour le traitement hâtif et triangles pleins pour le traitement tardif).

Le bienfait global pour la fonction rénale a été plus important chez les patients traités hâtivement que chez les sujets traités tardivement, d'après la variation du DFGe observée au cours de la période de traitement de 5 ans (p = 0,0003).

Un paramètre secondaire évaluant la persistance des effets positifs sur la fonction rénale a révélé que le DFGe observé à la fin de l'essai pivot TEMPO 3:4 (de 3,01 à 3,34 mL/min/1,73 m^2 aux visites de suivi 1 et 2) a pu être préservé durant le traitement en mode ouvert. Cette différence s'est maintenue dans l'analyse prédéterminée du modèle mixte à mesures répétées (MMMR; 3,15 mL/min/1,73 m^2, IC à 95 % de 1,462 à 4,836, p = 0,0003) et dans l'analyse de sensibilité comprenant le report en aval des données initiales relatives au DFGe (2,64 mL/min/1,73 m^2, IC à 95 % de 0,672 à 4,603, p = 0,0086). Les données issues de cet essai appuient les effets à long terme du tolvaptan sur la fonction rénale et le VRT, notamment un bienfait supplémentaire démontrable pour la fonction rénale chez les patients qui reçoivent le traitement hâtif. Ces données portent à croire que JINARC peut freiner le déclin de la fonction rénale, et que ce bienfait persiste pendant toute la durée du traitement.

Après 2 autres années de traitement par le tolvaptan, soit un total de 5 ans, les résultats relatifs à l'innocuité et à la tolérabilité correspondaient à ceux observés au cours de l'étude contrôlée par placebo menée à double insu.

Étude REPRISE

Au cours de l'essai pivot multicentrique, contrôlé par placebo et mené à double insu intitulé REPRISE, 1519 patients adultes (âgés de 18 à 65 ans) atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) se situant de la fin du stade 2 au début du stade 4 (DFGe de 25 à 65 mL/min/1,73 m^2 si le patient est âgé de moins de

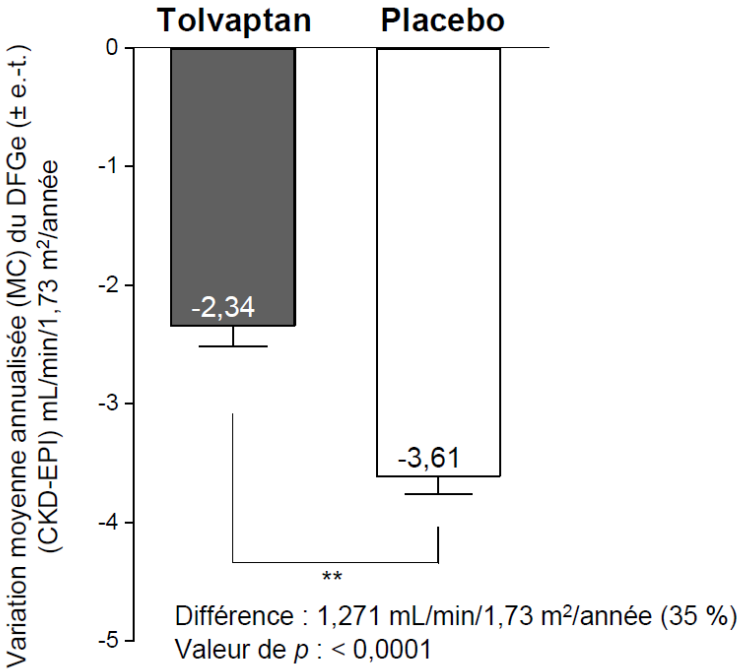
56 ans ou DFGe de 25 à 44 mL/min/1,73 m^2 associé à un déclin du DFGe > 2,0 mL/min/1,73 m^2/année si le patient est âgé de 56 à 65 ans) ont été admis aux phases précédant la répartition aléatoire à simple insu de 8 semaines (sélection, phase préliminaire sous placebo, augmentation de la dose de tolvaptan et phase préliminaire de traitement par le tolvaptan). La prise du tolvaptan a été amorcée durant la phase de répartition aléatoire à simple insu, et l'augmentation de la dose a été réalisée tous les 3 à 4 jours, à partir d'une dose quotidienne administrée par voie orale de 30 mg/15 mg à 45 mg/15 mg ou de 60 mg/30 mg et plus, sans dépasser 90 mg/30 mg. Seuls les patients qui ont toléré les deux doses les plus élevées de tolvaptan (60 mg/30 mg ou 90 mg/30 mg) ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 pour recevoir le traitement par le tolvaptan ou un placebo. Au total, 1370 patients ont été répartis aléatoirement et traités pendant la période à double insu de 12 mois. À la fin du traitement, les patients ont pris part à une période de suivi de 3 semaines.

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction des caractéristiques initiales des patients relativement au DFGe, à l'âge et au VRT (si disponible), et tous les patients ont continué de prendre leurs médicaments habituels en concomitance. Les patients ont reçu la dose la plus élevée qu'ils pouvaient tolérer pendant 12 mois, mais on pouvait interrompre le traitement, diminuer la dose ou l'augmenter si nécessaire en fonction des circonstances cliniques, en demeurant à l'intérieur de la gamme posologique déterminée. Tous les patients ont été incités à commencer à boire une quantité adéquate d'eau au moment de la sélection et à le faire jusqu'à la fin de l'essai afin d'éviter la soif ou la déshydratation. Les patients ont subi des évaluations de l'efficacité et de l'innocuité chaque semaine durant les phases précédant la répartition aléatoire, puis sur une base mensuelle durant la phase de traitement suivant la répartition aléatoire.

Les patients ont reçu le tolvaptan (N = 683) ou un placebo (N = 687) et présentaient une IRC à différents stades, dans les proportions suivantes : stade 2 (5,2 %), stade 3a (30 %), stade 3b (45,1 %) et stade 4 (19,5 %). L'âge moyen était de 47 ans.

Le paramètre principal (variation du DFGe) était la différence entre les traitements quant à la variation du DFGe entre le début de l'étude précédant le traitement et le suivi après le traitement, annualisée en la divisant par la durée du traitement de chaque patient. Le déclin de la fonction rénale était 35 % plus lent avec le tolvaptan qu'avec le placebo ($p < 0,0001$); la variation du DFGe entre le début de l'étude précédant le traitement et le suivi après le traitement s'établissait à -2,34 mL/min/1,73 m^2/année pour le tolvaptan alors qu'elle était de -3,61 mL/min/1,73 m^2/année pour le placebo, l'effet du traitement correspondant à 1,271 mL/min/1,73 m^2/année, comme le montre la Figure 8. Les résultats relevant du paramètre secondaire clé (pente du DFGe) et de toutes les analyses de sensibilité étaient significatifs ($p \leq 0,0005$).

Figure 8 : Variation annualisée du DFGe (selon la formule CKD-EPI) entre le début de l'étude précédant le traitement et le suivi après le traitement au cours de l'étude REPRISE



L'analyse de sous-groupes relative aux paramètres principal et secondaire clé a permis de démontrer que le traitement par le tolvaptan entraînait des effets constants chez les sujets dont l'IRC se situait aux stades 2, 3a, 3b et 4.

Par conséquent, les résultats de l'étude REPRISE appuient la conclusion tirée antérieurement, selon laquelle JINARC ralentit la progression de l'augmentation du volume des reins ainsi que le déclin de la fonction rénale.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

Pharmacodynamie

Les effets antagonistes *in vitro* du tolvaptan ont été évalués dans des essais de liaison ayant utilisé une lignée cellulaire humaine dérivée d'un carcinome endocervical (cellules HeLa) exprimant les sous-types de récepteurs humains de l'AVP (V_{1a}, V_{1b} et V_2). Le tolvaptan a inhibé la liaison de l'AVP tritiée (^3H) aux

récepteurs V_2 dans une mesure proportionnelle à la concentration, avec une constante d'inhibition (K_i) de 0,43 ± 0,06 nM, ce qui est environ 1,8 fois supérieur à la constante d'inhibition de l'AVP (K_i = 0,78 ± 0,08 nM). Le tolvaptan a également inhibé la liaison de l'AVP tritiée (^3H) aux récepteurs V_{1a}, avec une K_i de 12,3 ± 0,8 nM, mais avec une affinité approximativement 29 fois inférieure à celle observée pour les récepteurs V_2. D'autre part, le tolvaptan n'a pas inhibé la liaison de l'AVP tritiée (^3H) aux récepteurs V_{1b}, même à 100 nM.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

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

Toxicité de doses répétées

Des études sur la toxicité de doses orales répétées ont été réalisées chez les rats Sprague-Dawley et des chiens beagle pendant jusqu'à 26 semaines et 52 semaines, respectivement. Chez les rats, la dose sans effet nocif (NOAEL) observé était de 1000 mg/kg/jour pour les deux sexes dans les études sur la toxicité de doses orales répétées d'une durée de 4 et de 13 semaines. Dans l'étude d'une durée de 26 semaines portant sur les doses de 30, 100 et 1000 mg/kg/jour, les résultats n'ont montré ni toxicité manifeste, ni toxicité pour les organes cibles, même à la dose de 1000 mg/kg/jour. Toutefois, 3 femelles ayant reçu la dose de 1000 mg/kg/jour ont été euthanasiées en raison d'un état moribond (déshydratation). Ainsi, la dose sans effet nocif observé dans cette étude a été estimée à 1000 mg/kg/jour pour les mâles et à 100 mg/kg/jour pour les femelles (concentration sérique de médicament à la quatrième semaine d'administration : C_{max} de 1,37 et 3,42 µg/mL et $ASC_{0\text{-}24\,h}$ de 12,72 et 20,76 µg·h/mL chez les mâles et les femelles, respectivement).

Chez les chiens, la dose sans effet nocif observé était de 1000 mg/kg/jour pour les deux sexes dans les études d'une durée de 4 et 13 semaines. Dans l'étude d'une durée de 52 semaines portant sur les doses de 30, 100 et 1000 mg/kg/jour, les résultats n'ont montré aucune toxicité notable pour les organes cibles, même à la dose de 1000 mg/kg/jour. Toutefois, 1 mâle et 2 femelles ayant reçu la dose de 1000 mg/kg/jour ont été euthanasiés en raison d'un état moribond attribuable à une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire. Ainsi, la dose sans effet nocif observé dans cette étude a été évaluée à 100 mg/kg/jour pour les deux sexes (concentration sérique de médicament à la 52e semaine

d'administration : C_{max} de 5,46 et 6,05 µg/mL et $ASC_{0\text{-}24\ h}$ de 31,45 et 42,35 µg·h/mL chez les mâles et les femelles, respectivement).

Génotoxicité

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

Carcinogénicité

Le potentiel carcinogène du tolvaptan a été évalué dans une étude de 104 semaines sur la carcinogénicité de doses orales chez des souris, et dans une étude de 104 semaines sur la carcinogénicité de doses orales chez les rats. Les doses administrées dans l'étude sur la carcinogénicité chez la souris ont été de 0, 10, 30 et 60 mg/kg/jour chez les mâles et de 0, 10, 30 et 100 mg/kg/jour chez les femelles. Les doses administrées dans l'étude sur la carcinogénicité chez le rat ont été de 0, 100, 300 et 1000 mg/kg/jour chez les mâles et de 0, 30, 100, 300 et 1000 mg/kg/jour chez les femelles. L'administration par voie orale (gavage) de tolvaptan à des souris $B6C3F_1$ ou à des rats Sprague-Dawley durant 104 semaines n'a pas été associée à une diminution de la survie ou à une augmentation de la fréquence des événements néoplasiques ou non néoplasiques liés au médicament chez les mâles et les femelles. Les doses les plus élevées testées chez la souris ont entraîné des expositions ($ASC_{0\text{-}24\ h}$) tout juste inférieure (femelles : 4,3317 µg·h/mL) et inférieure (mâles : 2,8595 µg·h/mL) à l'exposition obtenue à la dose maximale recommandée chez l'humain (120 mg). La dose la plus élevée testée chez le rat a entraîné des expositions ($ASC_{0\text{-}24\ h}$) environ 2 fois (mâles : 12,716 µg·h/mL) et 5 fois (femelles : 33,449 µg·h/mL) supérieures à celles observées chez l'humain à l'état d'équilibre à la dose maximale recommandée chez l'humain de 120 mg.

Études sur la toxicité pour la reproduction et le développement

Dans les études évaluant les effets sur la fertilité et la capacité de reproduction chez les rats Sprague-Dawley, le tolvaptan n'a pas nui à la capacité de reproduction à des doses atteignant 1000 mg/kg/jour chez les mâles et 100 mg/kg/jour chez les femelles (environ 81 et 8 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m^2, respectivement). La fertilité n'a pas été influencée par une dose de 1000 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles. Une altération du cycle œstral liée au médicament en raison de la prolongation du diœstrus a été observée chez les femelles ayant reçu les doses de 300 et 1000 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé a été de moins de 100 mg/kg/jour pour les effets toxiques généraux chez les mâles et les femelles, de 100 mg/kg/jour pour la capacité de reproduction des femelles, et de 1000 mg/kg/jour pour la capacité de reproduction chez les mâles et pour le développement du fœtus.

Dans les études sur le développement embryofœtal, le tolvaptan n'a pas entraîné de toxicité pour le développement chez les rats à des doses maternelles atteignant 100 mg/kg/jour (8 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m^2) ou chez les lapins néo-zélandais blancs à des doses maternelles atteignant 300 mg/kg/jour (49 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m^2). Une toxicité pour la mère, liée à la dose, a été observée chez les rates à des doses de 100 mg/kg/jour et plus, et chez les

lapines à des doses de 30 mg/kg/jour et plus. Les doses sans effet nocif observé chez les rats ont été de 10 mg/kg/jour et de 1000 mg/kg/jour pour les effets toxiques généraux et la capacité de reproduction chez les femelles de la génération parentale F_0, respectivement, et de 100 mg/kg/jour pour le développement embryofœtal des fœtus de la première génération (F_1). La toxicité pour la mère chez les rates consistait en une diminution de la consommation alimentaire et du poids corporel (100 mg/kg/jour et plus), et la toxicité pour le développement des fœtus de génération F_1 consistait en une diminution du poids corporel et un retard d'ossification (1000 mg/kg/jour).

Chez les lapins, les doses sans effet nocif observé étaient de 10 mg/kg/jour et de 100 mg/kg/jour pour les effets toxiques généraux et pour la capacité de reproduction chez les mères de génération F_0, respectivement, et de 300 mg/kg/jour pour le développement embryofœtal des fœtus de génération F_1. La toxicité pour la mère chez les lapines consistait en une diminution de la consommation alimentaire et du poids corporel (30 mg/kg et plus). De plus, des modifications de la physiologie maternelle ont été observées chez les mères ayant reçu des doses de 1000 mg/kg; ces modifications comprenaient une augmentation du volume urinaire, une diminution de l'osmolalité urinaire, une augmentation de la consommation d'eau et une élévation des concentrations plasmatiques de sodium et de chlorure ainsi que de l'osmolalité plasmatique et des concentrations plasmatiques d'AVP. La capacité de reproduction des lapines, évaluée par l'aptitude à maintenir la gestation, a été altérée par des doses de 300 mg/kg et plus, a fréquence des avortements a alors augmenté de façon proportionnelle à la dose. On a également observé des signes de toxicité pour le développement chez les lapins à des doses maternelles toxiques de 1000 mg/kg (162 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m^2). Cette toxicité pour le développement consistait en une augmentation de l'incidence de la mortalité embryofœtale, de la microphtalmie, de paupières ouvertes, de fente palatine, de brachymélie (malformations du zeugopode) et de soudure des phalanges.

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

Dans une étude prénatale et postnatale menée chez des rates gravides, le tolvaptan n'a exercé aucun effet sur le développement des petits à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour administrées par voie orale aux rates gravides du jour 7 de la gestation au jour 21 de la lactation. Une augmentation de la mortalité périnatale et une diminution du poids corporel des animaux de la génération F_1 durant la période de lactation et après le sevrage ont été observées dans le groupe ayant reçu la dose de 1000 mg/kg/jour. Les doses sans effet nocif observé étaient de moins de 10 mg/kg/jour pour les effets toxiques généraux chez les mères de génération F_0, de 1000 mg/kg/jour pour la capacité de reproduction chez les mères de génération F_0 et de 100 mg/kg/jour pour les effets sur le développement des petits.

RÉFÉRENCES

1. Braun WE. Autosominal dominant polycystic kidney disease: emerging concepts of pathogenesis. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(2):97-104.

2. Devuyst D, Torres VE. Osmoregulation, vasopressin, and cAMP signaling in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hyperten.* 2013; 22:459-470.

3. Grantham JJ. Clinical Practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2008;395(14):1477-1485.

4. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369:1287-1301.

5. Wang X, Gattone V 2nd, Harris PC, Torres VE. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Apr;16(4):846-51.

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

7. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, Wetzel LH, Baumgarten DA, Kenney PJ, Harris PC, Klahr S, Bennett WM, Hirschman GN, Meyers CM, Zhang X, Zhu F, Miller JP. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2122-2130.

8. Kistler AD, Poster D, Krauer F, Weishaupt D, Raina S, Senn O, Binet I, Spanaus K, Wüthrich RP, Serra AL. Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int.* 2009;75(2):235-241.

9. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor in determining clinical outcomes. *Clin J Amer Soc Nephrol.* 2006 Jan;1(1):148-57.

10. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten BA, et coll. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int.* 2003 Sep;64(3):1035-45.

11. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, et coll. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Oct;6(10):2499-507.

12. Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(1):102-108.

13. Meijer E, Boertien WE, Zietse R, Gansevoort RT. Potential deleterious effects of vasopressin in chronic kidney disease and particularly autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(4):235-244.

14. Torres VE. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2008;28(3):306-317.

15. Reif GA, Yamaguchi T, Nivens E, Fujiki H, Pinto CS, Wallace DP. Tolvaptan inhibits ERK- dependent cell proliferation, Cl- secretion, and in vitro cyst growth of human ADPKD cells stimulated by vasopressin. *Amer J Physiol Renal Physiol.* 2011 Nov;301(5):F1005-13.

16. Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med.* 2003 Oct;9(10):1232-6.

17. Grantham JJ, Mulamalla S, Swenson-Fields KI. Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Aug 23;7(10):556-66.

18. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, Li J, et coll. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Mar;7(3):479-86.

19. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JG, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS, for TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med. 2012: 367:2407-2418.

20. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, Ouyang J, Czerwiec FS, Blais JD, for TEMPO 4:4 Trial Investigators. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Jul 1; 32(7):1262.

21. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, Ouyang J, McQuade RD, Blais JD, Czerwiec FS, Sergeyeva O, for REPRISE Trial Investigators. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017 Nov 16;377(20):1930-42.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrJINARCMD
Comprimés de tolvaptan

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :
JINARC est utilisé chez les adultes pour le traitement de la maladie polykystique rénale autosomique dominante (MPRAD).
La MPRAD est une maladie génétique qui provoque la croissance de nombreux kystes (sacs remplis de liquide) dans les reins. Au fil du temps, les kystes grossissent et peuvent nuire au fonctionnement des reins, pour ultimement entraîner une insuffisance rénale.

JINARC ne doit être prescrit que par un médecin ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la maladie polykystique rénale.

Effets de ce médicament :
JINARC agit en bloquant les effets d'une hormone, la vasopressine, qui favorise la croissance des kystes présents dans les reins des patients atteints de MPRAD. En bloquant les effets de cette hormone, JINARC réussit à freiner la croissance des kystes et à ralentir le déclin de la fonction rénale, ce qui devrait aider à protéger vos reins des lésions et d'une insuffisance rénale ultérieures.

En raison du mode d'action de JINARC, votre organisme produira une plus grande quantité d'urine qu'à la normale, ce qui vous fera uriner plus fréquemment durant la journée et la nuit. L'envie d'uriner pourrait être moins marquée au fil du temps.

Avant d'entreprendre le traitement :
Avant de prendre JINARC, vous devriez vérifier auprès de votre médecin si ce médicament vous convient, en tenant compte de ses bienfaits et des risques qui y sont associés. Une fois que votre médecin et vous aurez déterminé que JINARC vous convient, il vous demandera de signer le formulaire d'entente entre le patient et le prescripteur (FEPP) stipulant que vous comprenez les bienfaits et les risques du traitement et que vous consentez à faire les analyses sanguines qu'il prescrira afin d'amorcer le traitement et de le poursuivre. Pour obtenir un supplément d'information sur le programme contrôlé de distribution et de surveillance de l'innocuité hépatique de JINARC, veuillez téléphoner au 1-844-254-6272. Votre médecin pourrait discuter avec vous de la possibilité de participer au registre canadien de suivi clinique des patients traités par JINARC, qui permet de recueillir les résultats cliniques à long terme associés au traitement. Si vous désirez obtenir plus d'information au sujet de l'étude, veuillez téléphoner au 1-877-341-9245 ou encore visiter le site www.clinicaltrials.gov, étude NCT0292522.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Ne prenez pas JINARC si :

- vous ne pouvez pas remplacer les liquides en buvant, ou vous ne pouvez ressentir la soif;
- vous présentez un taux élevé de sodium (sel) dans votre sang;
- vous présentez une affection associée à un faible volume sanguin;
- votre foie ne fonctionne pas comme il devrait et cela inquiète votre médecin. La présence de kystes hépatiques ne devrait pas en elle-même constituer une entrave à l'instauration d'un traitement par JINARC;
- vous êtes enceinte ou vous planifiez devenir enceinte. On ne sait pas si JINARC peut nuire à l'enfant à naître;
- vous allaitez. On ne sait pas si JINARC passe dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devez choisir entre le traitement par JINARC ou l'allaitement. Vous ne devez pas faire les deux en même temps;
- votre organisme est incapable de produire de l'urine. JINARC ne va pas aider votre état;
- vous êtes atteint de l'un des troubles héréditaires rares ci-dessous :
  - intolérance au galactose;
  - déficit en lactase de Lapp;
  - syndrome de malabsorption du glucose et du galactose,

  puisque le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans JINARC;
- vous êtes allergique au tolvaptan ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la formulation.

Ingrédient médicinal :
tolvaptan

Ingrédients non médicinaux:
Amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, lactose monohydraté, laque d'aluminium bleu FD&C n° 2 (colorant) et stéarate de magnésium.

Présentation :
Emballages hebdomadaires contenant une plaquette alvéolée combinant des comprimés dosés à 45 + 15 mg, à 60 + 30 mg et à 90 + 30 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Lésions au foie

Votre médecin vous prescrira des analyses sanguines avant le début de votre traitement par JINARC, puis durant le traitement à intervalle régulier afin de vérifier si le fonctionnement de votre foie a changé.

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

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'utiliser JINARC si :

- vous avez de la difficulté à uriner ou vous présentez une augmentation du volume de la prostate (hypertrophie);
- vous êtes déshydraté, vous vomissez ou transpirez de façon excessive ou vous souffrez de diarrhée abondante;
- vous présentez un taux faible de sodium dans votre sang;
- vous présentez un taux élevé de potassium dans votre sang;
- vous présentez un taux élevé d'acide urique dans votre sang ou vous souffrez de goutte;
- vous prenez des médicaments pour traiter l'hypertension artérielle;
- vous avez moins de 18 ans.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :
Attendez de savoir comment vous réagissez à votre traitement par JINARC avant d'effectuer des tâches qui exigent de la vigilance. Vous pourriez ressentir des étourdissements, vous sentir faible ou vous évanouir.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme avec la plupart des médicaments, les interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec JINARC : clarithromycine, kétoconazole, ritonavir, saquinavir, rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis, cyclosporine, quinidine, vérapamil, érythromycine, fluconazole, solutions salines hypertoniques, médicaments qui augmentent les taux sériques de sodium, médicaments connus pour augmenter les taux sériques de potassium (p. ex., la spironolactone), digoxine, jus de pamplemousse et analogues de la vasopressine, tels que la desmopressine, utilisés pour arrêter les saignements.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours JINARC de la manière exacte dont votre médecin vous l'a prescrit. En cas de doute, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Vous pouvez prendre JINARC avec ou sans nourriture.

Durant votre traitement par JINARC, votre organisme produira une plus grande quantité d'urine qu'à la normale, ce qui vous fera uriner plus fréquemment et uriner durant la nuit. Si cela vous inquiète, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien. Cet effet secondaire devrait s'atténuer au fil du temps.

Pour éviter de vous déshydrater, gardez à portée de la main de l'eau que vous pourrez boire en tout temps pendant le traitement par JINARC. À moins d'un avis contraire de votre médecin, buvez beaucoup d'eau durant la journée et un à deux verres d'eau avant de vous coucher. Si vous souffrez de vomissements, de diarrhée ou de toute autre affection pouvant faire en sorte que vous vous déshydratez durant votre traitement par JINARC, consultez votre médecin.

Analyses sanguines :
Durant le traitement par JINARC, votre médecin vous prescrira des analyses sanguines afin de vérifier si le fonctionnement de votre foie a changé. Elles seront réalisées :

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

Dose habituelle chez l'adulte :

- JINARC doit être pris deux fois par jour, en deux doses différentes. Votre médecin peut vous prescrire une des trois associations de doses possibles :
  - 45 + 15 mg (dose quotidienne totale de 60 mg) ou
  - 60 + 30 mg (dose quotidienne totale de 90 mg) ou
  - 90 + 30 mg (dose quotidienne totale de 120 mg).
- Prenez un comprimé à dose élevée (45 mg, 60 mg ou 90 mg) le matin.
- Huit heures plus tard, prenez un comprimé à faible dose (15 mg ou 30 mg).
- Cet horaire a été conçu pour obtenir le meilleur équilibre entre la quantité de médicament dans votre organisme et les effets secondaires possibles (en particulier l'envie d'uriner durant la nuit).
- Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par JINARC, car le jus de pamplemousse pourrait augmenter l'effet de JINARC.

Surdosage : Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de JINARC, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose :
Il est important de ne pas oublier ni de sauter une dose de JINARC. Si vous avez oublié une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle et à la teneur prescrite. Ne prenez jamais 2 doses en même temps.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires possibles comprennent :

- la soif
- l'augmentation de la production d'urine
- le besoin plus fréquent d'uriner le jour et la nuit
- les maux de tête
- la constipation, la diarrhée, la sécheresse buccale, l'indigestion, la diminution de l'appétit
- la fatigue, la faiblesse, les étourdissements
- la difficulté à dormir
- les spasmes musculaires
- l'éruption cutanée, les démangeaisons
- la douleur abdominale.

Si l'un de ces effets vous affecte gravement, informez-en votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	**Hausse du taux sanguin de potassium :** battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		√	
Fréquent	**Hausse du taux d'acide urique dans le sang/ goutte :** douleur aux articulations, notamment dans le gros orteil, suivie d'une rougeur, d'une enflure et d'une chaleur		√	
Peu fréquent	**Déshydratation :** soif accrue, sécheresse de la bouche et de la peau, fatigue, baisse de la quantité d'urine produite, maux de tête, étourdissements, battements de cœur irréguliers			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		**Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médica-ment et obtenez des soins médicaux d'urgence**
		Seule-ment pour les effets secondai-res graves	**Dans tous les cas**	
Rare ou peu fréquent	**Mauvais fonctionnement du foie :** coloration jaune de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
Rare ou peu fréquent	**Angio-œdème et réactions allergiques sévères :** enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à avaler, respiration sifflante, urticaire et démangeaisons généralisées, éruption cutanée, fièvre, crampes abdominales, inconfort thoracique ou serrement de la poitrine, difficulté à respirer, perte de conscience			√

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

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez JINARC entre 15 et 30 °C.

Gardez JINARC hors de la vue et de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- **visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou**
- **téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.**

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, sont disponibles à l'adresse suivante : www.otsukacanada.com ou en communiquant avec le promoteur, Otsuka Canada Pharmaceutique, au 1-877-341-9245.

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

Importé par : Otsuka Canada Pharmaceutique

Otsuka Otsuka Canada Pharmaceutique

Dernière révision : 8 janvier 2019

JINARC est une marque de commerce d'Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., utilisée sous licence par Otsuka Canada Pharmaceutique.