

TOLVAPTAN


**Brochure d'information pour les professionnels de santé
Informations de sécurité sur la gestion du risque
d'hépatotoxicité et l'importance de la prévention
des grossesses**



**BROCHURE
D'INFORMATION POUR
LES PROFESSIONNELS
DE SANTÉ**



**DOCUMENT D'AIDE
À L'INSTAURATION
DU TRAITEMENT
PAR TOLVAPTAN**



**DOCUMENT
D'AIDE AU SUIVI
DU TRAITEMENT
PAR TOLVAPTAN**

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de tolvaptan (Jinarc® et ses génériques), sous l'autorité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).



TOLVAPTAN

SOMMAIRE

1.	Glossaire.....	p. 4
2.	Quel est l'objectif de cette brochure ?	p. 5
3.	Qu'est-ce que le tolvaptan ?.....	p. 5
4.	Quelle est l'indication du tolvaptan ?.....	p. 5
5.	Chez quels patients le traitement par tolvaptan est-il contre-indiqué ?	p. 5
6.	Quelles sont les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi ?.....	p. 6
7.	À quelle posologie dois-je prescrire le tolvaptan ?.....	p. 9
8.	Un ajustement de la posologie du tolvaptan est-il nécessaire chez les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques et les patients âgés ?.....	p. 9
9.	Comment prendre en charge les patients en insuffisance hépatique ?.....	p. 10
	Avant le début du traitement	p. 10
	Pendant les 18 premiers mois de traitement	p. 10
10.	Quels sont les risques dont je dois discuter avec les patients traités par tolvaptan ?	p. 11
	Atteinte hépatique.....	p. 11
	Perte d'eau et déshydratation	p. 11
	Grossesse.....	p. 12
11.	Quels sont les autres outils disponibles pour favoriser le bon usage du tolvaptan ?	p. 12
	Document d'aide à la prescription	p. 12
	Brochure d'information du patient	p. 13
	Carte d'alerte patient.....	p. 13
	Formulaire d'accord de soins.....	p. 13
12.	Comment déclarer les effets indésirables susceptibles de survenir pendant le traitement par tolvaptan ?.....	p. 14
13.	Où puis-je obtenir plus d'informations ?.....	p. 14

Glossaire

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

BT : Bilirubine totale

DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé

FAP : Femme en âge de procréer

LSN : Limite supérieure de la normale

MRC : Maladie rénale chronique

PA : Phosphatase alcaline

PKRAD : Polykystose rénale autosomique dominante

PS : Professionnel de santé

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RIN : Rapport international normalisé

2.

Quel est l'objectif de cette brochure ?

Cette brochure est diffusée sous l'autorité de l'ANSM. Elle est destinée aux néphrologues et autres professionnels de santé (PS) intervenant dans la prise en charge de patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) et traités par tolvaptan.

Cette brochure vous informera sur :

- l'indication et l'utilisation du tolvaptan
- les principaux effets indésirables du tolvaptan (en particulier la toxicité hépatique idiosyncratique et le risque de déshydratation) et leur prévention
- les informations de sécurité importantes à communiquer à vos patients, et la nécessité d'un suivi régulier
- les outils disponibles dédiés au tolvaptan et leurs objectifs
- la procédure de déclaration des effets indésirables.

Cette brochure résume les informations importantes à connaître sur le tolvaptan. Nous vous conseillons également de consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) avant de prescrire ou de délivrer du tolvaptan.

3.

Qu'est-ce que le tolvaptan ?

Le tolvaptan est une molécule qui bloque les effets de la vasopressine au niveau des récepteurs V_2 du rein. Dans la PKRAD, la vasopressine favorise la prolifération des cellules kystiques et la sécrétion de liquide dans les kystes. Les études précliniques ont montré que dans les modèles de la PKRAD, le blocage de l'activité de la vasopressine ralentit la kystogenèse et les conséquences qui lui sont associées. Les données issues des études cliniques ont apporté la preuve que le tolvaptan ralentit la progression du développement des kystes et le déclin de la fonction rénale⁽¹⁾.

4.

Quelle est l'indication du tolvaptan ?

Le tolvaptan est indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique (MRC) de stade 1 à 4 à l'instauration du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie.

5.

Chez quels patients le traitement par tolvaptan est-il contre-indiqué ?

Le tolvaptan ne doit pas être utilisé chez les patients répondant à l'un des critères suivants :

- augmentation des enzymes hépatiques et/ou signes ou symptômes d'atteinte hépatique avant l'initiation du traitement et répondant aux critères d'arrêt définitif du tolvaptan
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, à la benzazépine ou aux dérivés de la benzazépine (cf. Mises en garde et précautions d'emploi)

- anurie
- déplétion volémique
- hypernatrémie
- incapacité à ressentir ou à satisfaire la soif
- désir de grossesse, grossesse ou allaitement
- incapacité ou refus de se soumettre à des analyses de la fonction hépatique tous les mois.

Quelles sont les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi ?

Le tolvaptan doit être utilisé avec prudence dans les situations suivantes :

Situation	Détails	Surveillance
<p>Taux d'enzymes hépatiques élevés (voir section 9)</p> <p>Risque d'atteinte hépatique</p> <p>Patient cirrhotique</p>	<p>Le tolvaptan a été associé à des augmentations idiosyncrasiques des taux sanguins d'ALAT et d'ASAT avec des cas peu fréquents d'augmentation concomitante de la BT.</p> <p>Depuis la commercialisation du tolvaptan chez des patients atteints de PKRAD, une insuffisance hépatique aiguë ayant requis une transplantation hépatique a été rapportée.</p> <p>Le tolvaptan doit être utilisé chez les patients cirrhotiques uniquement si la nécessité du traitement l'emporte sur les risques.</p>	<p>Des dosages des transaminases hépatiques et de la bilirubine doivent être pratiqués avant l'instauration du traitement et régulièrement pendant le traitement.</p> <p>Voir section 9.</p>
<p>Accès à l'eau et déshydratation</p>	<p>Le tolvaptan peut provoquer des effets indésirables liés à la perte d'eau tels que : soif, polyurie, nycturie et pollakiurie. L'administration du tolvaptan augmente considérablement l'excrétion d'eau libre et peut entraîner une déshydratation et une augmentation du taux de sodium dans le sang. Le tolvaptan est contre-indiqué en cas d'hypernatrémie.</p>	<p>Les patients doivent avoir accès à de l'eau (ou à d'autres boissons à base d'eau) et pouvoir en boire en quantité suffisante. Le bilan volémique doit être surveillé chez les patients prenant du tolvaptan car le traitement peut provoquer une déshydratation sévère qui augmente le risque d'insuffisance rénale. L'équilibre hydro-électrolytique doit être surveillé chez tous les patients au moins tous les 3 mois.</p> <p>Une surveillance rigoureuse du poids corporel est recommandée. Une réduction progressive du poids corporel peut être un signe précoce de déshydratation progressive.</p>

Situation	Détails	Surveillance
Obstruction partielle des voies urinaires (par ex., hypertrophie de la prostate)	Les patients présentant une obstruction partielle des voies urinaires, par exemple les patients souffrant d'une hypertrophie de la prostate ou de troubles mictionnels, ont un risque plus important de rétention urinaire aiguë.	Une diurèse adéquate doit être obtenue avant l'instauration de tolvaptan et maintenue pendant le traitement.
Équilibre hydro-électrolytique	L'administration du tolvaptan augmente considérablement l'excrétion d'eau libre et peut entraîner une déshydratation et une augmentation du taux de sodium dans le sang. Le tolvaptan est donc contre-indiqué chez les patients hypernatrémiques	La créatinine sérique, les électrolytes et les symptômes de déséquilibre des électrolytes (par ex., vertiges, évanouissement, palpitations, confusion, faiblesse, démarche instable, hyperréflexie, convulsions, coma) doivent être évalués avant l'instauration du tolvaptan et pendant le traitement afin de surveiller l'apparition d'une déshydratation. Un ionogramme doit être réalisé au moins tous les 3 mois.
Perturbation de la natrémie	Les perturbations de la natrémie (hyponatrémie ou hypernatrémie) avant le traitement doivent être corrigées avant l'instauration du tolvaptan.	
Anaphylaxie	De très rares cas d'anaphylaxie (incluant choc anaphylactique et éruption cutanée généralisée) consécutive à la première administration de tolvaptan ont été rapportés.	Surveillance étroite des patients pendant le traitement. En cas d'hypersensibilité connue à la benzazépine ou ses dérivés (ex : bénazépril, conivaptan, mésylate de fenoldopam ou mirtazapine), risque de réaction d'hypersensibilité au tolvaptan (voir Contre-indications). En cas de réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves, l'administration de tolvaptan doit être immédiatement et définitivement arrêtée, et un traitement approprié doit être mis en place.
Intolérance au lactose et au galactose	Le tolvaptan contient du lactose comme excipient. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).	

Situation	Détails	Surveillance
Diabète	Le tolvaptan peut provoquer une hyperglycémie. Par conséquent, les patients diabétiques sous tolvaptan doivent être traités avec prudence. Cette prudence s'applique particulièrement aux patients présentant un diabète de type II insuffisamment contrôlé.	Les patients diabétiques ayant une glycémie élevée (par ex., supérieure à 300 mg/dl) peuvent présenter une pseudo-hyponatrémie. Cet état pathologique doit être exclu avant et pendant le traitement par tolvaptan.
Augmentation de l'uricémie	La diminution de la clairance rénale de l'acide urique est un effet connu du tolvaptan.	Les taux d'acide urique doivent être vérifiés avant l'instauration de tolvaptan et si nécessaire pendant le traitement en fonction des symptômes.
Utilisation de médicaments susceptibles d'interagir avec le tolvaptan, tels que : <ul style="list-style-type: none"> • inhibiteurs du CYP3A (par ex., kétoconazole, fluconazole) • inducteurs du CYP3A (par ex., rifampicine) • substrats du CYP3A (warfarine/amiodarone) • digoxine, médicaments augmentant la natrémie • analogues de la vasopressine. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le tolvaptan pourrait augmenter l'exposition aux substrats du CYP3A. • Malgré l'absence apparente d'effet synergique ou additif lié à une utilisation concomitante de tolvaptan avec les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques, chaque classe d'agent peut provoquer une déshydratation sévère. 	<ul style="list-style-type: none"> • Une réduction de la posologie de tolvaptan est recommandée en cas de prise d'inhibiteurs du CYP3A. • L'administration concomitante de tolvaptan et d'inducteurs puissants du CYP3A (par ex., rifampicine, rifabutine, rifapentine, phénytoïne, carbamazépine et millepertuis) doit être évitée. • L'administration concomitante de tolvaptan et de digoxine doit être surveillée. • En cas de déshydratation ou d'insuffisance rénale manifeste, des mesures appropriées doivent être prises telles que l'interruption ou la diminution des doses de tolvaptan et/ou de diurétiques et l'augmentation de l'apport hydrique. Les autres causes potentielles d'insuffisance rénale ou de déshydratation doivent être évaluées et prises en charge.
Maladie rénale chronique : La sécurité et l'efficacité du tolvaptan dans la MRC en fin de stade 4 (DFGe < 25 mL/min/1,73 m ²) et au stade 5 n'ont pas été étudiées. Le traitement par tolvaptan doit être interrompu si la MRC évolue vers une insuffisance rénale de stade 5.		

