

# 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 <sup>(1)</sup>.

## 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.

6.

## 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><b>Taux d'enzymes hépatiques élevés</b> (voir section 9)</p> <p><b>Risque d'atteinte hépatique</b></p> <p><b>Patient cirrhotique</b></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><b>Accès à l'eau et déshydratation</b></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
<b>Obstruction partielle des voies urinaires</b> (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.
<b>Équilibre hydro-électrolytique</b>	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.
<b>Perturbation de la natrémie</b>	Les perturbations de la natrémie (hyponatrémie ou hypernatrémie) avant le traitement doivent être corrigées avant l'instauration du tolvaptan.	
<b>Anaphylaxie</b>	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 : bédazépril, 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.
<b>Intolérance au lactose et au galactose</b>	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
<b>Diabète</b>	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.
<b>Augmentation de l'uricémie</b>	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.
<b>Utilisation de médicaments susceptibles d'interagir avec le tolvaptan, tels que :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibiteurs du CYP3A (par ex., kétoconazole, fluconazole)</li> <li>• inducteurs du CYP3A (par ex., rifampicine)</li> <li>• substrats du CYP3A (warfarine/amiodarone)</li> <li>• digoxine, médicaments augmentant la natrémie</li> <li>• analogues de la vasopressine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le tolvaptan pourrait augmenter l'exposition aux substrats du CYP3A.</li> <li>• 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une réduction de la posologie de tolvaptan est recommandée en cas de prise d'inhibiteurs du CYP3A.</li> <li>• L'administration concomitante de tolvaptan et d'inducteurs puissants du CYP3A (par ex., rifampicine, rifabutine, rifapentine, phénytoïne, carbamazépine et millepertuis) doit être évitée.</li> <li>• L'administration concomitante de tolvaptan et de digoxine doit être surveillée.</li> <li>• 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.</li> </ul>
<b>Maladie rénale chronique :</b> La sécurité et l'efficacité du tolvaptan dans la MRC en fin de stade 4 (DFGe < 25 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) 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.		

## 7. À quelle posologie dois-je prescrire le tolvaptan ?

- La posologie initiale de tolvaptan est de 60 mg par jour en deux prises : 45 mg au réveil au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner et 15 mg, 8 heures plus tard, avec ou sans nourriture.
- Si le patient le tolère, la posologie doit être augmentée à 90 mg (60 mg + 30 mg) par jour puis à 120 mg (90 mg + 30 mg) par jour, avec un délai minimum d'une semaine entre chaque augmentation de dose.

En cas de prise concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, le tolvaptan doit être administré en une prise quotidienne à la dose de 15 mg ou de 30 mg. En cas de prise concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A, le tolvaptan doit être administré en dose fractionnée réduite de 60 mg (45 mg + 15 mg), de 45 mg (30 mg + 15 mg) ou de 30 mg (15 mg + 15 mg).

Pour plus d'information veuillez consulter la rubrique posologie du Résumé des Caractéristiques du Produit.

L'objectif de la titration est de bloquer complètement et de façon constante, autant que possible, l'activité de la vasopressine au niveau du récepteur rénal V<sub>2</sub>, tout en maintenant un équilibre hydrique acceptable. La titration doit se faire avec prudence afin d'éviter une intolérance liée à l'augmentation trop rapide des doses. Le traitement doit être poursuivi à la dose maximale tolérée.

## 8. Un ajustement de la posologie du tolvaptan est-il nécessaire chez les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques et les patients âgés ?

Le tolvaptan est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux, bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez des patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min ou dialysés. Chez les patients en insuffisance rénale sévère (DFGe < 20), le risque d'atteinte hépatique peut être augmenté et l'apparition d'une toxicité hépatique doit donc être étroitement surveillée.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). Les informations disponibles sur les patients en insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sont limitées. Ces patients doivent être étroitement surveillés et les enzymes hépatiques doivent être suivies régulièrement. Le tolvaptan doit être utilisé chez les patients cirrhotiques uniquement si la nécessité du traitement l'emporte sur les risques.

Le tolvaptan est contre-indiqué chez les patients présentant une augmentation des enzymes hépatiques et/ou des signes ou symptômes d'atteinte hépatique avant l'initiation du traitement et répondant aux critères d'arrêt définitif du traitement.

L'âge n'a pas d'influence sur les concentrations plasmatiques du tolvaptan. Des données limitées de sécurité et d'efficacité du tolvaptan chez les patients atteints de PKRAD âgés de plus de 55 ans sont disponibles.

La sécurité et l'efficacité du tolvaptan dans la MRC de stade 5 n'ont pas été explorées ; par conséquent, le traitement par tolvaptan doit être interrompu si la MRC évolue vers une insuffisance rénale de stade 5.

9.

## Comment prendre en charge les patients en insuffisance hépatique ?

Afin de limiter le risque d'atteinte hépatique importante et/ou irréversible, un dosage sanguin des transaminases hépatiques et de la bilirubine doit être réalisé avant l'instauration de tolvaptan et répété tous les mois pendant les 18 premiers mois de traitement puis à intervalles réguliers (tous les 3 mois).

**Il est important de spécifier sur la prescription des analyses « Merci de me transmettre les résultats chaque mois. ».**

### Avant le début du traitement :

L'utilisation du tolvaptan est contre-indiquée chez les patients présentant, avant le début du traitement, des taux d'ALAT, d'ASAT ou de BT anormaux correspondant aux critères d'arrêt définitif. En cas de taux initiaux anormaux mais inférieurs aux seuils d'arrêt définitif, le traitement ne peut être instauré que si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels. Les analyses de la fonction hépatique doivent être poursuivies à une fréquence plus élevée.

### Pendant les 18 premiers mois de traitement :

Pendant les 18 premiers mois de traitement, seuls les patients présentant une fonction hépatique compatible avec la poursuite du traitement, peuvent recevoir du tolvaptan.

En cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique ou si des taux d'ALAT ou d'ASAT anormalement élevés cliniquement significatifs sont détectés pendant le traitement, l'administration de tolvaptan doit être immédiatement interrompue et les dosages des ALAT, des ASAT, de la BT et de la phosphatase alcaline (PA) doivent être répétés dès que possible (idéalement, sous 48 à 72 heures). Les analyses doivent être pratiquées plus fréquemment jusqu'à la stabilisation ou la disparition des signes/symptômes/anomalies biologiques, qui permettra la reprise du tolvaptan.

Le traitement par tolvaptan doit être interrompu si les taux de transaminases restent élevés ou continuent d'augmenter, et arrêté définitivement si des augmentations importantes et/ou des symptômes cliniques d'atteinte hépatique persistent. L'arrêt définitif est recommandé dans les cas suivants :

- ALAT ou ASAT > 8 x LSN
- ALAT ou ASAT > 5 x LSN pendant plus de 2 semaines
- ALAT ou ASAT > 3 x LSN et [BT > 2 x LSN ou RIN > 1,5]
- ALAT ou ASAT > 3 x LSN avec symptômes persistants d'atteinte hépatique.

Si les taux d'ALAT et d'ASAT restent inférieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par tolvaptan peut être réinstauré avec prudence, aux mêmes doses ou à des doses inférieures, en procédant à des surveillances fréquentes. En effet, chez certains patients, les taux de transaminases semblent se stabiliser avec la poursuite du traitement.

**Un document d'aide à la prescription (liste de points à vérifier) a été élaboré pour aider les PS à décider s'ils doivent poursuivre ou non le traitement en cas de signes et symptômes d'atteinte hépatique et d'élévation des taux d'enzymes hépatiques.**

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre régional de pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

10.

## Quels sont les risques dont je dois discuter avec les patients traités par tolvaptan ?

### Atteinte hépatique

Les patients doivent être informés que des analyses sanguines de routine sont nécessaires pour limiter le risque d'atteinte hépatique pendant le traitement par tolvaptan. La surveillance des symptômes pouvant évoquer une atteinte hépatique (tels que : fatigue, anorexie, nausées, gêne au niveau du quadrant supérieur droit de l'abdomen, vomissements, fièvre, éruption cutanée, prurit, urines foncées ou ictère) doit également être évoquée. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler l'apparition de ces effets indésirables immédiatement.

### Perte d'eau et déshydratation

Le tolvaptan peut provoquer des effets indésirables liés à la perte d'eau tels que : soif, polyurie, nycturie et pollakiurie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent boire de l'eau ou des boissons à base d'eau avant même d'avoir soif afin d'éviter une soif excessive ou une déshydratation. Vous devez également leur conseiller de boire 1 ou 2 verres avant le coucher, qu'ils aient soif ou non, et de boire de l'eau après chaque épisode de nycturie pour compenser la perte de liquide.

Une surveillance rigoureuse du poids corporel est recommandée. Une réduction progressive du poids corporel peut être un signe précoce de déshydratation progressive.

Veillez à informer les patients des pathologies susceptibles d'entraver l'absorption de liquides, ou des conditions susceptibles d'augmenter le risque de perte d'eau, par exemple en cas de vomissements ou de diarrhée. Les patients doivent être informés qu'ils doivent vous contacter s'ils présentent de tels symptômes ou signes de déshydratation.

## Grossesse

Le tolvaptan peut provoquer des anomalies congénitales chez le fœtus et est par conséquent contre-indiqué pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer, en l'absence de contraception. Le tolvaptan est également contre-indiqué pendant l'allaitement. Les patientes doivent donc être informées qu'elles ne doivent pas tomber enceintes pendant le traitement et pendant les 30 jours suivant l'arrêt de tolvaptan.

Les femmes en âge de procréer (FAP) doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant au moins 4 semaines avant le début du traitement, pendant le traitement (même en cas d'interruption temporaire) et pendant encore au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par tolvaptan.

Vous devez demander aux patientes de vous signaler immédiatement toute grossesse ou suspicion de grossesse pendant le traitement et pendant les 30 jours suivant l'arrêt du traitement par tolvaptan. Les patientes doivent être informées qu'elles ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

**Vous devez signaler toute grossesse sous tolvaptan à votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.**

**Les professionnels de santé doivent signaler tout cas d'exposition au tolvaptan pendant la grossesse (qu'elle qu'en soit l'issue) au :**

- Laboratoire OTSUKA en appelant au 01 47 08 00 00 et par email à [vigilance@otsuka.fr](mailto:vigilance@otsuka.fr), ou
- Laboratoire TEVA en appelant au 0800 513 411 (numéro gratuit) et par email à [safety.france@tevafrance.com](mailto:safety.france@tevafrance.com), ou
- Laboratoire BIOGARAN en appelant au 0 800 970 109 (numéro gratuit) et par email à [contact@biogaran.fr](mailto:contact@biogaran.fr) et via le site internet [www.biogaran.fr/pharmacovigilance/](http://www.biogaran.fr/pharmacovigilance/), ou
- Laboratoire SANDOZ en appelant au 0800 455 799 (numéro gratuit) et par email à [adverse.event.france@sandoz.com](mailto:adverse.event.france@sandoz.com), ou
- Laboratoire ZENTIVA en appelant au 0800 089 219 (numéro gratuit) et par email à [PV-France@zentiva.com](mailto:PV-France@zentiva.com)

11.

## Quels sont les autres outils disponibles pour favoriser le bon usage du tolvaptan ?

Un plan de gestion des risques est obligatoire pour tous les médicaments nouvellement approuvés. Pour certains d'entre eux, des outils supplémentaires de réduction des risques sont élaborés, conformément au RCP. En plus de cette brochure, d'autres outils sont mis à la disposition des PS et des patients pour les aider pendant l'utilisation de tolvaptan : document d'aide à la prescription, brochure d'information du patient, carte patient, formulaire d'accord de soins. Ces quatre documents sont décrits ci-dessous :

### Document d'aide à la prescription :

Il s'agit d'une liste de points à vérifier, destinée à évaluer la pertinence du traitement par tolvaptan chez les patients identifiés comme candidats potentiels. Cette liste peut être utilisée au moment de l'instauration du traitement et régulièrement par la suite pour surveiller que le traitement est toujours approprié. À l'instauration du traitement, ce document permet de vérifier les contre-indications et les troubles nécessitant des mesures de précaution pour s'assurer que le tolvaptan est prescrit à bon escient. Il rappelle au PS qu'il doit expliquer au patient comment utiliser correctement le médicament. En cours de traitement, cette liste

aide le PS à vérifier les résultats de la fonction hépatique, et le guide dans sa décision de poursuivre le traitement à la même posologie ou à une posologie différente, en fonction de la tolérance, ou de l'interrompre, ou de l'arrêter définitivement.

### **Brochure d'information du patient :**

Cette brochure résume les principales informations que le patient doit connaître lorsqu'il est traité par le tolvaptan. Elle doit être remise au patient afin qu'il en sache davantage sur la posologie, sur le bon usage du médicament et sur les risques liés au traitement qu'il doit connaître. Dans cette brochure, il est également demandé au patient de contacter son médecin en cas de suspicion de signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique.

### **Carte d'alerte patient :**

La carte d'alerte patient contient des informations de sécurité importantes sur le tolvaptan destinées aux patients et au personnel médical d'urgence (notamment concernant les risques de toxicité hépatique et de déshydratation sévère), et indique la marche à suivre en cas de survenue de ces symptômes. Cette carte comporte également la date d'initiation du traitement par tolvaptan.

Elle doit être complétée par le médecin ou l'infirmier(ière) puis remise au patient, qui devra toujours la conserver sur lui, dans son portefeuille ou dans son sac.

Le patient doit systématiquement présenter sa carte à son pharmacien.

Le pharmacien rappelle au patient avant chaque dispensation de tolvaptan, que son traitement nécessite de réaliser des dosages sanguins mensuels pendant les 18 premiers mois de traitement, puis tous les 3 mois par la suite et, pour les patientes en âge de procréer, la nécessité de recourir à des méthodes de contraception efficaces.

### **Accord de soins :**

L'accord de soin vise à recueillir le consentement éclairé des patients et à les engager dans leur traitement. Il explique les précautions d'emploi concernant :

- le suivi de la fonction hépatique et les exigences en matière d'analyses sanguines
- pour les patientes en âge de procréer : la prévention de survenue des grossesses et la nécessité de recourir à des méthodes de contraception efficaces 4 semaines avant, pendant, puis 4 semaines après la fin du traitement par tolvaptan.

Les 2 exemplaires de l'accord de soins doivent être complétés puis signés par le patient et le médecin. Un exemplaire doit être conservé par le patient et l'autre par le médecin, dans le dossier médical du patient.

12.

## Comment déclarer les effets indésirables survenant pendant le traitement par tolvaptan ?

▼ Jinarc® fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre régional de pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

13.

## Où puis-je obtenir plus informations ?

Pour plus d'informations, veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), disponible dans la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site internet de l'agence européenne du médicament [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

### Référence :

1. Torres V.E. *et al.* N. Engl. J. Med. 2012;367(25):2407-2418.



# TOLVAPTAN