

Jinarc®

Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH

Composition

Principe actif: tolvaptan.

Excipients: amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, indigotine (E132).

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Chaque comprimé triangulaire à 15 mg contient 15 mg de tolvaptan.

Chaque comprimé rond à 30 mg contient 30 mg de tolvaptan.

Chaque comprimé carré à 45 mg contient 45 mg de tolvaptan.

Chaque comprimé rectangulaire à 60 mg contient 60 mg de tolvaptan.

Chaque comprimé pentagonal à 90 mg contient 90 mg de tolvaptan.

Indications/Possibilités d'emploi

Jinarc 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 3 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie.

Posologie/Mode d'emploi

Adultes

Jinarc est administré deux fois par jour en doses fractionnées de 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg ou 90 mg + 30 mg de tolvaptan. La dose matinale doit être prise au moins 30 minutes avant le petit déjeuner. La seconde dose quotidienne peut être prise au cours ou en dehors d'un repas. Selon ce schéma posologique fractionné, les doses quotidiennes totales sont de 60, 90 ou 120 mg de tolvaptan.

Instructions spéciales

Le traitement par le tolvaptan ne doit être instauré et surveillé que par des médecins expérimentés dans le traitement de la PKRAD et connaissant parfaitement les risques du traitement par le tolvaptan, y compris l'hépatotoxicité, ainsi que les mesures de surveillance nécessaires. Il convient de surveiller et de contrôler la fonction hépatique avant le début du traitement, puis tous les mois pendant les 18 premiers mois du traitement et par la suite régulièrement tous les 3 mois (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

Titration de la dose

La dose initiale est de 60 mg de tolvaptan par jour, administrée en doses fractionnées de 45 mg + 15 mg (45 mg au réveil avant le petit déjeuner et 15 mg pris 8 heures plus tard). La dose initiale est ensuite augmentée à une dose fractionnée de 90 mg de tolvaptan (60 mg + 30 mg) par jour, puis une augmentation de la dose à 120 mg de tolvaptan (en deux prises de 90 mg + 30 mg) par jour doit être tentée si le patient la tolère. Il convient de respecter un intervalle d'au moins une semaine entre les ajustements posologiques. La titration doit se faire avec prudence afin d'éviter qu'une augmentation trop rapide des doses ne provoque une mauvaise tolérance des doses élevées. Les doses peuvent également être réduites en fonction de la tolérance. Les patients doivent recevoir la dose maximale tolérée de tolvaptan.

Le but de la titration est de bloquer l'activité de la vasopressine au niveau des récepteurs V₂ rénaux de façon aussi complète et constante que possible, tout en maintenant un équilibre hydrique acceptable (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

Des mesures de l'osmolalité urinaire sont recommandées pour surveiller l'adéquation de l'inhibition de la vasopressine. Un contrôle régulier de l'osmolalité plasmatique ou de la natrémie (pour le calcul de l'osmolarité plasmatique) et/ou du poids corporel doit être envisagé pour surveiller le risque de déshydratation secondaire à l'effet aquarétique du tolvaptan, en cas d'absorption insuffisante d'eau par le patient.

La sécurité et l'efficacité de Jinarc dans la MRC de stade 5 n'ayant pas été suffisamment évaluées, le traitement par le tolvaptan doit être interrompu si l'insuffisance rénale évolue vers une MRC de stade 5.

La dose matinale de Jinarc doit être prise au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. La seconde dose quotidienne peut être prise au cours ou en dehors d'un repas.

Le traitement doit être interrompu si la capacité à boire ou l'accès à l'eau est limité (voir rubrique «Mises en garde et précautions»). Le tolvaptan ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse (voir rubrique «Interactions»). Les patients doivent être informés de la nécessité de boire de l'eau ou d'autres liquides aqueux en quantités suffisantes (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

Ajustement posologique chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A

Chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique «Interactions»), les doses de tolvaptan doivent être réduites comme suit:

Dose quotidienne fractionnée de tolvaptan	Dose réduite (une prise par jour)
90 + 30 mg	30 mg (réduction supplémentaire à 15 mg si la dose de 30 mg n'est pas bien tolérée)
60 + 30 mg	30 mg (réduction supplémentaire à 15 mg si la dose de 30 mg n'est pas bien tolérée)
45 + 15 mg	15 mg

Ajustement posologique chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A

Chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A, les doses de tolvaptan doivent être réduites comme suit:

Dose quotidienne fractionnée de tolvaptan	Dose fractionnée réduite
90 + 30 mg	45 + 15 mg
60 + 30 mg	30 + 15 mg
45 + 15 mg	15 + 15 mg

Des réductions supplémentaires doivent être envisagées si les patients ne tolèrent pas les doses réduites de tolvaptan.

Patients âgés

L'âge n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de tolvaptan. Cependant, la sécurité et l'efficacité du tolvaptan chez les patients atteints de PKRAD âgés de plus de 50 ans au début du traitement n'ont pas encore été établies (voir aussi rubrique «Efficacité clinique»).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune étude clinique n'a été réalisée chez des patients présentant une clairance de la créatinine <10 ml/min ou chez des patients dialysés.

Le risque d'atteinte hépatique peut être augmenté chez les patients présentant une diminution sévère de la fonction rénale (c.-à-d. DFGe <20); ces patients doivent être étroitement surveillés pour détecter une hépatotoxicité. Moins de données sont disponibles chez les patients atteints de MRC de stade 3 que chez les patients au stade 1 ou 2 (voir rubrique «Propriétés/Effets»).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Le bénéfice et les risques du traitement par Jinarc doivent être soigneusement évalués chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Le traitement des patients doit être prudent et les enzymes hépatiques doivent être surveillées régulièrement (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

Jinarc ne doit pas être utilisé chez les patients présentant, avant l'initiation du traitement, une augmentation des enzymes hépatiques et/ou des signes ou symptômes d'atteinte hépatique qui répondent aux critères d'arrêt définitif du tolvaptan (voir rubriques «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions»).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh).

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La sécurité et l'efficacité du tolvaptan pour les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Le tolvaptan n'est pas recommandé pour la population pédiatrique.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés sans être croqués, avec un verre d'eau.

Contre-indications

- ... Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- ... Présence avant l'initiation du traitement d'une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de signes ou symptômes d'atteinte hépatique qui répondent aux critères d'arrêt définitif du tolvaptan (voir rubrique «Mises en garde et précautions»)
- ... Déplétion volémique
- ... Hypernatrémie
- ... Patients ne ressentant pas la soif ou ne pouvant satisfaire leur soif
- ... Grossesse (voir rubrique «Grossesse/Allaitement»)
- ... Allaitement (voir rubrique «Grossesse/Allaitement»)

Mises en garde et précautions

Hépatotoxicité idiosyncrasique

Le tolvaptan a été associé à des augmentations idiosyncrasiques des taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (ALAT et ASAT) et, dans de rares cas, à une augmentation concomitante de la bilirubine totale (BT).

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints de PKRAD, une augmentation ($>3\times$ limite supérieure de la normale [LSN]) de l'ALAT a été observée chez 4,4% (42/958) des patients du groupe tolvaptan et chez 1,0% (5/484) des patients du groupe placebo, tandis qu'une augmentation ($>3\times$ LSN) de l'ASAT a été observée chez 3,1% (30/958) des patients du groupe tolvaptan et 0,8% (4/484) des patients du groupe placebo. Deux (2/957; 0,2%) de ces patients traités par le tolvaptan, ainsi qu'un troisième patient provenant d'une étude d'extension en ouvert, ont présenté des augmentations des enzymes hépatiques ($>3\times$ LSN) avec une augmentation concomitante de la bilirubine totale ($>2\times$ LSN). Le délai d'apparition de l'atteinte hépatocellulaire (augmentations de l'ALAT $>3\times$ LSN) a été de 3 à 14 mois après le début du traitement. Ces augmentations ont été réversibles et les taux d'ALAT sont revenus à des valeurs $<3\times$ LSN en 1 à 4 mois. Bien que ces augmentations concomitantes aient été réversibles à l'arrêt du tolvaptan, elles représentent un risque potentiel d'atteinte hépatique significative. Des modifications similaires avec d'autres médicaments pourraient provoquer des lésions hépatiques irréversibles, pouvant engager le pronostic vital.

Les médecins prescrivant ce médicament doivent se conformer à toutes les mesures de sécurité mentionnées ci-dessous.

Pour diminuer le risque d'atteinte hépatique importante et/ou irréversible, un dosage sanguin des transaminases hépatiques et de la bilirubine est requis avant le début du traitement par Jinarc, puis tous les mois pendant 18 mois et par la suite régulièrement tous les 3 mois. Une surveillance concomitante des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (tels que fatigue, perte d'appétit, nausées, gêne dans l'hypochondre droit, vomissements, fièvre, éruption cutanée, prurit, urines foncées ou ictère) est recommandée.

L'utilisation du tolvaptan est contre-indiquée (voir rubrique «Contre-indications») chez les patients présentant avant le début du traitement des taux anormaux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine totale qui répondent aux critères d'arrêt définitif du médicament (voir ci-après). En cas de taux initiaux anormaux, inférieurs aux seuils imposant un arrêt définitif du traitement, le tolvaptan ne peut être instauré que si le bénéfice potentiel du traitement l'emporte sur les risques éventuels. Dans ces cas, les contrôles de la fonction hépatique doivent être plus fréquents. Il est recommandé de faire appel à un hépatologue.

Durant les 18 premiers mois du traitement, Jinarc ne peut être administré qu'aux patients dont le médecin a jugé que la fonction hépatique était compatible avec la poursuite du traitement.

Dès l'apparition pendant le traitement de signes ou de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique ou d'augmentations anormales de l'ALAT ou de l'ASAT, le traitement par Jinarc doit être interrompu et de nouvelles analyses, incluant le dosage de l'ALAT, de l'ASAT, de la bilirubine totale et des phosphatases alcalines (PA), doivent être réalisées sans attendre (idéalement dans les 48 à 72 heures). Les analyses devront être plus fréquentes jusqu'à ce que les symptômes/signes/anomalies des paramètres biologiques se stabilisent ou disparaissent, ce qui permettra la reprise du traitement par Jinarc.

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

L'expérience clinique actuelle montre que le traitement par Jinarc doit être interrompu s'il s'avère que les taux de transaminases augmentent ou restent élevés, et doit être arrêté définitivement si des augmentations importantes et/ou des symptômes cliniques d'atteinte hépatique persistent. Les seuils de référence recommandés pour l'arrêt définitif du traitement sont les suivants:

- ... ALAT >8 fois la LSN
- ... ALAT >5 fois la LSN pendant plus de 2 semaines
- ... ALAT >3 fois la LSN (BT >2 fois la LSN ou rapport international normalisé [RIN] >1,5)
- ... ALAT >3 fois la LSN avec des symptômes d'atteinte hépatique persistants (comme décrits plus haut).

Remarque

Accès à l'eau: le tolvaptan peut provoquer des effets indésirables liés à une perte d'eau, tels que soif, polyurie, nycturie et pollakiurie (voir rubrique «Effets indésirables»).

Les patients doivent donc avoir accès à l'eau (ou à d'autres liquides aqueux) et être capables d'en boire en quantités suffisantes. Il faut indiquer aux patients qu'ils doivent boire de l'eau ou d'autres liquides aqueux dès les premiers signes de soif afin d'éviter une soif excessive ou une déshydratation.

En outre, les patients doivent boire 1 à 2 verres de liquide avant le coucher, qu'ils aient soif ou non, et compenser pendant la nuit la perte liquidienne à chaque miction nocturne.

Déshydratation

Le statut volémique du patient doit être surveillé pendant la prise du tolvaptan, car le traitement par le tolvaptan peut entraîner une déshydratation sévère constituant un facteur de risque d'insuffisance rénale. En cas de déshydratation manifeste, il convient de prendre des mesures appropriées, telles que l'interruption du traitement ou la réduction de la dose du tolvaptan et l'augmentation de l'apport hydrique. Une prudence particulière est requise chez les patients souffrant de maladies compromettant un apport hydrique approprié ou associées à un risque accru de perte d'eau, p.ex. en cas de vomissements ou de diarrhée.

Obstruction des voies urinaires

L'écoulement de l'urine doit être garanti. Les patients présentant une obstruction partielle des voies urinaires, par exemple les patients souffrant d'une hypertrophie de la prostate ou de troubles mictionnels, présentent un risque accru de rétention urinaire aiguë.

Équilibre hydro-électrolytique

Le bilan hydro-électrolytique doit être surveillé chez tous les patients. L'administration de tolvaptan induit une aquarèse abondante et peut provoquer une déshydratation et une augmentation de la natrémie (voir rubrique «Effets indésirables»); elle est donc contre-indiquée chez les patients hypernatrémiques (voir rubrique «Contre-indications»). Par conséquent, il convient de doser la créatinine sérique et les électrolytes et de surveiller les symptômes de déséquilibre électrolytique (p.ex. vertiges, évanouissement, palpitations, confusion, faiblesse, démarche instable, hyperréflexie, convulsions, coma) avant et après l'initiation du traitement par le tolvaptan.

Lors d'un traitement à long terme, les électrolytes doivent être contrôlés au moins tous les trois mois.

Anomalies de la natrémie

Les troubles de la natrémie (hyponatrémie ou hypernatrémie) doivent être corrigés avant l'initiation du traitement par le tolvaptan.

Anaphylaxie

Depuis sa commercialisation, de très rares cas d'anaphylaxie (incluant choc anaphylactique et éruption cutanée généralisée) ont été rapportés après l'administration de tolvaptan. Ce type de réaction est survenu après la première administration de tolvaptan. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction d'hypersensibilité sévère, l'administration de tolvaptan doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié doit être instauré. L'hypersensibilité étant une contre-indication (voir rubrique «Contre-indications»), le traitement ne doit pas être repris après une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques sévères.

Lactose

Jinarc contient du lactose comme excipient. Les patients souffrant d'intolérances héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

Diabète sucré

Les patients diabétiques ayant une glycémie élevée (p.ex. supérieure à 300 mg/dl) peuvent présenter une pseudo-hyponatrémie. Il convient d'exclure cette maladie avant et pendant le traitement par le tolvaptan.

Le tolvaptan peut provoquer une hyperglycémie. Par conséquent, les patients diabétiques recevant du tolvaptan doivent être traités avec prudence. Cela s'applique en particulier aux patients présentant un diabète de type II insuffisamment contrôlé.

Augmentation de l'uricémie

La diminution de la clairance rénale de l'acide urique est un effet connu du tolvaptan. Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo menée chez des patients présentant une PKRAD, une augmentation de l'uricémie pouvant être cliniquement significative (supérieure à 10 mg/dl) a été observée plus fréquemment chez les patients du groupe tolvaptan (6,2%) que chez ceux du groupe placebo (1,7%). Des effets indésirables à type de goutte ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par le tolvaptan (28/961; 2,9%) que chez les patients ayant reçu le placebo (7/483; 1,4%). En outre, une augmentation de l'utilisation d'allopurinol et d'autres médicaments destinés au traitement de la goutte a été observée dans l'étude en double aveugle contrôlée contre placebo. Les effets sur l'uricémie sont imputables aux modifications hémodynamiques rénales réversibles qui surviennent en réponse aux effets du tolvaptan sur l'osmolalité urinaire, et peuvent être cliniquement significatifs. Néanmoins, les événements avec une augmentation de l'uricémie et/ou la goutte étaient sans gravité et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement dans l'étude en double aveugle contrôlée contre placebo. Les concentrations d'acide urique doivent être mesurées avant le début du traitement par Jinarc et, si nécessaire, aussi au cours du traitement, en fonction des symptômes présentés.

Effet du tolvaptan sur le débit de filtration glomérulaire (DFG)

Une diminution réversible du DFG a été observée dans des études sur la PKRAD lors de l'initiation du traitement par le tolvaptan.

Inducteurs du CYP3A et de la P-gp

L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A et de la P-gp diminue fortement les concentrations plasmatiques du tolvaptan (voir rubrique «Interactions»), ce qui peut entraîner une perte d'efficacité. L'administration concomitante de tolvaptan avec de puissants inducteurs du CYP3A et de la P-gp doit donc être évitée.

Interactions

Influence d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du tolvaptan

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de médicaments qui sont des inhibiteurs modérés (p.ex. amprénavir, aprépitant, atazanavir, ciprofloxacine, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir, imatinib, vérapamil) ou puissants (p.ex. itraconazole, kétoconazole, ritonavir, clarithromycine) du CYP3A augmente l'exposition au tolvaptan. L'administration concomitante de tolvaptan et de kétoconazole a entraîné une augmentation de 440% de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (AUC) et une augmentation de 248% de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) observée du tolvaptan.

L'administration concomitante de tolvaptan et de jus de pamplemousse, un inhibiteur modéré à puissant du CYP3A, a doublé les concentrations maximales de tolvaptan (C_{max}). Le tolvaptan ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Si la prise concomitante d'inhibiteurs modérés à puissants du CYP3A est absolument nécessaire, il est recommandé de réduire la dose de tolvaptan (voir rubrique «Posologie/Mode d'emploi»). La plus grande prudence est recommandée chez les patients traités par des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A, en particulier lorsque les inhibiteurs sont pris plus d'une fois par jour.

Inducteurs du CYP3A et de la P-gp

L'administration concomitante de médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A (p.ex. rifampicine) diminue l'exposition au tolvaptan et son efficacité. L'administration concomitante de tolvaptan et de rifampicine réduit la C_{max} et l'AUC du tolvaptan d'environ 85%. Par conséquent, l'administration concomitante de tolvaptan et d'inducteurs puissants du CYP3A et de la P-gp (p.ex. rifampicine, rifabutine, rifapentine, phénytoïne, carbamazépine et millepertuis) doit être évitée.

Administration concomitante avec des médicaments augmentant la natrémie

Il n'existe pas de données issues d'études contrôlées concernant l'administration concomitante de tolvaptan et de solutions hypertoniques de chlorure de sodium, de formulations orales de sodium et de médicaments augmentant la natrémie. Les médicaments ayant une teneur élevée en sodium, tels que les préparations antalgiques effervescentes et certains médicaments contenant du sodium utilisés dans le traitement des troubles digestifs, peuvent également augmenter la natrémie. L'administration concomitante de tolvaptan et de médicaments augmentant la natrémie peut accroître le risque d'hypernatrémie (voir rubrique «Mises en garde et précautions») et n'est donc pas recommandée.

Diurétiques

Aucune étude approfondie n'a été réalisée avec le tolvaptan en association aux diurétiques dans la PKRAD. Bien que l'administration concomitante de tolvaptan et de diurétiques de l'anse et de diurétiques thiazidiques ne semble pas avoir d'effet synergique ou additif, toutes les classes de médicaments peuvent provoquer une déshydratation sévère qui constitue un facteur de risque d'insuffisance rénale. En cas de signes de déshydratation ou d'insuffisance rénale, des mesures appropriées doivent être prises telles que l'interruption du traitement ou la réduction de la dose de tolvaptan et/ou des diurétiques, l'augmentation de l'apport hydrique, l'évaluation et le traitement d'autres causes éventuelles d'insuffisance rénale ou de déshydratation.

Effet du tolvaptan sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

L'administration concomitante de tolvaptan et de substrats du CYP3A peut augmenter l'exposition à ces substrats du CYP3A. Le tolvaptan a augmenté la concentration plasmatique de lovastatine et l'exposition à cette dernière d'un facteur 1,3 à 1,5, tandis qu'il n'a pratiquement pas influencé la concentration plasmatique de l'amiodarone. La prudence est donc de mise lors de l'administration concomitante de tolvaptan et de substrats du CYP3A, notamment lorsqu'il s'agit de substances ayant une fenêtre thérapeutique étroite.

Substrats du CYP2C9

L'administration concomitante de tolvaptan et de warfarine a entraîné une légère augmentation (d'un facteur 1,09) de l'exposition à la warfarine. Un effet d'interaction plus prononcé est possible à la dose thérapeutique maximale de tolvaptan. La prudence est donc de mise lors de l'administration concomitante de tolvaptan et de substrats du CYP2C9 ayant une fenêtre thérapeutique étroite (p.ex. phénytoïne).

Substrats des transporteurs

Les études *in vitro* indiquent que le tolvaptan est un substrat et un inhibiteur compétitif de la glycoprotéine P (P-gp). Les études *in vitro* indiquent que le tolvaptan ou son métabolite oxobutyrique peuvent potentiellement inhiber les transporteurs BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT3 et BSEP.

La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de tolvaptan et de substrats de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 (p.ex. statines telles que rosuvastatine et pitavastatine), de substrats de l'OAT3 (p.ex. méthotrexate, ciprofloxacine), de substrats de la BCRP (p.ex. sulfasalazine) ou de substrats de l'OCT1 (p.ex. metformine) et les patients doivent être surveillés afin de détecter les effets majorés de ces médicaments.

Les statines fréquemment utilisées dans l'étude pivot de phase III du tolvaptan (p.ex. rosuvastatine et pitavastatine) sont des substrats de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3. Aucune différence dans le profil des EI n'a cependant été observée dans l'étude pivot de phase III réalisée avec le tolvaptan dans la PKRAD.

Substrats de la P-gp

Les concentrations à l'état d'équilibre de la digoxine, un substrat de la P-gp, ont été augmentées (augmentation d'un facteur 1,3 de la concentration plasmatique maximale observée [C_{max}] et d'un facteur 1,2 de l'AUC dans l'intervalle posologique) lors de l'administration concomitante avec plusieurs doses de tolvaptan de 60 mg par jour. Chez les patients recevant de la digoxine ou d'autres substrats de la P-gp à index thérapeutique étroit (p.ex. dabigatran), la prudence est donc recommandée lors du traitement concomitant par le tolvaptan et une surveillance s'impose pour détecter les effets majorés.

Antihypertenseurs diurétiques ou non diurétiques

La pression artérielle en position debout n'a pas été mesurée en routine dans les études sur la PKRAD. Par conséquent, un risque d'hypotension orthostatique/posturale due à une interaction pharmacodynamique avec le tolvaptan ne peut pas être exclu.

Administration concomitante avec des analogues de la vasopressine

En plus de son effet sur l'aquarèse rénale, le tolvaptan peut inhiber les récepteurs vasculaires V2 de la vasopressine impliqués dans la libération des facteurs de coagulation (p.ex. facteur de von Willebrand) à partir des cellules endothéliales. Par conséquent, en cas d'administration concomitante avec le tolvaptan, l'action des analogues de la vasopressine tels que la desmopressine peut être diminuée chez les patients qui sont traités par ce type d'analogues pour prévenir ou contrôler des hémorragies. L'administration de Jinarc avec des analogues de la vasopressine n'est pas recommandée.

Consommation de tabac et d'alcool

Les données relatives à la consommation de tabac ou d'alcool dans les études sur la PKRAD sont trop limitées pour déterminer les effets possibles du tabac ou de l'alcool sur l'efficacité et la sécurité du traitement par le tolvaptan dans la PKRAD.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'emploi de tolvaptan chez la femme enceinte. Les expérimentations animales ont révélé une toxicité de reproduction (voir rubrique «Données précliniques»). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception adéquate pendant le traitement par Jinarc. Jinarc ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique «Contre-indications»).

Allaitement

On ignore si le tolvaptan passe dans le lait maternel chez la femme. Des études menées chez le rat ont montré que le tolvaptan passe dans le lait maternel.

Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Jinarc est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique «Contre-indications»).

Fertilité

Les expérimentations animales ont montré des effets sur la fertilité (voir rubrique «Données précliniques»). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Jinarc a une influence mineure sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des vertiges, une asthénie ou une fatigue peuvent survenir occasionnellement.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et attendus sur le plan pharmacodynamique sont la soif, la polyurie, la nycturie et la pollakiurie, qui surviennent respectivement chez environ 55%, 38%, 29% et 23% des patients. Le tolvaptan a en outre été associé à des augmentations idiosyncrasiques des taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (ALAT et ASAT) et, dans de rares cas, à une augmentation concomitante de la bilirubine totale (BT).

Liste des effets indésirables

Le profil d'effets indésirables du tolvaptan dans l'indication PKRAD a été établi à partir d'une base de données d'études cliniques menées chez 1444 patients traités (961 patients traités par le tolvaptan et 483 ayant reçu un placebo) et concorde avec la pharmacologie du principe actif. Les effets indésirables rapportés avec le tolvaptan dans les études cliniques sur la PKRAD sont répertoriés par classes d'organes (MedDRA) et par fréquence.

La fréquence est définie comme suit:

«très fréquents» ($\geq 1/10$), «fréquents» ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), «occasionnels» ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), «rares» ($\geq 1/10'000$ - $< 1/1000$), «très rares» ($< 1/10'000$) et fréquence inconnue (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: polydipsie (10%).

Fréquents: déshydratation, hypernatrémie, diminution de l'appétit, hyperuricémie, hyperglycémie.

Affections psychiatriques

Fréquents: insomnie.

Affections du système nerveux

Très fréquents: céphalées (25%), vertiges (11%).

Affections cardiaques

Fréquents: palpitations.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: dyspnée.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: diarrhée (13%), sécheresse buccale (16%).

Fréquents: ballonnements, constipation, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien.

Affections hépatobiliaires

Fréquents: trouble de la fonction hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: exanthème, prurit.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents: crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquents: nycturie (29%), pollakiurie (23%), polyurie (38%).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: fatigue (14%), soif (55%).

Fréquents: asthénie.

Investigations

Fréquents: augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, perte de poids.

Occasionnels: augmentation de la bilirubine.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Pour diminuer le risque d'atteinte hépatique importante ou irréversible, un dosage sanguin des transaminases hépatiques est nécessaire avant le début du traitement par Jinarc, puis tous les mois pendant 18 mois et par la suite régulièrement tous les 3 mois (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à la perte d'eau. Il est donc essentiel que les patients aient accès à l'eau et soient en mesure de boire des quantités suffisantes de liquide. Le bilan volémique des patients traités par le tolvaptan doit être surveillé pour prévenir une déshydratation (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

Effets indésirables rapportés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation du tolvaptan autorisé dans d'autres indications.

Affections du système immunitaire

Fréquence inconnue: choc anaphylactique, éruption cutanée généralisée.

Annonce des effets indésirables suspectés

L'annonce des effets indésirables suspectés après l'autorisation de mise sur le marché est très importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont priés d'annoncer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 480 mg (4 fois la dose quotidienne maximale recommandée) et des doses répétées allant jusqu'à 300 mg par jour pendant 5 jours ont été bien tolérées dans les études cliniques menées chez des volontaires sains. Il n'existe aucun antidote spécifique au tolvaptan. Les signes et les symptômes d'un surdosage aigu sont les effets prononcés attendus du fait du profil pharmacologique: augmentation de la natrémie, polyurie, soif et déshydratation/hypovolémie.

Il n'a pas été observé de mortalité chez le rat et le chien après l'administration orale de doses uniques de 2000 mg/kg (dose maximale possible). Une dose orale unique de 2000 mg/kg a été mortelle chez la souris et les symptômes de toxicité observés chez la souris incluaient une diminution de l'activité locomotrice, une démarche titubante, des tremblements et une hypothermie.

En cas de suspicion de surdosage de tolvaptan, une surveillance des signes vitaux, de l'ionogramme, de l'ECG et du bilan liquidien est recommandée. Un apport en eau et/ou en électrolytes approprié pour compenser les pertes doit être poursuivi jusqu'à la diminution de l'aquarèse. La dialyse est probablement inefficace pour éliminer le tolvaptan de l'organisme, car il présente une forte affinité pour les protéines plasmatiques humaines (>98%).

Propriétés/Effets

Code ATC: G04BX

Mécanisme d'action/pharmacodynamique

Groupe pharmacothérapeutique: antagonistes de la vasopressine

Le tolvaptan est un antagoniste de la vasopressine bloquant spécifiquement la liaison de l'arginine vasopressine (AVP) aux récepteurs V2 des parties distales du néphron. L'affinité du tolvaptan pour le récepteur V2 humain est 1,8 fois supérieure à celle de l'AVP endogène.

Les effets pharmacodynamiques du tolvaptan ont été établis chez des volontaires sains et chez des patients atteints de PKRAD présentant une MRC de stade 1 à 4. Les effets sur la clairance de l'eau libre et le volume urinaire se manifestent à tous les stades de la MRC. Des effets plus faibles sont cependant observés aux stades plus avancés, ce qui concorde avec la diminution du nombre de néphrons pleinement fonctionnels. Des réductions aiguës du volume rénal total moyen ont également été observées après trois semaines de traitement à tous les stades de la MRC; elles allaient de -4,6% pour la MRC de stade 1 à -1,9% pour la MRC de stade 4.

Efficacité clinique

Le programme clinique de développement des comprimés de tolvaptan pour le traitement de la PKRAD s'est concentré principalement sur une seule étude pivot de phase III, multinationale, randomisée, contrôlée contre placebo, dans laquelle la sécurité et l'efficacité à long terme d'un schéma posologique à doses fractionnées orales de tolvaptan (oscillant entre 60 mg/jour et 120 mg/jour) ont été comparées à celles d'un placebo chez 1445 patients adultes atteints de PKRAD. Au total, 14 études cliniques portant sur le tolvaptan ont été menées dans le monde pour le traitement de la PKRAD, dont 8 études aux États-Unis, 1 aux Pays-Bas, 3 au Japon, 1 en Corée ainsi que l'étude d'homologation pivot multinationale de phase III.

L'étude pivot de phase III (TEMPO 3:4, 156-04-251) a inclus des patients provenant de 129 centres d'investigation d'Amérique du Nord et du Sud, du Japon, d'Europe et d'autres pays. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité à long terme du tolvaptan dans la PKRAD à l'aide du taux de variation (%) du volume rénal total (VRT) chez les patients traités par le tolvaptan par rapport aux patients recevant un placebo. Dans cette étude, au total 1445 patients adultes (âgés de 18 à 50 ans) atteints de PKRAD débutante avec des signes d'évolution rapide (répondant aux critères modifiés de Ravine, volume rénal total ≥ 750 ml, clairance estimée

de la créatinine ≥ 60 ml/min) ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir le tolvaptan ou un placebo. Les patients ont été traités pendant une durée maximale de trois ans.

Les groupes tolvaptan (n=961) et placebo (n=484) étaient équilibrés en termes de sexe et l'âge moyen était de 39 ans. Les critères d'inclusion ont permis d'identifier les patients qui, à l'instauration du traitement, présentaient une progression précoce de la maladie. À l'instauration du traitement, les patients avaient un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) moyen de 82 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI), 79% des patients présentaient une hypertension et le volume rénal total moyen était de 1692 ml (972 ml/m après ajustement en fonction de la taille). Environ 35% des patients présentaient une MRC de stade 1, 48% une MRC de stade 2 et 17% une MRC de stade 3 (DFGe_{CKD-EPI}). Ces critères étaient utiles pour inclure dans la population de l'étude les patients dont la maladie progressait rapidement. L'analyse de sous-groupes basée sur des critères de stratification (âge, volume rénal total, DFG, albuminurie, hypertension) indiquait cependant que la présence de tels facteurs de risque à un jeune âge est prédictive d'une progression plus rapide de la maladie.

Les résultats du critère principal d'évaluation, à savoir le taux de variation du volume rénal total chez les patients randomisés dans le groupe tolvaptan (normalisé sous forme de pourcentage) par rapport au taux de variation chez les patients du groupe placebo, étaient statistiquement très significatifs. Le taux d'augmentation du volume rénal total sur trois ans était significativement plus faible chez les patients traités par le tolvaptan que chez ceux ayant reçu le placebo: 2,80% par an contre 5,51% par an (rapport des moyennes géométriques: 0,974; IC à 95%: 0,969 à 0,980; p <0,0001).

Les critères secondaires d'évaluation prédéfinis ont été analysés de façon séquentielle. Le principal critère d'évaluation secondaire composite (progression de la PKRAD) était le délai de survenue de différents événements de progression clinique:

1. dégradation de la fonction rénale (définie comme une réduction persistante [reproduite pendant au moins deux semaines] de 25% de la réciproque du taux de créatinine sérique pendant le traitement [entre la fin de la titration et la dernière visite réalisée au cours de la période de traitement])
2. douleur rénale cliniquement significative (définie comme un état nécessitant un arrêt de travail, des antalgiques de secours, des narcotiques et anti-nociceptifs, des interventions radiologiques ou chirurgicales)
3. aggravation d'une hypertension
4. aggravation d'une albuminurie

Le taux relatif d'événements liés à la PKRAD a diminué de 13,5% chez les patients traités par le tolvaptan (risque relatif: 0,87; IC à 95%: 0,78 à 0,97; p=0,0095).

Le résultat du principal critère d'évaluation secondaire composite est essentiellement attribué à des effets sur la dégradation de la fonction rénale et sur la douleur rénale cliniquement significative. La probabilité des événements liés à la fonction rénale étaient inférieure de 61,4% avec le tolvaptan comparé au placebo (risque relatif: 0,39; IC à 95%: 0,26 à 0,57; valeur nominale de p <0,0001), tandis que la probabilité des événements liés à une douleur rénale étaient inférieure de 35,8% chez les patients traités par tolvaptan (risque relatif: 0,64; IC à 95%: 0,47 à 0,89; valeur nominale de p=0,007). En revanche, le tolvaptan n'a pas eu d'effets sur la progression de l'hypertension ou de l'albuminurie.

À ce jour, il n'existe pas de données indiquant si le traitement au long cours par le tolvaptan ralentit la perte de la fonction rénale et a un impact sur l'évolution clinique de la PKRAD, notamment en retardant l'apparition d'une insuffisance rénale terminale.

Il n'a pas été effectué de génotypage pour différencier les patients atteints de PKRAD de type 1 et de type 2 et l'on ignore si l'efficacité du tolvaptan est comparable dans ces sous-groupes.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale, le tolvaptan est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 heures environ. La biodisponibilité absolue du tolvaptan est d'environ 56%.

L'administration concomitante de tolvaptan et d'un repas riche en graisses a augmenté les concentrations maximales de tolvaptan d'un facteur allant jusqu'à 2, mais n'a pas modifié l'AUC. Bien que la pertinence clinique de cette observation ne soit pas connue, il est recommandé de prendre la dose matinale à jeun, afin de ne pas accroître inutilement le risque d'augmentation de la concentration maximale (voir rubrique «Posologie/Mode d'emploi»).

Après l'administration orale de doses uniques ≥ 300 mg, les concentrations plasmatiques maximales semblent atteindre un plateau, éventuellement lié à une saturation de l'absorption.

Distribution

Le tolvaptan se lie de façon réversible (98%) aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution du tolvaptan est dose-dépendant. Selon un modèle de population, le Vc/F estimé est de 142 l (CV 36%) avec toutes les posologies et de 163 l (CV 34%) avec la dose quotidienne de 120 mg.

Métabolisme et élimination

Le tolvaptan est essentiellement éliminé sous forme de métabolites, presque exclusivement par le CYP3A. Quatorze métabolites ont été identifiés dans le plasma, les urines et les selles; tous, sauf un, étaient métabolisés par le CYP3A. Il existe en outre d'autres métabolites non encore identifiés en petites quantités. Dans une étude de bilan de masse, l'acide oxobutyrique a été identifié comme le principal métabolite dans le plasma, où il a représenté 52,5% de la radioactivité totale, tandis que le tolvaptan n'a représenté que 2,8% de la radioactivité totale dans le plasma. Tous les autres métabolites sont présents à des concentrations plasmatiques inférieures au tolvaptan.

Tous les métabolites identifiés présentent une activité antagoniste nulle ou faible sur les récepteurs V2 humains par rapport au tolvaptan. La demi-vie d'élimination terminale du tolvaptan est d'environ 8 heures et les concentrations de tolvaptan à l'état d'équilibre sont atteintes après la première dose. Le principal métabolite, l'acide oxobutyrique, a une demi-vie de ~ 180 heures et s'accumule donc fortement à l'état d'équilibre.

Dans une étude de bilan de masse réalisée avec du tolvaptan radiomarqué, 40% de la dose radioactive ont été retrouvés dans les urines. Moins de 1% de la dose a été excrété sous forme de principe actif inchangé dans les urines, le reste ayant été éliminé sous forme de métabolites. 59% de la dose radioactive ont été retrouvés dans les fèces. Dans les fèces, 13,7% de la dose ont été éliminés sous forme de principe actif inchangé, 9% sous forme d'acide hydroxybutyrique (le principal métabolite) et le reste sous forme d'autres métabolites.

Linéarité

Après administration orale de doses uniques, la C_{max} a augmenté de manière moins que doses-proportionnelles, à des doses comprises entre 30 et 240 mg, et a atteint un plateau à des doses comprises entre 240 et 480 mg. L'AUC augmente de façon linéaire.

Après administration de doses répétées de 300 mg une fois par jour, l'AUC du tolvaptan n'a été augmentée que d'un facteur 6,4 par rapport à l'AUC observée après une dose de 30 mg. La concentration de tolvaptan (AUC) augmente de façon linéaire chez les patients souffrant de PKRAD recevant des doses fractionnées de 30, 60 et 120 mg/j.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

L'âge n'a pas d'influence significative sur la clairance du tolvaptan.

L'effet d'une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du tolvaptan a été évalué chez 87 patients présentant des hépatopathies d'étiologies diverses. Aucune modification cliniquement significative de la clairance n'a été observée pour les doses comprises entre 5 et 60 mg. Les informations disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sont très limitées.

Une analyse pharmacocinétique de population chez les patients présentant un œdème hépatique a montré que l'AUC du tolvaptan était respectivement 3,1 et 2,3 fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) que chez les volontaires sains.

Dans une analyse pharmacocinétique de population, les concentrations de tolvaptan étaient plus élevées chez des patients atteints de PKRAD que chez les volontaires sains lorsque la fonction rénale se dégradait et que le DFGe descendait au-dessous de 60 ml/min/1,73 m². Une diminution du DFGe_{CKD-EPI} de 72,2 à 9,79 (ml/min/1,73 m²) était associée à une réduction de 32% de la clairance corporelle totale.

Données précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité après administration répétée, de génotoxicité ou de carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité de reproduction

Une tératogénicité a été observée chez des lapins ayant reçu 1000 mg/kg/j (2,6 fois l'exposition associée à une dose de 120 mg/j chez l'homme, sur la base de l'AUC). Aucune tératogénicité n'a été observée chez des lapins ayant reçu 300 mg/kg/j (environ 1,2 fois l'exposition associée à une dose de 120 mg/j chez l'homme, sur la base de l'AUC).

Dans une étude périnatale et postnatale menée chez le rat, un retard d'ossification et une diminution du poids corporel ont été observés chez les ratons à la dose élevée de 1000 mg/kg/j.

Deux études de fertilité chez le rat ont mis en évidence des effets sur la génération des parents (diminution de la prise alimentaire et diminution de la prise de poids corporel et salivation), mais le tolvaptan n'a pas affecté la capacité de reproduction des mâles et aucun effet sur les fœtus n'a été observé. Chez les femelles, des cycles œstraux anormaux ont été constatés au cours des deux études.

Le NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, dose maximale sans effet toxique observable) concernant les effets sur la reproduction chez les rattes (100 mg/kg/j) était environ 3,2 fois supérieur à la dose maximale recommandée chez l'homme de 120 mg/jour, sur la base de l'AUC.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

Garder hors de la portée des enfants.

Ne pas conserver au-dessus de 30 °C. Conserver dans l'emballage original pour protéger le contenu contre la lumière et l'humidité.

Numéro d'autorisation

65676 (Swissmedic).

Présentation

Comprimés à 15 mg: emballages de 28 comprimés triangulaires (A)

Comprimés à 30 mg: emballages de 28 comprimés ronds (A)

Comprimés à 45 mg + 15 mg: emballages de 56 comprimés (28 comprimés carrés et 28 comprimés triangulaires) (A)

Comprimés à 60 mg + 30 mg: emballages de 56 comprimés (28 comprimés rectangulaires et 28 comprimés ronds) (A)

Comprimés à 90 mg + 30 mg: emballages de 56 comprimés (28 comprimés pentagonaux et 28 comprimés ronds) (A)

Titulaire de l'autorisation

Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH, 8152 Opfikon.

Mise à jour de l'information

Février 2016.