

JINARC (tolvaptan) en comprimés

Indications et utilisation clinique

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

- 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) ≥ 750 mL et/ou une fonction rénale correspondant à un débit de filtration glomérulaire estimé par la formule CKD-EPI ≥ 25 mL/min/1,73 m², au moment de l'instauration du traitement.
- Le traitement par JINARC doit être amorcé et suivi sous la supervision d'un néphrologue ou d'un médecin spécialiste possédant une expertise dans la prise en charge de la MPRAD et ayant une excellente compréhension des bienfaits et des risques associés au traitement par le tolvaptan, notamment en ce qui concerne l'hépatotoxicité et les mesures de surveillance requises.
- La décision d'amorcer un traitement par JINARC doit être mûrement réfléchi 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) spécifique au produit et au fabricant 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.
- **Programme contrôlé de distribution et de surveillance de l'innocuité hépatique de JINARC** : 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 (DSIH) spécifique au produit et au fabricant mis en œuvre et maintenu par, ou pour, le détenteur de l'autorisation de mise en marché de JINARC. L'obtention d'un FEPP spécifique au produit et au fabricant dûment signé est nécessaire pour inscrire un patient au Programme DSIH. Pour obtenir de plus amples renseignements sur le programme, veuillez téléphoner au 1 844 254-6272.
- L'innocuité et l'efficacité de JINARC chez les patients âgés n'ont pas été établies (> 65 ans).

Classe thérapeutique

Mode d'action†

Antagoniste des récepteurs V₂ de la vasopressine

JINARC est un antagoniste sélectif des récepteurs V₂ de la vasopressine dont l'affinité pour les récepteurs V₂ est 1,8 fois supérieure à celle de l'arginine-vasopressine (AVP) native. L'affinité du tolvaptan pour le récepteur V₂ est 29 fois supérieure à ce qu'elle est pour le récepteur V_{1a}. Pris oralement, le tolvaptan inhibe la liaison de la vasopressine au récepteur V₂ dans le rein. La diminution de la liaison de la vasopressine au récepteur V₂ 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 V₂ dans les cellules épithéliales du rein empêche aussi les vésicules contenant de l'aquaporine 2 de se fusionner avec la membrane plasmique, ce qui entraîne une augmentation de la clairance d'eau libre, c.-à-d. de l'aquarèse, et une diminution de l'osmolalité de l'urine.

Posologie

JINARC est administré 2 fois par jour. La dose quotidienne totale est administrée selon un schéma posologique à doses distinctes, soit une dose plus élevée le matin, suivie d'une dose plus faible 8 heures plus tard.

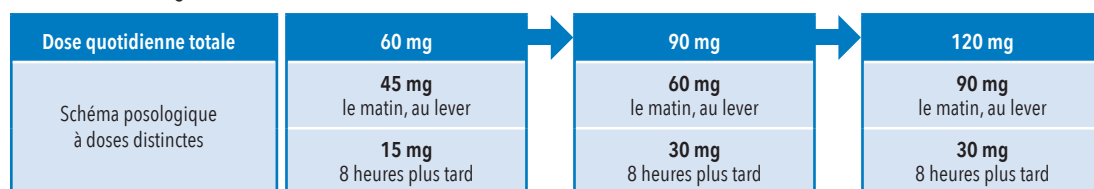
JINARC peut être pris avec ou sans aliments. Il ne doit pas être pris en même temps que du jus de pamplemousse, ou après avoir mangé un pamplemousse, car cela pourrait entraîner une augmentation significative des concentrations de tolvaptan.

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, et ainsi réduire le risque de déshydratation et d'hypernatrémie dues aux effets aquarétiques de JINARC. Il faut interrompre le traitement si la capacité de boire ou l'accès à de l'eau sont limités.

La dose initiale de JINARC s'établit généralement à 60 mg par jour et doit être progressivement augmentée suivant le schéma ci-après, si le traitement est bien toléré.

Les intervalles d'augmentation de la dose doivent être d'au moins 1 semaine. 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. En outre, il est possible de réduire la dose, avant de l'augmenter de nouveau, au besoin.

La dose doit être augmentée comme suit :



Normalement, il faut maintenir la plus haute dose de tolvaptan pouvant être tolérée par le patient.

† La signification clinique n'a pas été établie.

Présentation

Pr JINARC^{MD} est offert en emballages hebdomadaires contenant des plaquettes alvéolées qui renferment les associations suivantes de comprimés :

SKU	GTIN (CUP)	DIN
45 + 15 mg	694785040018	02437503
60 + 30 mg	694785040025	02437511
90 + 30 mg	694785040032	02437538



Entreposage

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

Contre-indications

JINARC est contre-indiqué dans les cas suivants :

- recommandation d'arrêt définitif de l'usage du tolvaptan dans le passé
- hypersensibilité connue ou présumée au tolvaptan, à la benzazépine ou aux dérivés de la benzazépine (p. ex., mirtazapine), ou à l'un des excipients du produit
- hypovolémie
- hypernatrémie
- anurie
- absence d'accès à des liquides ou incapacité du patient à répondre à la sensation physiologique de soif
- antécédents ou présence de signes ou de symptômes d'une atteinte ou d'une lésion hépatique, à l'exception d'une maladie polykystique hépatique non compliquée
- usage concomitant d'inhibiteurs puissants du CYP3A, p. ex., kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, télichromycine, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, néfazodone
- grossesse
- allaitement
- présence de l'un des rares troubles héréditaires suivants : intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose et du galactose

Mises en garde et précautions les plus importantes

Toxicité hépatique idiosyncrasique : L'utilisation de JINARC 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. 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 de 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.

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 de l'autorisation de mise en marché de JINARC.

Autres mises en garde et précautions pertinentes

- Déshydratation
- Interactions avec des inhibiteurs modérés du CYP3A, des inducteurs du CYP3A et des inhibiteurs de la glycoprotéine P
- Hépatotoxicité : insuffisance hépatique aiguë
- Anaphylaxie
- Hypernatrémie : 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
- Hyperuricémie
- Hypotension : La prise concomitante d'antihypertenseurs peut entraîner une fréquence accrue d'événements indésirables liés à l'hypotension, notamment les étourdissements et la syncope.
- Les anomalies du taux sérique de sodium doivent être corrigées avant l'instauration du traitement par JINARC.
- Les femmes aptes à procréer doivent suivre une méthode contraceptive efficace.
- Analogues de la vasopressine : L'administration concomitante n'est pas recommandée.
- Le patient qui conduit un véhicule ou fait fonctionner des machines pendant le traitement par JINARC doit faire preuve de prudence.

JINARC : disponibilité et programme de soutien

JINARC n'est offert que par l'entremise du Programme de distribution et de surveillance de l'innocuité hépatique (DSIH), en collaboration avec les médecins traitants des patients. Par l'entremise du Programme de soutien aux patients ORIJIN^{MD}, les patients traités par JINARC peuvent obtenir :

- de l'aide dans les démarches de remboursement ou d'aide financière[†];
- des rappels en vue des analyses sanguines;
- des services de pharmacie et la livraison de JINARC à domicile ou au travail;
- l'accès au site Web JINARC.CA et un programme d'infolettres;
- de plus amples renseignements auprès d'infirmier(ère)s; et
- l'accès au Programme d'analyses sanguines à domicile.

Pour savoir comment obtenir JINARC ou vous renseigner sur le Programme de soutien aux patients ORIJIN ou le Programme DSIH, veuillez composer le 1 844 2JINARC (254-6272). Pour obtenir des renseignements médicaux au sujet de JINARC, veuillez composer le 1 877 341-9245.

Pour de plus amples renseignements :

Consulter la monographie de produit à l'adresse jinarcmonographie.ca pour connaître les effets indésirables, les interactions, la posologie, les épreuves de surveillance et les conditions d'utilisation clinique de ce produit. La monographie est également offerte sur demande, en appelant au 1 877 341-9245.

[†] Sous réserve des critères du Programme ORIJIN.

Référence : 1. Monographie de Pr JINARC^{MD}. Otsuka Canada Pharmaceutique.



Toutes les marques de commerce suivies des mentions ^{MD} ou ^{MC} sont protégées (déposées ou non) par leurs propriétaires ou concédants de licence. Pour obtenir plus d'information, veuillez visiter le www.otsukacanadatm-mc.ca.

© Otsuka Canada Pharmaceutique.
Tous droits réservés. OCPI-JIN- 00204F

