

GUIDE DU PRESCRIPTEUR

ENTREPRENDRE LE TRAITEMENT PAR Pr LUPIN-TOLVAPTAN

Comprendre, passer en revue et prescrire LUPIN-TOLVAPTAN

LUPIN-TOLVAPTAN est indiqué pour ralentir la progression de l'hypertrophie des reins et le déclin de la fonction rénale chez les patients atteints de la maladie polykystique rénale autosomique dominante (MPRAD).[1]

LUPIN GENESIS
PROGRAMME DE SOUTIEN AUX PATIENTS

LUPIN-TOLVAPTAN POUR PATIENTS ATTEINTS DE MPRAD

Tolvaptan est indiqué pour ralentir la progression de l'hypertrophie des reins et le déclin de la fonction rénale chez les patients atteints de MPRAD. Chez ces patients, l'hypertrophie reflète la charge kystique des reins.[1]

L'hypertrophie des reins et l'augmentation de la charge kystique des reins indiquent que la maladie progresse.[2,3]

À propos de ce guide

Ce guide vise à vous soutenir lorsque vous prescrivez le tolvaptan, afin de :

- vous aider à identifier les patients auxquels un traitement par LUPIN-TOLVAPTAN conviendrait le mieux;
- vous aider à comprendre les contre-indications de LUPIN-TOLVAPTAN;
- vous informer de la mise en garde relative à l'innocuité hépatique;
- vous expliquer les conditions relatives à la sécurité d'emploi de LUPIN-TOLVAPTAN, notamment :
  - les exigences de surveillance de la fonction hépatique, le programme de soutien GENESIS de Lupin pour ce médicament qui vous aidera, vous et vos patients, à exercer la surveillance requise de la fonction hépatique tout au long du traitement;
  - le formulaire d'inscription et d'entente combiné patient-prescripteur (FEPP), qui est une entente mûrement réfléchie entre vous et chaque patient dans le cadre du processus de prescription (vous et votre patient devez signer et dater le formulaire FEPP en personne ensemble au même moment uniquement lorsque votre patient n'a jamais été traité auparavant);
- vous aider à comprendre et à passer en revue les bienfaits et les risques potentiels de LUPIN-TOLVAPTAN pour chaque patient (en vous appuyant sur la monographie complète du produit);
- vous donner un aperçu de la posologie recommandée et de la titration de LUPIN-TOLVAPTAN.

Critères de sélection des patients pour LUPIN-TOLVAPTAN[1]

- D'après les résultats de l'étude TEMPO 3:4, les patients les plus susceptibles de tirer des bienfaits du traitement par LUPIN-TOLVAPTAN semblent être ceux atteints de MPRAD au stade peu avancé et en évolution rapide (répondant aux critères de Ravine modifiés : volume rénal total [VRT] ≥ 750 ml et clairance de la créatinine estimée ≥ 60 ml/min).
- D'après l'étude REPRISE, les patients les plus susceptibles de tirer des bienfaits du traitement par LUPIN-TOLVAPTAN semblent être ceux qui sont exposés à un risque élevé de déclin progressif du DFGe établi selon la fonction rénale compte tenu de l'âge (patients de 18 à 65 ans dont le DFGe initial se situe entre 25 et 65 ml/min/1,73 m^2).

Les patients atteints de MPRAD qui ne présentent aucun signe d'hypertension, et en particulier ceux qui ont atteint un stade peu avancé de la maladie et dont la fonction rénale est excellente (p. ex., clairance de la créatinine estimée [ClCre] ≥ 120 ml/min, témoignant d'une hyperfiltration [compensatoire] des glomérules rénaux), semblent tirer peu de bienfaits à court terme pour ce qui est de l'évolution du VRT ou du ralentissement du déclin de la fonction rénale.



Mises en garde et précautions pour LUPIN-TOLVAPTAN

Contre-indications

LUPIN-TOLVAPTAN 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, télithromycine, 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.

Mise en garde : hépatotoxicité idiosyncrasique

L'utilisation de tolvaptan a entraîné des élévations idiosyncrasiques des taux sériques d'alanine et d'aspartate aminotransférase (ALT et AST), s'accompagnant dans de rares cas d'élévations de la bilirubine totale. Afin d'aider à réduire le risque de lésions hépatiques, des analyses sanguines sont requises pour vérifier les transaminases hépatiques et la bilirubine totale avant le début du traitement par le tolvaptan, et des analyses sanguines pour vérifier les transaminases hépatiques sont requises :

- tous les mois pendant 18 mois;
- tous les 3 mois pendant les 12 mois suivants;
- tous les 3 à 6 mois par la suite pendant le traitement par LUPIN-TOLVAPTAN.

C'est pourquoi LUPIN-TOLVAPTAN ne sera disponible pour traiter les patients atteints de MPRAD que par l'intermédiaire du programme Genesis de Lupin, établi et mis en œuvre par le détenteur de l'autorisation de mise en marché de LUPIN-TOLVAPTAN.

Au cours de l'étude TEMPO 3:4, un essai pivot multicentrique, contrôlé par placebo, à répartition aléatoire, mené à double insu chez des patients atteints de MPRAD (N = 1445; n = 961 tolvaptan, n = 484 placebo), deux (2/957, 0,2 %) de ces patients ayant reçu le tolvaptan, de même qu'un troisième patient ayant participé à une étude de prolongation ouverte, ont présenté des hausses des enzymes hépatiques (> 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) s'accompagnant d'élévations de la bilirubine totale (> 2 fois la LSN). D'après le moment où ont été observées les élévations du taux d'ALT à plus de 3 fois la LSN, les lésions hépatocellulaires seraient apparues entre 3 et 14 mois après l'instauration du traitement; ces élévations étaient réversibles, le taux d'ALT retombant en deçà de 3 fois la LSN au bout de 1 à 4 mois. Bien que ces élévations concomitantes aient été graduellement réversibles lorsqu'on a mis fin rapidement au traitement par le tolvaptan, elles posent un risque de lésions hépatiques significatives.

Au cours de l'étude REPRISE, un essai pivot multicentrique, contrôlé par placebo, à répartition aléatoire, mené à double insu chez des patients atteints de MPRAD à un stade avancé (N =1519; n = 1370 répartis de façon aléatoire; n = 683 dans le groupe tolvaptan, n = 687 dans le groupe placebo), tous les patients faisaient l'objet d'une surveillance mensuelle de la hausse des enzymes hépatiques et ce taux d'enzymes hépatiques accompagné d'une élévation de la bilirubine n'a été observé chez aucun d'entre eux.

Les données de cette étude suggèrent qu'une surveillance mensuelle de la fonction hépatique pendant le traitement aide à déceler à un stade précoce une élévation des enzymes hépatiques.

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

Une surveillance régulière aide à réduire le risque de lésions importantes et/ou irréversibles au foie. Il est également recommandé de surveiller simultanément l'apparition de symptômes pouvant indiquer une lésion au foie (par ex. fatigue, anorexie, nausées, gêne dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, vomissements, fièvre, éruption cutanée, ictère, urine foncée ou jaunisse).

Mesures à prendre en cas de résultats anormaux

S'il y a apparition de symptômes ou de signes évocateurs d'une atteinte hépatique, ou si des élévations anormales des taux d'ALT ou d'AST sont détectées, on doit interrompre immédiatement le traitement par LUPIN-TOLVAPTAN et procéder sans délai, idéalement en l'espace de 48 à 72 heures, à de nouvelles évaluations de la fonction hépatique, c.-à-d. ALT, AST, bilirubine totale et phosphatase alcaline. Les évaluations doivent se poursuivre à une fréquence accrue jusqu'à ce que les symptômes, les signes et les anomalies de laboratoire se stabilisent ou se résorbent; après quoi, on peut envisager de réinstaurer prudemment le traitement par LUPIN-TOLVAPTAN.

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

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

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

L'arrêt définitif de l'usage du tolvaptan est une contre-indication au traitement, c.-à-d. une fois que le patient a définitivement cessé d'utiliser ce médicament, le traitement **ne doit jamais être** repris. Le statut du patient relativement à l'arrêt définitif doit être vérifié avant d'amorcer un traitement par le tolvaptan.



Prévention de la grossesse et autres mises en garde et précautions

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace avant et pendant le traitement par LUPIN-TOLVAPTAN, afin d'éviter de tomber enceintes durant celui-ci.

Pour les femmes en âge de procréer :

1. Le programme s'assurera qu'elles passent un test d'urine ou de sérum ayant une sensibilité d'au moins 25 mIU/ml une semaine avant le début du traitement.
2. Le programme vérifiera chaque nouvelle patiente jusqu'à ce qu'un résultat de test de grossesse négatif ait été obtenu.
3. On recommandera aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception très efficace avant et pendant le traitement.

    a. Par méthode de contraception très efficace, on entend une méthode dont le taux d'échec est faible (c.-à-d. moins de 1 % par année) lorsqu'elle est utilisée correctement et de façon régulière.

Veuillez lire la monographie du produit pour obtenir des renseignements complets sur la déshydratation, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A, les inhibiteurs de la P-gp, l'hépatotoxicité, l'hyperkaliémie, l'hyperuricémie, les événements liés à l'hypotension, les anormalités des taux de sodium dans le sang, l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale.

Conditions d'utilisation de LUPIN-TOLVAPTAN

Lupin a établi le programme Genesis pour LUPIN-TOLVAPTAN

Tous les prescripteurs et tous les patients doivent participer à ce programme pour prescrire ou recevoir LUPIN-TOLVAPTAN au Canada.

Le programme facilitera les analyses sanguines et la confirmation des résultats entre le patient, la pharmacie et vous afin d'assurer la surveillance et la sécurité à long terme. Le programme assurera un suivi auprès de vous chaque fois qu'un test a été effectué et pour confirmer le résultat (ALT ou AST ≤ 3 fois la LSN). Le programme vous aidera par ailleurs à rappeler aux patients d'effectuer leurs analyses sanguines et distribuera LUPIN-TOLVAPTAN à la pharmacie du patient lorsque les conditions relatives à la sécurité d'emploi (par ex., analyses sanguines) sont satisfaites.

Qui peut prescrire LUPIN-TOLVAPTAN?

Le traitement par LUPIN-TOLVAPTAN 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.

Formation de soutien en ligne

Le fabricant de LUPIN-TOLVAPTAN recommande que vous et tous les autres membres de l'équipe soignante des patients atteints de MPARD suiviez le module de formation en ligne suivant : *Module de formation sur LUPIN-TOLVAPTAN.*

Le module est disponible sur le site Web
www.LupinGenesis.com

Le formulaire d'inscription et d'entente combiné patient-prescripteur (FEPP)

Pour pouvoir prescrire LUPIN-TOLVAPTAN, vous et chacun de vos patients devez passer en revue, signer et dater un formulaire d'inscription et d'entente combiné patient-prescripteur FEPP. Dans le cas des patients qui n'ont jamais été traités auparavant, vous et votre patient devez signer et dater le formulaire FEPP ensemble et en personne au même moment. Ce formulaire d'inscription et d'entente combiné (FEPP) a pour but de documenter l'engagement mûrement réfléchi du patient et du prescripteur relativement au traitement de la MPRAD par LUPIN-TOLVAPTAN.

LUPIN TOLVAPTAN peut uniquement être prescrit aux patients qui ont rempli et signé le formulaire d'inscription et d'entente combiné FEPP en compagnie du prescripteur.

Avant d'amorcer le traitement, le prescripteur et le patient doivent discuter de l'utilisation appropriée de LUPIN-TOLVAPTAN, évaluer les bienfaits et les risques potentiels associés au traitement, et tenir compte des critères de sélection appropriée du patient et de la nécessite d'exercer une surveillance de la fonction hépatique tout au long du traitement.

Le patient et le prescripteur doivent conserver chacun une copie du formulaire d'inscription et d'entente combiné FEPP pour leurs dossiers. Un nouveau formulaire d'inscription et d'entente combiné (FEPP) est requis si le patient change de médecin (prescripteur) ou si la marque de tolvaptan change.

Instauration du traitement par LUPIN-TOLVAPTAN pour vos patients

Le programme Genesis de Lupin facilitera l'instauration du traitement par LUPIN-TOLVAPTAN. La liste de contrôle vise à assurer que vos patients ont répondu à tous les critères de sélection et reçoivent tous les renseignements nécessaires pour commencer leur traitement.

Discussion sur les médicaments génériques avec vos patients qui changent de marque et passent à LUPIN-TOLVAPTAN

LUPIN-TOLVAPTAN répond aux mêmes critères d'innocuité et d'efficacité que le médicament de marque et Santé Canada l'a approuvé comme interchangeable. Un aperçu des médicaments génériques et des critères d'interchangeabilité se trouve également dans le guide d'information destiné aux patients.

Pour de plus amples renseignements sur les médicaments génériques, les patients peuvent consulter le feuillet d'information « Accès aux médicaments génériques au Canada » à https://bit.ly/generiquecanada ou balayer le code QR.

COMMENT INSTAURER LE TRAITEMENT PAR LUPIN-TOLVAPTAN ET LE POURSUIVRE

■ Étapes pour le prescripteur

■ Étapes pour le programme Genesis de Lupin

INSTAURATION DU TRAITEMENT

Répond aux conditions de prescription

- ☑ Former le patient sur LUPIN-TOLVAPTAN.
- ☑ Signer et dater le formulaire d'inscription et d'entente combiné FEPP en compagnie du patient (cela doit être fait en personne dans le cas des patients qui n'ont jamais été traités auparavant).
- ☑ Soumettre le formulaire d'inscription et d'entente combiné FEPP au programme Genesis de Lupin.
- ☑ Remettre l'ordonnance et les demandes d'analyses sanguines pour vérifier la fonction hépatique.

- ☑ Recevoir, valider et classer le formulaire d'inscription et d'entente combiné FEPP.
- ☑ Communiquer avec le patient pour confirmer son inscription et vérifier qu'il comprend le rôle du programme Genesis de Lupin.

POURSUITE DU TRAITEMENT

- ☑ Examiner les résultats des tests de la fonction hépatique.*
- ☑ Communiquer les résultats au programme Genesis de Lupin.
- ☑ Titrer et ajuster la dose s'il y a lieu.

- ☑ Expédier une provision de LUPIN-TOLVAPTAN à la pharmacie désignée du patient si toutes les conditions du formulaire d'inscription et d'entente combiné FEPP sont satisfaites.
- ☑ Effectuer un suivi auprès du prescripteur pour connaître les résultats des tests de la fonction hépatique, en envoyant le formulaire prévu par télécopieur.
- ☑ Envoyer des rappels au patient pour effectuer des analyses sanguines.

* Tout événement indésirable doit être déclaré à Lupin au 1-866-488-6017.

ORDINOGRAMME POUR NOUVEAU PATIENT :

INSTAURATION DU TRAITEMENT CHEZ LE PATIENT

Le professionnel de la santé répond aux conditions de prescription

- Former le patient sur LUPIN-TOLVAPTAN.
- Signer et dater le formulaire d'inscription et d'entente combiné FEPP en compagnie du patient.
- Soumettre le formulaire FEPP au programme Genesis.
- Remettre l'ordonnance et les demandes d'analyses sanguines pour vérifier la fonction hépatique.

Programme : programme Genesis

- Recevoir, valider et classer le formulaire d'inscription et d'entente combiné FEPP.
- Communiquer avec le patient pour confirmer son inscription et vérifier qu'il comprend le rôle du programme Genesis.

POURSUITE DU TRAITEMENT PAR LE PATIENT

Confirmer la fourniture de LUPIN-TOLVAPTAN à la pharmacie certifiée qui délivre le médicament au patient si TOUTES les conditions du formulaire FEPP sont satisfaites

Examiner les résultats des tests de la fonction hépatique. Communiquer les résultats au programme Genesis.



Titrer et ajuster la dose au besoin.

Effectuer un suivi auprès du prescripteur pour connaître les résultats des tests de la fonction hépatique, en envoyant le **formulaire prévu par télécopieur.**

Envoyer des rappels au patient pour qu'il effectue les analyses sanguines (selon les préférences du patient).

ORDINOGRAMME POUR PATIENT QUI CHANGE DE MARQUE :

PRÉSENTATION DU TRAITEMENT PAR LE NOUVEAU MÉDICAMENT

Le professionnel de la santé répond aux conditions de prescription

- Renseigner le patient sur le générique LUPIN-TOLVAPTAN, le nouveau programme Genesis et le matériel d'information.
- Signer et dater le formulaire d'inscription et d'entente combiné FEPP en compagnie du patient.
- Soumettre le formulaire FEPP au programme Genesis.
- Remettre l'ordonnance et les demandes d'analyses sanguines pour vérifier la fonction hépatique.

Programme : programme Genesis

- Confirmer les détails du formulaire d'inscription et d'entente FEPP.
- Recevoir, valider et classer le formulaire FEPP.
- Communiquer avec le patient pour confirmer son inscription et vérifier qu'il comprend le rôle du programme Genesis.

POURSUITE DU TRAITEMENT PAR LE PATIENT

Confirmer la fourniture de LUPIN-TOLVAPTAN à la pharmacie certifiée qui délivre le médicament au patient si TOUTES les conditions du formulaire FEPP sont satisfaites

Examiner les résultats des tests de la fonction hépatique. Communiquer les résultats au programme Genesis.



Titrer et ajuster la dose au besoin.

Effectuer un suivi auprès du prescripteur pour connaître les résultats des tests de la fonction hépatique, en envoyant le formulaire prévu par télécopieur.

Envoyer des rappels au patient pour qu'il effectue les analyses sanguines (selon les préférences du patient).

POSOLOGIE ET TITRATION DE LUPIN-TOLVAPTAN

LUPIN-TOLVAPTAN : Schéma associant deux doses distinctes

La dose quotidienne totale de LUPIN-TOLVAPTAN est fractionnée en deux doses distinctes, la dose la plus élevée doit être prise le matin, et la seconde dose moins élevée doit être prise 8 heures plus tard.

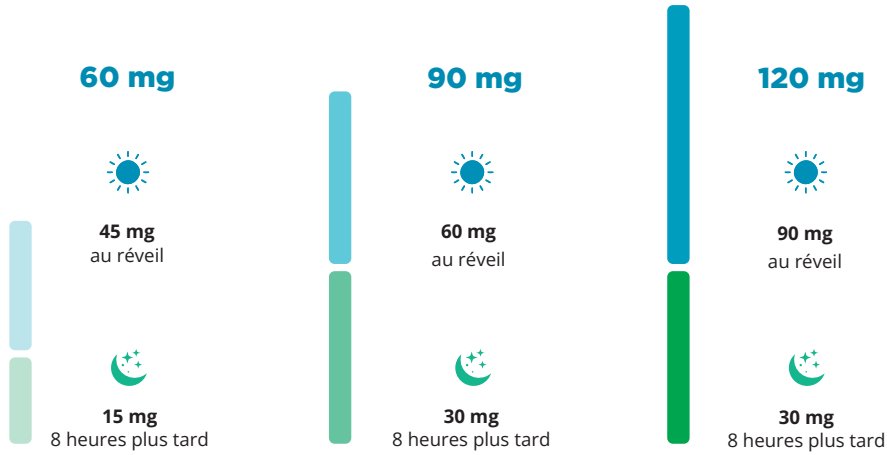
Titration de la dose

Il doit y avoir un intervalle d'au moins une semaine entre chaque augmentation de dose. La titration doit se faire avec prudence afin d'éviter une intolérance liée à une augmentation trop rapide des doses. De plus, la dose peut être réduite puis augmentée de nouveau, comme il convient.

La dose doit être augmentée comme indiqué ci-après :

Dose quotidienne totale

dans un schéma association deux doses distinctes



Objectif de la titration des doses

Le but de la titration est de bloquer l'activité de la vasopressine au niveau du récepteur V_2 rénal de façon aussi complète et constante que possible, afin d'optimiser l'effet sur la progression du VTR ou la réduction du déclin de la fonction rénale, tout en maintenant un équilibre hydrique acceptable.

Les patients doivent normalement être maintenus à la dose maximale tolérée.

L'importance de l'observance thérapeutique

Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter d'interrompre sans raison leur traitement, et de l'importance de prendre LUPIN-TOLVAPTAN tous les jours comme prescrit afin d'obtenir des résultats optimaux sur le plan du ralentissement de l'évolution des kystes rénaux et de la préservation de la fonction rénale.

Pour des renseignements complets sur la posologie et la titration, reportez-vous à la monographie du produit.

Administration et doses oubliées

LUPIN-TOLVAPTAN doit être pris :

- avec ou sans aliments;
- sans jus de pamplemousse (et ni après avoir bu du jus de pamplemousse, à cause de l'importante augmentation des concentrations de tolvaptan).

Il faut encourager tous les patients traités par LUPIN-TOLVAPTAN 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, dans le but de prévenir la survenue d'une déshydratation et d'une hypernatrémie dues aux effets aquarétiques de LUPIN-TOLVAPTAN. Le traitement doit être interrompu si la capacité de boire ou l'accès à de l'eau sont limités.

Doses oubliées

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue et à la dose prescrite à ce moment. **Les patients ne doivent pas prendre deux doses en même temps.**

Ajustements posologiques de LUPIN-TOLVAPTAN : Interactions médicament-médicament

- LUPIN-TOLVAPTAN est un substrat du CYP3A, et son administration en concomitance avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A peut mener à un changement dans l'exposition.
- L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A doit être évitée.
- Lorsqu'il est nécessaire ou recommandé d'ajuster la dose, la réponse doit être surveillée, et la dose doit être ajustée en conséquence.

Voici les catégories de médicaments et l'ajustement de LUPIN-TOLVAPTAN requise dans chaque cas

- **Inhibiteurs puissants du CYP3A :** L'emploi du médicament avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiqué, car cela pourrait entraîner une augmentation significative de l'exposition au tolvaptan.
- **Inhibiteurs modérés du CYP3A :** Il est nécessaire de réduire la dose.
- **Inhibiteurs de la P-gp :** Il peut être nécessaire de réduire la dose chez des patients qui reçoivent en concomitance des inhibiteurs de la P-gp d'après la réponse clinique. Si l'inhibiteur de la P-gp agit également comme un puissant inhibiteur du CYP3A, il est nécessaire de réduire substantiellement la dose de LUPIN-TOLVAPTAN (voir ci-dessus).
- **Substrats du CYP3A :** Administré à des sujets sains, le tolvaptan, un substrat du CYP3A, n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'autres substrats du CYP3A, p. ex., la warfarine ou l'amiodarone. Toutefois, l'administration concomitante de lovastatine et de tolvaptan a augmenté par un facteur de 1,3 à 1,4 les concentrations plasmatiques de lovastatine, ce qui laisse croire à un effet potentiel sur les médicaments qui sont des substrats faibles des substrats CYP3A.

Ajustements de la posologie si le patient prend d'autres médicaments, des aliments et des plantes médicinales

Voici les catégories de médicaments et leurs interactions :

- **Digoxine :** Les concentrations de digoxine à l'état d'équilibre ont augmenté de façon statistiquement significative (soit d'environ 30 % d'après la C_{max} et de 20 % d'après l'ASCτ) lorsque la digoxine a été administrée en concomitance avec de multiples doses de 60 mg (une fois par jour) de tolvaptan; les études in vitro révèlent que le tolvaptan est un substrat et un inhibiteur compétitif de la glycoprotéine P. Les patients qui reçoivent de la digoxine doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler une augmentation excessive des effets de la digoxine après l'ajout de tolvaptan.
- **Warfarine, amiodarone, furosémide et hydrochlorothiazide :** L'administration concomitante de tolvaptan ne semble pas modifier la pharmacocinétique de la warfarine, du furosémide, de l'hydrochlorothiazide ou de l'amiodarone (ou de son métabolite actif, le déséthylamiodarone) à un degré significatif sur le plan clinique.
- **Analogues de la vasopressine :** L'administration concomitante n'est pas recommandée. En plus d'exercer sur le rein des effets aquarétiques, le tolvaptan bloque les récepteurs V_2 de la vasopressine vasculaire qui participent à la libération de facteurs de coagulation (p. ex., le facteur von Willebrand) par les cellules endothéliales. Par conséquent, l'effet des analogues de la vasopressine tels que la desmopressine peut être atténué lorsque ceux-ci sont administrés en concomitance avec le tolvaptan.
- **Jus de pamplemousse :** L'administration de tolvaptan en même temps que l'ingestion de 240 ml de jus de pamplemousse a eu pour effet de doubler les concentrations maximales (C_{max}) de tolvaptan mais n'a pas eu d'effet sur la demi-vie d'élimination du tolvaptan. LUPIN-TOLVAPTAN ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.
- **Millepertuis :** Aucune interaction n'a été établie avec des plantes médicinales; toutefois, le millepertuis doit être évité lorsqu'on prend LUPIN-TOLVAPTAN.
- **Furosémide ou hydrochlorothiazide (HCTZ) – Interactions pharmacodynamiques :** L'utilisation du tolvaptan seul produit une diurèse sur 24 heures plus importante que le furosémide ou l'hydrochlorothiazide seul. Toutefois, l'administration concomitante du tolvaptan et du furosémide ou de l'hydrochlorothiazide produit une diurèse sur 24 heures comparable à celle produite après l'administration du tolvaptan seul. L'administration concomitante du furosémide et du tolvaptan entraîne un taux maximal d'excrétion urinaire comparable à celui associé au furosémide seul et 70 % supérieur à celui associé au tolvaptan seul. L'hydrochlorothiazide administré en concomitance avec le tolvaptan entraîne un taux maximal d'excrétion légèrement plus élevé comparativement au tolvaptan administré seul et 66 % supérieur à celui associé à l'hydrochlorothiazide seul.

Se reporter à la monographie du produit pour des renseignements complets sur la posologie et l'ajustement de la posologie.

PROGRAMME GENESIS DE LUPIN : UN PROGRAMME À VALEUR AJOUTÉE DESTINÉ EXCLUSIVEMENT AUX PATIENTS TRAITÉS PAR LUPIN-TOLVAPTAN

Principaux services de soutien offerts :

- Le programme Genesis de Lupin facilitera la formation du prescripteur et du patient.
- Avant l'instauration du traitement, le prescripteur et le patient doivent discuter de l'utilisation appropriée de LUPIN-TOLVAPTAN, évaluer les bienfaits et les risques potentiels associés au traitement, et tenir compte des critères de sélection appropriée du patient et de la nécessite d'exercer une surveillance de la fonction hépatique tout au long du traitement.
- Une fois que le patient et le prescripteur ont convenu d'entreprendre le traitement par LUPIN-TOLVALTAN, ils doivent remplir, signer et dater ensemble le formulaire d'inscription et d'entente combiné FEPP. Ce formulaire servira également à confirmer l'inscription du patient au programme.
- Le programme facilitera la distribution aux personnes concernées de documents sur les mesures supplémentaires de réduction du risque, notamment des outils de formation.
- LUPIN-TOLVAPTAN sera uniquement distribué par la pharmacie désignée du patient en vertu du programme Genesis de Lupin.
- Le programme aidera à restreindre la prescription des ordonnances aux néphrologues ou aux spécialistes 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.
- Le programme aidera à surveiller les résultats des tests de la fonction hépatique afin de s'assurer que les conditions relatives à la sécurité d'emploi du médicament sont satisfaites.

Pour de plus amples renseignements sur le programme Genesis pour LUPIN-TOLVAPTAN, téléphonez au **1-866-488-6017**, votre ligne directe pour obtenir de l'aide sur LUPIN-TOLVAPTAN.

Utilisation clinique :

- Dans le but de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier des effets de LUPIN-TOLVAPTAN, 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 m^2, au moment de l'instauration du traitement.
- Le traitement par LUPIN-TOLVAPTAN 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 LUPIN-TOLVAPTAN doit être mûrement réfléchie et faire l'objet d'une discussion préalable entre le prescripteur et le patient, au sujet des bienfaits et des risques éventuels du traitement. Lors d'un commun accord pour entreprendre le traitement par LUPIN-TOLVAPTAN, un formulaire d'inscription et d'entente combiné patient-prescription (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.
- Avant l'instauration du traitement, tous les fournisseurs autorisés de tolvaptan pour la MPRAD doivent envoyer une demande écrite au programme Genesis de Lupin afin de vérifier si le patient a déjà dû arrêter de façon définitive son traitement dans le passé; ils recevront une réponse dans les 48 heures suivant la réception de leur demande écrite. Si, après l'instauration du traitement, un patient arrête celui-ci de façon définitive, cette information doit être fournie par écrit au programme Genesis de Lupin dans les 48 heures. Le programme Genesis de Lupin maintiendra à jour une liste centralisée de tous les patients ayant arrêté leur traitement par tolvaptan pour la MPRAD.
- **Programme Genesis de Lupin :** LUPIN-TOLVAPTAN, utilisé dans le traitement des patients atteints de MPRAD, est offert uniquement par l'intermédiaire du programme Genesis de Lupin, qui est spécifique au produit et au fabricant, et mis en œuvre et maintenu par, ou pour, le détenteur de l'autorisation de mise en marché de LUPIN-TOLVAPTAN. Un formulaire d'inscription et d'entente combiné FEPP spécifique au produit et au fabricant dûment signé est nécessaire pour s'inscrire au programme Genesis de Lupin. Pour obtenir de plus amples renseignements sur le programme, veuillez téléphoner au 1-866-488-6017.
- Les patients ne doivent pas changer de marque de tolvaptan pour la MPRAD. S'ils changent de marque, il faut leur faire remplir un nouveau formulaire d'inscription et d'entente combiné FEPP spécifique au produit et au fabricant, et ce formulaire devra être signé à la fois par le prescripteur et le patient.
- L'innocuité et l'efficacité de LUPIN-TOLVAPTAN chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies.
- Son emploi n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins 18 ans.

Contre-indications :

LUPIN-TOLVAPTAN 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, télithromycine, 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, puisque le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans LUPIN-TOLVAPTAN.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Toxicité hépatique idiosyncrasique : l'utilisation de tolvaptan a entraîné des élévations idiosyncrasiques des taux sanguins d'alanine et d'aspartate aminotransférase (ALT et AST), associées dans de rares cas à des élévations de la bilirubine totale. Dans le but d'aider à réduire le risque de lésion hépatique, les taux de transaminases hépatiques et de bilirubine totale doivent être vérifiés au moyen d'analyses sanguines effectuées avant le début du traitement par LUPIN-TOLVALPAN et au cours de celui-ci pour les transaminases hépatiques

- 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 pendant le traitement par LUPIN-TOLVALPAN.

Par conséquent, LUPIN-TOLVAPTAN, utilisé dans le traitement des patients atteints de MPRAD, est offert uniquement par l'intermédiaire d'un programme contrôlé de distribution et de surveillance de l'innocuité hépatique mis en œuvre et maintenu par, ou pour, le détenteur de l'autorisation de mise en marché de LUPIN-TOLVAPTAN.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Risque de déshydratation.
- Interactions avec des inhibiteurs modérés du CYP3A, des inducteurs du CYP3A ou des inhibiteurs de la P-gp.
- Hépatotoxicité : insuffisance hépatique aigüe.
- Anaphylaxie.
- Hypernatrémie : L'utilisation concomitante de solutions salines hypertoniques ou de médicaments pouvant faire augmenter les concentrations sériques de sodium doit être évitée.
- Hyperkaliémie.
- Hyperuricémie.
- Hypotension : L'administration concomitante avec des antihypertenseurs peut augmenter les événements indésirables lies à l'hypotension, notamment les étourdissements et la syncope.
- Les anomalies du taux sérique de sodium telles que l'hyponatrémie ou l'hypernatrémie doivent être corrigées avant l'instauration du traitement par LUPIN-TOLVAPTAN.
- Utilisation de méthodes contraceptives chez les femmes en âge de procréer.
- Analogues de la vasopressine : L'administration concomitante n'est pas recommandée.
- La prudence est de mise lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

Pour de plus amples renseignements :

Pour les réactions indésirables, les interactions, la posologie, les tests de surveillance et les conditions d'utilisation clinique, reportez-vous à la monographie du produit. Vous pouvez également obtenir la monographie du produit en téléphonant au 1-866-488-6017.

Références :

1. Monographie de tolvaptan, Lupin Pharma Canada ltée, 25 avril, 2025.
2. Chapman AB, Bost JE, Torres VE et al., *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2012;7:479–86.
3. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB et al., *The New England Journal of Medicine*, 2006;354:2122–30



GUIDE DU PRESCRIPTEUR

©2026 Lupin Pharma Canada limitée.
Tous droits réservés.

TOL-008-Sep26-FR

LUPIN GENESIS
PROGRAMME DE SOUTIEN AUX PATIENTS

LUPIN
PHARMA CANADA