

**INFORMATION IMPORTANTE SUR LA TOLERANCE RENALE CONCERNANT
L'EMPLOI DE VIREAD[®] ET TRUVADA[™]**

10 mars 2006

Cher confrère,

**Viread[®] (fumarate de ténofovir disoproxil, Ténofovir DF) et
Truvada[™] (association fixe emtricitabine/Ténofovir DF)**

En accord avec le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), les laboratoires Gilead vous rappellent les recommandations et les informations importantes concernant la tolérance rénale mentionnées dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) de Viread[®] et Truvada[™].

Les recommandations concernant l'intervalle à respecter entre les administrations de Viread[®] en cas d'insuffisance rénale ont déjà fait l'objet d'un courrier adressé aux professionnels de la santé en juillet 2003. Malgré cette information, des effets indésirables rénaux (insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, tubulopathies y compris syndrome de Fanconi, diabète insipide néphrogénique) chez des patients dont la clairance de la créatinine n'avait pas été établie à l'initiation du traitement, ainsi que chez des patients présentant une insuffisance rénale et pour lesquels l'intervalle entre les administrations n'avait pas été adapté selon les indications du RCP, ont continué d'être rapportés.

Il a donc été jugé important de vous rappeler les rubriques du RCP portant sur la surveillance rénale et les adaptations de posologie en cas d'insuffisance rénale :

- La surveillance de la fonction rénale (par le calcul de la clairance de la créatinine et la mesure du taux de phosphate sérique) est recommandée avant l'initiation du traitement par le Ténofovir DF, toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois pour tous les patients. Il faudra envisager une surveillance plus fréquente de la fonction rénale chez les patients présentant un risque ou ayant un antécédent d'anomalie fonctionnelle rénale et chez les patients présentant une insuffisance rénale. (cf. 4.4 des RCP de Truvada[™] et Viread[®]).
- Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine diminue en-deçà de 50 ml/min, la fonction rénale doit être réévaluée dans la semaine, tout comme la glycémie, la kaliémie et la glycosurie (cf. 4.8, tubulopathie proximale), l'intervalle entre les administrations doit être ajusté (cf 4.2). L'interruption du fumarate de ténofovir disoproxil devrait être envisagée chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) (cf. 4.4 des RCP de Truvada[™] et Viread[®]).

La clairance de la créatinine des patients doit être individuellement calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault :

$$\text{Femmes : Clairance : (ml/min)} = \frac{1,04 \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine } (\mu\text{mol/l)}}$$

$$\text{Hommes : Clairance : (ml/min)} = \frac{1,23 \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine } (\mu\text{mol/l)}}$$

- Une adaptation de l'intervalle entre les administrations est nécessaire chez tous les patients recevant Ténofovir DF et présentant une insuffisance rénale préexistante, ainsi que chez les patients qui développent une insuffisance rénale pendant le traitement (cf. tableau).

VIREAD[®] (cf. RCP de Viread[®] 4.2) :

	Clairance de la créatinine (ml/min)		Patients sous hémodialyse
	30-49	10-29	
Intervalle recommandé entre les administrations de 245 mg	Toutes les 48 heures	Toutes les 72 à 96 heures	Tous les 7 jours, après la fin d'une séance d'hémodialyse

TRUVADA[™] (cf. RCP de Truvada[™] 4.2) :

	Clairance de la créatinine (ml/min)	
	≥ 50	30-49
Intervalle recommandé entre les administrations	Toutes les 24 heures	Toutes les 48 heures

- TRUVADA[™] (association fixe emtricitabine/Ténofovir DF) n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et chez les patients qui nécessitent une hémodialyse car les réductions des doses d'emtricitabine et de ténofovir nécessaires chez ces patients ne peuvent être obtenues avec l'association fixe.

La tolérance et l'efficacité des recommandations d'adaptation de l'intervalle entre les prises de Viread[®] et Truvada[™] n'ont pas été cliniquement évaluées. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients.

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation simultanée ou récente d'un médicament néphrotoxique. Si l'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, il convient d'effectuer une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale (cf. 4.4 du RCP de Viread[®] et 4.4 et 4.5 du RCP de Truvada[™]).

Le laboratoire souhaite également profiter de ce courrier pour demander aux médecins de s'assurer que leurs patients ne prennent pas Truvada™ (association fixe emtricitabine/Ténofovir DF) en même temps que Viread® (Ténofovir DF) ou Emtriva™ (emtricitabine).

Vous trouverez en annexe de ce courrier les rubriques correspondantes des RCP de Viread® et Truvada™ en vigueur (rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction et 4.8 Effets indésirables).

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans les premières pages du dictionnaire Vidal).

Pour plus d'informations ou si vous souhaitez recevoir une copie complète du RCP actuel sur Viread® et Truvada™, merci de contacter :

Gilead Sciences
100, avenue de Suffren
75015 Paris
Tél. : 01.42.73.70.70

Veillez agréer, cher confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

Bruce Olmscheid, MD
Medical Director HIV, European Medical Affairs
Gilead Sciences International Limited

Annexe

RCP de Viread® – Informations et recommandations sur la tolérance rénale

4.2 Posologie et mode d'administration

...

Insuffisance rénale : Le ténofovir est éliminé par excrétion rénale et l'exposition au ténofovir augmente chez les patients insuffisants rénaux (cf. 5.2). Une adaptation de l'intervalle entre les administrations est nécessaire chez tous les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, comme précisé ci-dessous.

Les modifications proposées pour l'intervalle entre les administrations sont basées sur des données limitées et peuvent ne pas être optimales. L'efficacité et la tolérance de ces recommandations d'adaptation de l'intervalle entre les prises n'ont pas été cliniquement évaluées. C'est pourquoi, la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (cf. 4.4).

	Clairance de la créatinine (ml/min)*		Patients sous hémodialyse
	30-49	10-29	
Intervalle recommandé entre les administrations de 245 mg	Toutes les 48 heures	Toutes les 72 à 96 heures	Tous les 7 jours, après la fin d'une séance d'hémodialyse**

* calculée sur la base du poids corporel idéal

** généralement, une administration hebdomadaire sur la base de 3 séances d'hémodialyse par semaine d'environ 4 heures chacune, ou après 12 heures d'hémodialyse cumulées.

Aucune recommandation posologique n'a pu être établie pour les patients non hémodialysés avec une clairance de la créatinine <10 ml.

...

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

...

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale. L'exposition au ténofovir peut être sensiblement augmentée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) recevant des doses quotidiennes de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate). Il est donc nécessaire d'adapter l'intervalle entre les administrations chez tous les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min. Après augmentation de l'intervalle d'administration de Viread chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante, les signes de toxicité, comme la détérioration de la fonction rénale, mais aussi les variations de la charge virale, doivent être étroitement surveillés. La tolérance et l'efficacité de Viread n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (Cf. 4.2 et 5.2).

Des insuffisances rénales, pouvant comporter une hypophosphatémie, ont été rapportées en cas d'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil (cf. 4.8).

Une surveillance de la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) est recommandée avant l'initiation du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil, toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement puis tous les 3 mois. Chez les patients présentant un risque ou ayant un antécédent d'anomalie fonctionnelle rénale et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, il faudra envisager une surveillance plus fréquente de la fonction rénale.

Si le taux de phosphate sérique est $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 50 ml/min, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (Cf. 4.8, tubulopathie proximale) et l'intervalle entre les administrations de Viread ajusté (Cf 4.2). L'interruption du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été évalué chez des patients traités par des médicaments néphrotoxiques (e.g. les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2). L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation actuelle ou récente d'un médicament néphrotoxique. Si l'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, il convient d'effectuer une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été cliniquement évalué chez des patients recevant des médicaments sécrétés par le même transporteur rénal, *human organic anion transporter 1* (hOAT1) (ex: l'adéfovir dipivoxil; le cidofovir, médicament connu comme étant néphrotoxique). Ce transporteur rénal (hOAT1) pourrait être responsable de la sécrétion tubulaire et en partie de l'élimination rénale du ténofovir, de l'adéfovir et du cidofovir. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments pourraient être modifiés s'ils sont co-administrés. Lors de l'administration d'une dose unique d'adéfovir dipivoxil et de fumarate de ténofovir disoproxil à des volontaires sains, aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée entre ces deux produits. Cependant, la sécurité clinique de la co-administration d'adéfovir dipivoxil et de fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas connue, notamment pour ce qui est des effets secondaires potentiels au niveau rénal. A moins d'être réellement nécessaire, l'utilisation concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée. Cependant si cette association ne peut être évitée, une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale doit être effectuée (Cf. 4.5).

...

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

...

Le ténofovir est éliminé par voie rénale, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion active *via* le transporteur anionique (hOAT1). L'administration

concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de médicaments également sécrétés de façon active par le transporteur anionique (e. g. le cidofovir) peut entraîner l'augmentation des concentrations de ténofovir ou des médicaments co-administrés (Cf. 4.4).

...

4.8 Effets indésirables

...

Troubles rénaux et urinaires :

Rare : Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi), élévation de la créatinine

Très rares : nécrose tubulaire aiguë

De plus, des cas de néphrite et de diabète insipide néphrogénique ont été rapportés depuis la commercialisation.

...

RCP de Truvada™ – Informations et recommandations sur la tolérance rénale

4.2 Posologie et mode d'administration

...

Insuffisance rénale : L'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir peut augmenter significativement si Truvada est administré à des patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, car l'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par excrétion rénale. Une adaptation de l'intervalle entre les administrations de Truvada est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min), comme précisé ci-dessous.

	Clairance de la créatinine (ml/min)*	
	≥ 50	30-49
Intervalle recommandé entre les administrations	Toutes les 24 heures	Toutes les 48 heures

*Calculée sur la base du poids corporel idéal

L'efficacité et la tolérance de ces recommandations d'adaptation de l'intervalle entre les prises n'ont pas été cliniquement évaluées. C'est pourquoi, la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (cf. 4.4 et 5.2).

Truvada n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et chez les patients qui nécessitent une hémodialyse car les réductions des doses d'emtricitabine et de ténofovir nécessaires chez ces patients ne peuvent être obtenues avec l'association fixe.

...

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

...

Truvada ne doit pas être administré conjointement à d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) ou d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine et la zalcitabine (cf. 4.5).

....

Insuffisance rénale : L'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par le rein à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. L'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir peut être fortement augmentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère. Par conséquent, une adaptation de l'intervalle entre les administrations est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min (cf. 5.2). La tolérance et l'efficacité de Truvada n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Une surveillance attentive de l'apparition de signes de toxicité tels qu'une détérioration de la fonction rénale ou des modifications de la charge virale est nécessaire après augmentation des intervalles d'administration de Truvada chez les patients atteints d'une insuffisance rénale préexistante. Truvada n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min ou qui nécessitent une hémodialyse, car les modifications nécessaires des doses d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas possibles avec Truvada (cf. 4.2).

Des événements rénaux pouvant inclure une hypophosphatémie ont été rapportés lors de traitements par le fumarate de ténofovir disoproxil en pratique clinique (cf. 4.8).

Une surveillance attentive de la fonction rénale (créatininémie et phosphatémie) est recommandée avant l'initiation du traitement par Truvada, toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois. Chez les patients présentant un risque ou ayant un antécédent d'anomalie fonctionnelle rénale, il faudra envisager une surveillance plus fréquente de la fonction rénale.

Si le taux de phosphate sérique est $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 50 ml/min, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (cf. 4.8, tubulopathie proximale) et l'intervalle entre les administrations de Truvada ajusté (cf. 4.2). L'interruption du traitement par Truvada doit aussi être envisagée chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

L'utilisation de Truvada doit être évitée en cas d'utilisation actuelle ou récente d'un médicament néphrotoxique (cf. 4.5).

...

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

...

Le ténofovir est éliminé par voie rénale, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion active *via* le transporteur anionique 1 (hOAT1). L'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de médicaments également sécrétés de façon active par le transporteur anionique (par exemple le cidofovir) peut entraîner l'augmentation des concentrations de ténofovir ou des médicaments co-administrés.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été évalué chez des patients traités par des médicaments néphrotoxiques (e.g. les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2). L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation courante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Si l'administration concomitante de Truvada et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, il convient d'effectuer une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale (cf. 4.4).

...

4.8 Effets indésirables

...

Troubles rénaux et urinaires :

Rare : insuffisance rénale (aiguë et chronique), tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi), protéinurie, augmentation de la créatinine

Très rare : nécrose tubulaire aiguë

De plus, des cas de néphrite et de diabète insipide néphrogénique ont été rapportés depuis la commercialisation.