

Paris, le 30 juillet 2003

Viread® 245 mg comprimés pelliculés (Fumarate de ténofovir disoproxil)
Modification du libellé de l'information concernant les patients présentant une insuffisance rénale

Cher Confrère,

Viread est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes de plus de 18 ans, infectés par le VIH.

En accord avec les autorités de santé de l'Union Européenne, le laboratoire Gilead Sciences souhaite vous informer de la récente mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Viread en raison de nouvelles recommandations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min).

En effet, suite aux résultats d'une étude pharmacocinétique réalisée chez des sujets HIV-négatifs ayant une fonction rénale altérée ou normale, il semble nécessaire d'augmenter l'intervalle entre les prises de Viread chez les patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale (cf RCP section 4.2). L'efficacité et la tolérance de Viread n'ayant pas été étudiés chez les patients insuffisants rénaux, une surveillance étroite de la charge virale plasmatique, de la créatininémie et de la phosphatémie s'impose chez ces patients (cf RCP section 4.4).

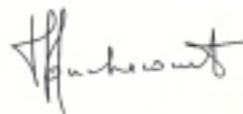
Par ailleurs, nous souhaitons vous informer qu'en raison de la survenue de rares cas de tubulopathie proximale (y compris de syndrome de Fanconi), d'insuffisance rénale et d'augmentation de la créatinine, ces effets indésirables sont maintenant mentionnés dans la section 4.8 du RCP de Viread.

Vous trouverez ci-joint les sections actualisées du RCP, dans lesquelles les principales modifications ont été surlignées.

Pour plus d'informations ou une copie complète du RCP en vigueur, veuillez contacter Gilead Sciences.

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

Veillez agréer, Cher Confrère, l'expression de notre considération distinguée.



Dr Françoise Monchecourt
Directeur Médical

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 hémodialisés avec une clairance de la créatinine <10 ml.

....

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue au ténofovir, au fumarate de ténofovir disoproxil ou à l'un des excipients.
- ~~Insuffisance rénale sévère.~~

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'ajuster 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, puis toutes les 4 semaines au cours du traitement. 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. L'interruption du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil doit 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).

4.8 Effets indésirables

....

Appareil génito-urinaire:

Elévation de la créatinine, altération de la fonction rénale, insuffisance rénale, tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi).

....

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations toxiques (Cf. 4.8 et 5.3) et un traitement adapté de soutien standard devra être mis en œuvre.

Le ténofovir peut être éliminé par hémodialyse ; la clairance médiane du ténofovir par hémodialyse est de 134 ml/min. L'élimination du ténofovir par dialyse péritonéale n'a pas été étudiée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

....

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ont été déterminés après administration d'une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil, à 40 patients non infectés par le VIH avec différents degrés d'insuffisance rénale définis en fonction de la clairance de base de la créatinine (ClCr) (fonction rénale normale quand ClCr > 80 ml/min ; insuffisance rénale légère quand ClCr = 50-79 ml/min ; modérée quand ClCr = 30-49 ml/min et sévère quand ClCr = 10-29 ml/min). Par comparaison à des patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au ténofovir \pm écart type a augmenté de $2\,185 \pm 257$ ng.h/ml chez les patients ayant une ClCr >80 ml/min à $3\,064 \pm 927$ ng.h/ml, $6\,009 \pm 2\,505$ ng.h /ml et $15\,985 \pm 7\,223$ ng.h/ml chez les patients présentant respectivement une insuffisance légère, modérée et sévère. Les recommandations posologiques pour les patients insuffisants rénaux, avec l'augmentation de l'intervalle d'administration, peuvent entraîner des pics de concentration plasmatique plus élevés et des niveaux de C_{\min} plus bas que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les implications cliniques ne sont pas connues.

Chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr < 10 ml/min) nécessitant une hémodialyse, les concentrations en ténofovir ont augmenté de façon substantielle entre les dialyses sur 48 heures, atteignant une C_{\max} moyenne de 1 032 ng/ml et une ASC_{0-48h} moyenne de 42 857 ng.h/ml.

Il est recommandé de modifier l'intervalle entre les administrations du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min ou chez les patients qui sont déjà en IRT et nécessitent une dialyse (Cf. 4.2).

La pharmacocinétique du ténofovir chez les patients non hémodialisés dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients en IRT sous dialyse péritonéale ou autres types de dialyse n'a pas été étudiée.