

## INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA TOLÉRANCE RÉNALE DE VIREAD

Le 30 avril 2008

Cher confrère,

A la suite de la récente extension d'indication de Viread dans le traitement de l'hépatite B chronique, qui s'ajoute à l'indication dans le traitement de l'infection par le VIH, Gilead, en accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) souhaite informer les professionnels de santé intervenant dans le traitement de l'hépatite B chronique des données importantes concernant la tolérance rénale de Viread et des recommandations figurant à ce sujet dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) en vigueur en Europe.

### **Informations importantes sur la tolérance rénale**

Les données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité de Viread chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sont limitées.

**Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale, Viread devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels.**

Chez les patients qui présentent une clairance de la créatinine < 50 ml/min, il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations et de prendre en compte les restrictions suivantes :

- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) : un comprimé toutes les 48 heures
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) :  
**l'utilisation de Viread n'est pas recommandée.** Si toutefois aucune alternative de traitement n'est disponible et si les bénéfices potentiels dépassent les risques, Viread peut être administré toutes les 72 à 96 heures (administration deux fois par semaine). Pour les patients sous hémodialyse Viread peut être administré tous les 7 jours après la fin d'une séance d'hémodialyse.

### **Informations et recommandations complémentaires sur la tolérance**

- Viread est principalement éliminé par voie rénale. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation de Viread dans la pratique clinique (voir rubrique 4.8 du RCP de Viread).
- La clairance de la créatinine doit être calculée chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Viread

- La fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) doit être surveillée toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, et notamment les patients qui ont présenté des effets indésirables rénaux lors de l'administration d'adéfovir dipivoxil, 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 chez tout patient recevant Viread, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie. L'interruption du traitement par Viread 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).
- Viread *ne doit pas* être co-administré avec Hepsera<sup>®</sup> (adéfovir dipivoxil) en raison du risque accru de toxicité rénale.
- 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 de Viread et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, il convient d'effectuer une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale.

Les rubriques correspondantes du RCP actuellement approuvé de Viread (4.2. Posologie et mode d'administration, 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et 4.8. Effets indésirables) figurent en annexe 1 de la présente lettre.

#### **Déclaration des effets indésirables :**

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

Pour toute information supplémentaire ou pour obtenir un exemplaire complet du RCP de Viread, veuillez nous contacter au même numéro suivant : 01 42 73 70 70.

Veuillez agréer, Cher confrère, l'expression de notre considération distinguée.

**Mark Sampson, MB ChB**  
**Senior Director, Medical Affairs - International**  
**Gilead Sciences Europe Ltd**

## Annexe I

### 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. On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) et les données de tolérance à long terme n'ont pas été évaluées en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale, le fumarate de ténofovir disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min.

*Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min)* : Les données issues des études cliniques étayant l'administration d'une dose quotidienne unique de fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients présentant une insuffisance rénale légère sont limitées.

*Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min)* : Il est recommandé d'administrer 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) toutes les 48 heures en se fondant sur une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues après administration d'une dose unique chez des sujets non infectés par le VIH et par le VHB présentant différents degrés d'insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse, mais ceci n'a pas été confirmé par des études cliniques. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

*Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et patients sous hémodialyse* : En l'absence de comprimés offrant d'autres dosages, il n'est pas possible d'adapter convenablement la posologie. Par conséquent, l'utilisation du médicament chez ce groupe de patients n'est pas recommandée. Si aucune alternative de traitement n'est disponible, des intervalles prolongés entre les doses pourront être définis comme suit :

*Insuffisance rénale sévère* : 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) peuvent être administrés toutes les 72 à 96 heures (administration deux fois par semaine).

*Patients sous hémodialyse* : 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) peuvent être administrés tous les 7 jours après la fin d'une séance d'hémodialyse\*.

\* 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.

Ces adaptations de la posologie n'ont pas été confirmées dans le cadre d'études cliniques. Les simulations indiquent que le prolongement de l'intervalle entre les administrations n'est pas optimal et pourrait aboutir à une toxicité accrue et, éventuellement, à une réponse inadéquate au traitement. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Aucune recommandation posologique ne peut être établie pour les patients non hémodialysés avec une clairance de la créatinine < 10 ml/min.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

*Co-administration d'autres médicaments :*

- Viread ne doit pas être administré avec d'autres médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil (Truvada ou Atripla).
- Viread ne doit pas non plus être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

*Fonction rénale :* Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (voir rubrique 4.8).

La tolérance rénale du ténofovir n'a été étudiée que de façon très limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (ClCr < 80 ml/min).

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, et notamment les patients qui ont présenté des effets indésirables rénaux lors de l'administration d'adéfovir dipivoxil, il faudra envisager une surveillance plus fréquente de la fonction rénale.

*Patients présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse :* On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients qui présentent une insuffisance rénale. Par conséquent, le fumarate de ténofovir disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation du ténofovir n'est pas recommandée. Si aucune alternative de traitement n'est disponible, l'intervalle entre les administrations doit être adapté et la fonction rénale étroitement surveillée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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 chez tout patient recevant du fumarate de ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (voir rubrique 4.8, tubulopathie proximale). 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).

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation actuelle ou récente d'un médicament néphrotoxique (tels les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine 2). 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 la même voie d'élimination rénale, impliquant les protéines de transport *human organic anion transporter* (hOAT) 1 et 3 ou la MRP 4 (ex : le cidofovir, médicament connu comme étant néphrotoxique). Ces protéines de transport rénal pourraient être responsables de la sécrétion tubulaire et en partie de l'élimination rénale du ténofovir et du cidofovir. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale impliquant les protéines de transport hOAT 1 et 3 ou la MRP 4 pourraient être modifiés s'ils sont co-administrés. A moins d'être réellement nécessaire, l'utilisation concomitante de ces médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale n'est pas recommandée. Cependant si cette association ne peut être évitée, une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale doit être effectuée (voir rubrique 4.5).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

*Utilisation concomitante non recommandée :*

Viread ne doit pas être administré avec d'autres médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil (Truvada ou Atripla).

Viread ne doit pas non plus être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

*Médicaments éliminés par voie rénale :* Le ténofovir étant principalement éliminé par les reins, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active par le biais des protéines de transport hOAT 1, hOAT 3 ou MRP 4 (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (voir rubrique 4.4).

Le tacrolimus pouvant affecter la fonction rénale, une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les fréquences sont définies comme rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ), y compris les cas isolés. Ces réactions ayant été rapportées sur la base du volontariat au sein d'une population de taille non connue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence.

##### **Affections du rein et des voies urinaires :**

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

Très rare : nécrose tubulaire aiguë

Fréquence indéterminée : néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë), diabète insipide néphrogénique.