

RECOMMANDATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ POUR LA PRISE EN CHARGE RÉNALE ET L'ADAPTATION POSOLOGIQUE DES PATIENTS ADULTES SOUS FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL¹

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un composant de Viread ainsi que de ses médicaments génériques*.

Points importants à prendre en compte

- ✓ Calculez la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil. Vous pouvez utiliser le calculateur suivant : <http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/eDFG.htm>
- ✓ Surveillez régulièrement durant le traitement par fumarate de ténofovir disoproxil la fonction rénale (clairance de la créatinine et taux de phosphate sérique) : après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois à six mois par la suite chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux (voir le Tableau 1 ci-dessous).
- ✓ Une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale.
- ✓ N'utilisez le fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients insuffisants rénaux que si les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose quotidienne de fumarate de ténofovir disoproxil (voir Tableau 2 ci-dessous) ou de prolonger l'intervalle entre les administrations de fumarate de ténofovir disoproxil (voir le Tableau 3 ci-dessous).
- ✓ Envisagez d'interrompre le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min ou dont le taux de phosphate sérique est inférieur à 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). L'interruption du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.
- ✓ Évitez l'utilisation concomitante ou récente de médicaments néphrotoxiques.

Profil de tolérance rénale du fumarate de ténofovir disoproxil dans les études menées chez des patients atteints d'hépatite B chronique (HBC)

Dans les études menées chez des patients présentant une HBC compensée, ≤ 1,5 % des patients ayant reçu le fumarate de ténofovir disoproxil pendant 288 semaines ont présenté un événement indésirable rénal confirmé (augmentation ≥0,5 mg/dL de la créatinine sérique, taux de phosphate sérique < 2 mg/dL, ou clairance de la créatinine < 50 mL/min).²

Pharmacovigilance depuis la commercialisation (toutes indications confondues)

De rares cas d'atteinte rénale, insuffisance rénale et tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés. Chez certains patients, la tubulopathie rénale proximale a été associée à une myopathie, une ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant parfois favoriser la survenue de fractures), une rhabdomyolyse, une faiblesse musculaire, une hypokaliémie et une hypophosphatémie.¹

Surveillance de la fonction rénale

Les recommandations de surveillance de la fonction rénale chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux avant et pendant le traitement par fumarate de ténofovir disoproxil sont présentées dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Surveillance de la fonction rénale chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux¹

	À l'initiation du fumarate de ténofovir disoproxil	Pendant les 3 premiers mois sous fumarate de ténofovir disoproxil	> 3 mois sous fumarate de ténofovir disoproxil
Fréquence	Avant la mise sous traitement	Après 2 à 4 semaines et après 3 mois	Tous les 3 à 6 mois
Paramètre	Clairance de la créatinine	Clairance de la créatinine et phosphate sérique	Clairance de la créatinine et phosphate sérique

Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Si le taux de phosphate sérique est inférieur à 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ou si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min chez tout patient recevant le fumarate de ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale devra être répétée dans la semaine, y compris les mesures de la glycémie, de la kaliémie et de la glycosurie. L'interruption du traitement par 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) ou en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.¹

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique ou de médicaments éliminés également par voie rénale ; si l'administration concomitante ne peut être évitée, une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale doit être effectuée. Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si le fumarate de ténofovir disoproxil est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.¹

Utilisation en cas d'insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, n'utilisez le fumarate de ténofovir disoproxil que si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels. Il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez ces patients : le fumarate de ténofovir disoproxil est principalement éliminé par les reins et l'exposition au fumarate de ténofovir disoproxil augmente chez les patients qui présentent un dysfonctionnement rénal. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 mL/min), il est recommandé d'administrer une dose quotidienne unique de fumarate de ténofovir disoproxil sur la base de données limitée issues d'études cliniques.

Chez les adultes présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min, incluant les patients hémodialysés, il est recommandé d'administrer Viread 33 mg/g granulés afin de réduire la dose quotidienne de fumarate de ténofovir disoproxil, comme mentionné dans le tableau 2. Pour les patients ne pouvant pas prendre Viread 33 mg/g granulés, il est possible d'administrer ténofovir disoproxil 245 mg comprimé pelliculé en prolongeant l'intervalle entre les administrations (tableau 3).

Tableau 2 : Ajustements de la dose quotidienne recommandés chez les patients insuffisants rénaux¹

	Clairance de la créatinine (mL/min)				Patients hémodialysés
	50–80	30–49	20–29	10–19	
Viread 33 mg/g granulés	Administration de 245 mg (7,5 cuillère-mesures) de granulés une fois/jour (pas d'ajustement de dose nécessaire)	Administration de 132 mg (4 cuillère-mesures) de granulés une fois/jour.	Administration de 65 mg (2 cuillère-mesures) de granulés une fois/jour.	Administration de 33 mg (1 cuillère-mesure) de granulés une fois/jour.	16,5 mg (0,5 cuillère-mesure) de granulés peuvent être administrés après la fin de chaque séance d'hémodialyse de 4 heures.

Ces ajustements de dose n'ont pas été confirmés par des études cliniques. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients.

Aucune recommandation posologique ne peut être établie chez les patients non hémodialysés recevant du fumarate de ténofovir disoproxil et ayant une clairance de la créatinine < 10 mL/min.¹

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min les recommandations en termes d'adaptation de l'intervalle entre les administrations sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Adaptations de l'intervalle entre les administrations pour les patients insuffisants rénaux¹

	Clairance de la créatinine (mL/min)			Patients hémodialysés
	50–80	30–49	10–29	
Ténofovir disoproxil 245 mg comprimé pelliculé	Toutes les 24 heures (pas d'adaptation nécessaire)	Pour les patients ne pouvant pas prendre Viread 33 mg/g granulés, il est possible d'administrer un comprimé pelliculé de 245 mg de ténofovir disoproxil toutes les 48 heures**	Pour les patients ne pouvant pas prendre Viread 33 mg/g granulés et sans alternative de traitement disponible, des intervalles prolongés entre les administrations de comprimés pelliculés à 245 mg peuvent être utilisés : Insuffisance rénale sévère – toutes les 72 à 96 heures (administration deux fois par semaine). Patients hémodialysés – tous les 7 jours après la fin d'une séance d'hémodialyse.**	

Ces adaptations de l'intervalle entre les doses n'ont pas été confirmées dans le cadre d'études cliniques et la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez ces patients. Les données limitées issues des études cliniques indiquent que le prolongement de l'intervalle entre les administrations n'est pas optimal et qu'il pourrait aboutir à une toxicité accrue et éventuellement à une réponse inadéquate au traitement.

** 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 ne peut être donnée pour les patients non hémodialysés recevant du fumarate de ténofovir disoproxil et présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min.¹

*Pour plus d'information, consultez la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Références
1. VIREAD - Résumé des Caractéristiques du Produit
2. Marcellin P et al. AASLD 2012, Poster 374

Les informations complètes concernant Viread® (ténofovir disoproxil fumarate) sont disponibles sur le site internet de l'EMA par le lien suivant :

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm

Elles sont également disponibles sur demande auprès de notre service d'Information Médicale.

Des spécialités génériques sont disponibles. Pour plus d'information, consultez la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr
Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr