

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de ténofovir disoproxil sous l'autorité de l'ANSM.

Les patients infectés par le VIH sont exposés à un risque accru d'insuffisance rénale, nécessitant une surveillance de la fonction rénale avant et pendant le traitement¹.

Des recommandations spécifiques aux patients adultes recevant des traitements à base de ténofovir disoproxil sont précisées ci-dessous.

POINTS IMPORTANTS À PRENDRE EN COMPTE

- Calculez la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par le ténofovir disoproxil.
- Surveillez régulièrement durant le traitement par le 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 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 ténofovir disoproxil ou de prolonger l'intervalle entre les administrations de ténofovir disoproxil (voir le Tableau 2 ci-dessous).
- Envisagez d'interrompre le traitement par le 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 le 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 TÉNOFOVIR DISOPROXIL

Les études cliniques et la pharmacovigilance après commercialisation relatives à l'utilisation du ténofovir disoproxil ont mis en évidence de rares cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale et de tubulopathie rénale proximale (y compris un syndrome de Fanconi). Chez certains patients, la tubulopathie rénale proximale était 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.

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 le 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 rénaux

	À l'initiation du ténofovir disoproxil	Pendant les 3 premiers mois sous ténofovir disoproxil	> 3 mois sous 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 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 le 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.

L'utilisation du 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. Un risque plus élevé d'insuffisance rénale a été rapporté chez des patients recevant le ténofovir disoproxil en association avec un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat. Une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire chez ces patients. Chez les patients présentant des facteurs de risque rénaux, la co-administration de ténofovir disoproxil avec un inhibiteur de protéase potentialisé doit être soigneusement évaluée. 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 ténofovir disoproxil seul et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si le ténofovir disoproxil est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

UTILISATION EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE

Chez les patients insuffisants rénaux, n'utilisez le 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 ténofovir disoproxil est principalement éliminé par les reins et l'exposition au 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 ténofovir disoproxil sur la base des données limitées issues d'études cliniques.

Chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min, incluant les patients hémodialysés, il est recommandé d'administrer le ténofovir disoproxil 33 mg/g granulés afin de réduire la dose quotidienne de ténofovir disoproxil.

Pour les patients dans l'incapacité d'utiliser la formulation de ténofovir disoproxil sous forme de granulés et sans aucune alternative de traitement disponible, il est possible d'administrer ténofovir disoproxil 245 mg comprimé pelliculé en prolongeant l'intervalle entre les administrations (tableau 2).

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 de ténofovir disoproxil 245 mg comprimé pelliculé ou des associations fixes contenant du ténofovir disoproxil sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous.

RECOMMANDATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ POUR LA PRISE EN CHARGE RÉNALE ET L'ADAPTATION POSOLOGIQUE DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE VIH RECEVANT DE L'ÉFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL EG

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de ténofovir disoproxil sous l'autorité de l'ANSM.

Tableau 2 : Adaptations de l'intervalle entre les administrations chez les patients insuffisants rénaux

	Clairance de la créatinine (ml/min)			Patients hémodialysés
	50–80	30–49	10–29	
Ténofovir disoproxil 245mg	Toutes les 24 heures (pas d'adaptation nécessaire)	Pour les patients ne pouvant pas prendre Ténofovir disoproxil 33 mg/g granulés, il est possible d'administrer Ténofovir disoproxil 245 mg comprimé pelliculé toutes les 48 heures**	Pour les patients ne pouvant pas prendre Ténofovir disoproxil 33 mg/g granulés et sans alternative de traitement disponible, des intervalles prolongés entre les administrations de comprimés dosés 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.***	
Ténofovir disoproxil / Emtricitabine	Toutes les 24 heures (pas d'adaptation nécessaire)	Toutes les 48 heures*	Utilisation non recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou chez les patients hémodialysés***	
Ténofovir Disoproxil / Emtricitabine / Efavirenz	Toutes les 24 heures (pas d'adaptation nécessaire)	Utilisation non recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min)		

* Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations de l'association emtricitabine/ténofovir disoproxil, chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min. Cette adaptation de l'intervalle posologique n'a pas été confirmée dans le cadre d'études cliniques et la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez ces patients.

Des données limitées issues d'études cliniques suggèrent 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.

** L'ajustement de l'intervalle entre les administrations de comprimé dosé à 245 mg de ténofovir disoproxil chez les patients insuffisants rénaux modérés (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min) et sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) n'a pas été confirmé par des études cliniques. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez ces patients. Des données limitées issues d'études cliniques suggèrent 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 cumulées d'hémodialyse. Aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour les patients non hémodialysés recevant des comprimés dosés à 245 mg de ténofovir disoproxil et présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min.

Référence

1. Gupta SK et al. Clin Infect Dis 2005;40:1559-1585

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit de EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr ou le dictionnaire Vidal).

Outil de surveillance rénale :

Vous pouvez utiliser le calculateur de la clairance de la créatinine disponible à l'adresse suivante : <http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/clairance.htm>

DÉNOMINATION	TITULAIRE / EXPLOITANT
EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL EG 600 MG/200 MG/245 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ	EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 46 94 86 96

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter le laboratoire aux coordonnées mentionnées ci-dessus.