



Recommandations destinées aux professionnels de santé

pour la prise en charge
rénale et l'adaptation
posologique des patients
adultes atteints
de VHB sous
Ténofovir Disoproxil¹

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



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 (voir Tableau 2 ci-dessous) ou de prolonger l'intervalle entre les administrations de Ténofovir Disoproxil.
- 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 dans les études menées chez des patients atteints d'hépatite B chronique (HBC)

Dans les études menées chez des patients présentant une HBC compensée, $\leq 1,5$ % des patients ayant reçu le ténofovir disoproxil pendant 288 semaines ont présenté un événement indésirable rénal confirmé (augmentation $\geq 0,5$ 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 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 de 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.¹

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. 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 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.¹



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 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 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*).

Tableau 2 : 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	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 : <ul style="list-style-type: none"> • 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 Ténofovir Disoproxil et présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min.¹



Références

1. Ténofovir Disoproxil - Résumé des Caractéristiques des Produits accessibles sur le site de la base de données publique des médicaments à l'aide du lien suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
2. Marcellin P *et al.* AASLD 2012, Poster 374.



Les informations complètes concernant les spécialités à base de ténofovir disoproxil sont disponibles sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Nous vous rappelons que tout effet indésirable susceptible d'être lié à la prise d'un médicament 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 dans les premières pages du dictionnaire VIDAL).

Pour toute demande d'information médicale ou déclaration de pharmacovigilance, vous pouvez contacter le service d'Information Médicale ou le service de Pharmacovigilance de Mylan SAS au numéro vert suivant : 0800 12 35 50 (service et appel gratuits).

Outil de surveillance rénale

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

Date d'approbation ANSM : 13 juillet 2017
Version : V1.0