

PÉDIATRIE

Cette brochure fournit d'importantes recommandations pour la prise en charge des effets rénaux et osseux potentiels du fumarate de ténofovir disoproxil chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à < 18 ans atteint d'hépatite B chronique, et la posologie du fumarate de ténofovir disoproxil à utiliser dans cette population.¹⁻⁵

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un composant de Tenofovir Disoproxil Zentiva® ainsi que de ses médicaments génériques*.

Les études cliniques et la pharmacovigilance après commercialisation relatives à l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil chez l'adulte ont mis en évidence des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale et de tubulopathie rénale proximale (*y compris syndrome de Fanconi*). 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.

Concernant la population pédiatrique, il existe des incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfice/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (incluant la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation.

POINTS IMPORTANTS À PRENDRE EN COMPTE

- Une approche multidisciplinaire est recommandée pour la prise en charge des enfants et des adolescents.
- La décision de traiter les enfants et les adolescents doit être basée sur un examen approfondi des besoins individuels du patient et sur les recommandations thérapeutiques pédiatriques actuelles incluant la valeur des données histologiques initiales. Les bénéfices de la suppression virologique à long terme avec un traitement continu doivent être mesurés au regard du risque d'un traitement prolongé, incluant l'émergence de virus de l'hépatite B résistants et les incertitudes concernant l'impact à long terme de la toxicité osseuse et rénale.
- Il existe un risque accru de maladie rénale associée aux produits comprenant du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients infectés par le VHB.
- Chez tous les patients, contrôlez la clairance de la créatinine et le taux de phosphate sérique préalablement à l'initiation du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil.
- Durant le traitement par fumarate de ténofovir disoproxil, surveillez régulièrement 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*).

- Une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale.
- Le fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents présentant une insuffisance rénale.
- Si, au cours du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil, le patient présente un taux de phosphate sérique < 3,0 mg/dL (0,96 mmol/L), réévaluez la fonction rénale dans la semaine.
- En cas de détection ou de suspicion d'anomalies rénales, consultez un néphrologue afin d'envisager l'interruption du traitement par ténofovir disoproxil. 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 d'utiliser le fumarate de ténofovir disoproxil en cas d'emploi concomitant ou récent de médicaments néphrotoxiques.
- Le fumarate de ténofovir disoproxil peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Les effets des variations de DMO associées au fumarate de ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures ne sont pas connus à l'heure actuelle chez l'enfant et l'adolescent.
- En cas de détection ou de suspicion d'anomalies osseuses, consultez un endocrinologue et/ou un néphrologue.

SURVEILLANCE RÉNALE

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents présentant une insuffisance rénale. Le traitement par fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être initié chez les enfants et les adolescents présentant une insuffisance rénale et il doit être arrêté chez les enfants et les adolescents qui développeraient une insuffisance rénale en cours de traitement.

Les recommandations de surveillance de la fonction rénale chez les enfants et les adolescents 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 rénaux

	À l'initiation du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil	Pendant les 3 premiers mois de traitement par fumarate de ténofovir disoproxil	> 3 mois de traitement par 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 s'avère être < 3,0 mg/dL (0,96 mmol/L), 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. La détection ou la suspicion d'anomalies rénales doit imposer une consultation avec un néphrologue afin d'envisager une interruption du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil. 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.

L'utilisation de 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.

PRISE EN CHARGE DES EFFETS OSSEUX

Le fumarate de ténofovir disoproxil peut entraîner une diminution de la DMO. Des baisses de DMO ont été observées chez des enfants et des adolescents infectés par le VHB. Les Z-scores de DMO observés à 48 semaines (*chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans*) ou à 72 semaines (*chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans*) chez les patients ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil étaient inférieurs à ceux observés chez les patients ayant reçu un placebo.

Les effets des variations de DMO associées au fumarate de ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures ne sont pas connus à l'heure actuelle.

La détection ou la suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation avec un endocrinologue et/ou un néphrologue.

RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES RELATIVES À L'UTILISATION CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

Le ténofovir disoproxil est autorisé dans le traitement de l'hépatite B chronique chez l'enfant et l'adolescent âgé de 2 à < 18 ans présentant une maladie hépatique compensée avec des signes de maladie en phase immunitaire active, à savoir, une répllication virale active et une élévation persistante des taux sériques d'ALAT ou des signes histologiques d'inflammation modérée à sévère et/ou de fibrose. On ne dispose actuellement d'aucune donnée chez l'enfant atteint d'hépatite B chronique âgé de moins de 2ans.¹⁻⁵

Les formulations suivantes de **Tenofovir Disoproxil Zentiva®** peuvent être utilisées chez les enfants et les adolescents selon l'âge et le poids :¹⁻⁵

Age (années)	Poids corporel (kg)	Formulation du ténofovir disoproxil (à prendre une fois par jour)
12 à < 18	≥ 35	245 mg comprimé pelliculé
6 à < 12	28 à < 35	204 mg comprimé pelliculé
6 à < 12	22 à < 28	163 mg comprimé pelliculé
6 à < 12	17 à < 22	123 mg comprimé pelliculé
2 à < 18	≥ 10	33 mg/g granulés

Dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée, **Tenofovir Disoproxil Zentiva®** 33mg/g granulés peut être utilisé. La dose recommandée de **Tenofovir Disoproxil Zentiva®** 33 mg/g granulés est de 6,5 mg de ténofovir disoproxil par kilogramme de poids corporel, à prendre une fois par jour avec de la nourriture.

On dispose de données cliniques limitées sur l'administration orale de granulés à une dose de 6,5 mg/kg. Par conséquent, la sécurité et l'efficacité doivent être étroitement surveillées.² Les doses recommandées de **Tenofovir Disoproxil Zentiva®** 33 mg/g granulés chez les enfants infectés par le VHB et âgés de 2 à < 18 ans sont :²

Poids corporel (kg)	Nombre de cuillères-mesure de granulés à prendre une fois par jour
10 à < 12	2
12 à < 14	2,5
14 à < 17	3
17 à < 19	3,5
19 à < 22	4
22 à < 24	4,5
24 à < 27	5
27 à < 29	5,5
29 à < 32	6
32 à < 34	6,5
34 à < 35	7
≥ 35	7,5

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

Les informations complètes concernant **Tenofovir Disoproxil Zentiva®** sont disponibles sur le site internet de l'EMA par le lien suivant : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tenofovir-disoproxil-zentiva#product-information-section>

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

Pour toute demande d'information médicale, vous pouvez contacter le service d'Information Médicale de Gilead Sciences au numéro suivant :

0 800 089 219 Service & appel gratuits

ou à l'adresse suivante : InfoMed-france@zentiva.com

Références :

1. **Tenofovir Disoproxil Zentiva®** 245 mg comprimés pelliculés - Résumé des Caractéristiques du Produit
2. **Tenofovir Disoproxil Zentiva®** 33mg/g granulés - Résumé des Caractéristiques du Produit
3. **Tenofovir Disoproxil Zentiva®** 123 mg comprimés pelliculés - Résumé des Caractéristiques du Produit
4. **Tenofovir Disoproxil Zentiva®** 163 mg comprimés pelliculés - Résumé des Caractéristiques du Produit
5. **Tenofovir Disoproxil Zentiva®** 204 mg comprimés pelliculés - Résumé des Caractéristiques du Produit

PÉDIATRIE

RECOMMANDATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ CONCERNANT L'UTILISATION DU FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL DANS LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B CHRONIQUE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT.

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

ZENTIVA