

PÉDIATRIE

Cette brochure fournit d'importantes recommandations pour la prise en charge des effets rénaux et osseux potentiels du fumarate de ténofovir disoproxil.¹⁻²⁻³

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un composant de Tenofovir Disoproxil Zentiva et de Emticitabine/Ténofovir Disoproxil Zentiva, ainsi que de leurs médicaments génériques*.

Indication de Tenofovir Disoproxil Zentiva et Emticitabine/Ténofovir Disoproxil Zentiva chez les patients pédiatriques

Le ténofovir disoproxil est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 2 à moins de 18 ans, présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention. Aucune donnée n'est actuellement disponible chez les enfants infectés par le VIH-1 de moins de 2 ans.

Des conseils importants sur les recommandations de dosage pour ténofovir disoproxil dans cette population sont fournis ci-dessous.^{1,2}

Emticitabine/ténofovir disoproxil est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention et âgés de 12 à moins de 18 ans. Les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg, doivent prendre un comprimé d'emticitabine/ténofovir disoproxil, une fois par jour.³

La sécurité et l'efficacité d'emticitabine/ténofovir disoproxil chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

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.

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.
- Il existe un risque accru d'atteinte rénale associée aux produits comprenant du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients infectés par le VIH.
- 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 ci-après).

- Une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire chez les patients à risque d'insuffisance rénale.
- Le fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent 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 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.
- 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 ou adolescents présentant une insuffisance rénale. Il convient de ne pas initier de traitement par fumarate de ténofovir disoproxil chez les enfants ou adolescents présentant une insuffisance rénale et d'arrêter ce traitement chez les enfants ou adolescents qui développeraient une insuffisance rénale durant son utilisation.

Les recommandations de surveillance de la fonction rénale chez les enfants et 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 à risque d'insuffisance rénale, envisagez une surveillance plus fréquente de la fonction rénale

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.

Un risque plus élevé d'insuffisance rénale a été rapporté chez des patients recevant le fumarate de 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 fumarate 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 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 les patients pédiatriques. Chez l'adolescent, les Z-scores de DMO observés à 48 semaines chez les patients ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil étaient inférieurs à ceux observés chez les patients ayant reçu un placebo. Chez l'enfant, les Z-scores de DMO observés à 48 semaines chez les patients passés à un traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil étaient inférieurs à ceux observés chez les patients ayant poursuivi leur traitement à base de stavudine ou de zidovudine.

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 DE TENOFOVIR DISOPROXIL ZENTIVA CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT ET EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL ZENTIVA CHEZ L'ADOLESCENT (ET DE LEURS GÉNÉRIQUES*)

Les formulations suivantes de Tenofovir Disoproxil Zentiva et de Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Zentiva sont disponibles pour les patients pédiatriques, selon l'âge et le poids du patient ^{1,2}:

Age (années)	Poids corporel (kg)	Présentation de Tenofovir Disoproxil (à prendre une fois par jour)	Présentation de Tenofovir Disoproxil (à prendre une fois par jour)
12 à < 18	≥ 35	Comprimé dosé à 245 mg de fumarate de ténofovir disoproxil	Comprimé dosé à 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de fumarate de ténofovir disoproxil
6 à < 12	28 à < 35	Comprimé dosé à 204 mg de fumarate de ténofovir disoproxil	Non approuvé chez les enfants de moins de 12 ans.
6 à < 12	22 à < 28	Comprimé dosé à 163 mg de fumarate de ténofovir disoproxil	
6 à < 12	17 à < 22	Comprimé dosé à 123 mg de fumarate de ténofovir disoproxil	
2 à < 18	≥ 10	Granulés dosés à 33 mg/g de fumarate de ténofovir disoproxil	

La dose recommandée de ténofovir disoproxil 33 mg/g granulés est de 6,5 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) par kilogramme de poids corporel. On dispose de données cliniques limitées en ce qui concerne l'administration de granulés à la dose de 6,5 mg/kg. Par conséquent, une surveillance étroite de l'efficacité et de la tolérance est requise.²

Les recommandations posologiques relatives à l'utilisation de ténofovir disoproxil 33 mg/g granulés chez les enfants et adolescents infectés par le VIH-1 âgés de 2 à < 18 ans sont les suivantes²:

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 et Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Zentiva sont disponibles sur le site internet de l'EMA par le lien suivant : http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/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

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. Résumés des caractéristiques du produit de Tenofovir Disoproxil Zentiva 123 mg, 163 mg, 204 mg et 245 mg comprimé pelliculé
2. Résumé des caractéristiques du produit de Tenofovir Disoproxil Zentiva 33 mg/g granulés
3. Résumé des caractéristiques du produit de Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg, comprimés pelliculés

PÉDIATRIE

RECOMMANDATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ CONCERNANT L'UTILISATION DU FUMARATE DE TENOFOVIR DISOPROXIL DANS LE TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIH-1 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