

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

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

Cette brochure fournit d'importantes recommandations pour la prise en charge des effets rénaux et osseux potentiels du ténofovir disoproxil¹.

INDICATION DE EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL CHEZ LES PATIENTS PEDIATRIQUES

Emtricitabine / Ténofovir 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 de Emtricitabine / Ténofovir, une fois par jour.

La sécurité et l'efficacité de ténofovir disoproxil chez les enfants infectés par le VIH-1 âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

Les études cliniques et la pharmacovigilance après commercialisation relatives à l'utilisation 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 A 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 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 le ténofovir disoproxil.
- ✓ Durant le traitement par le 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,
 - 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 ténofovir disoproxil ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent présentant une insuffisance rénale.
- ✓ Si, au cours du traitement par le 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 le ténofovir disoproxil. 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 d'utiliser le ténofovir disoproxil en cas d'emploi concomitant ou récent de médicaments néphrotoxiques.
- ✓ Le ténofovir disoproxil peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Les effets des variations de DMO associées au 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 RENALE

L'utilisation du ténofovir disoproxil n'est pas recommandée chez les adolescents présentant une insuffisance rénale. Il convient de ne pas initier de traitement par le ténofovir disoproxil chez les adolescents présentant une insuffisance rénale et d'arrêter ce traitement chez les adolescents qui développeraient une insuffisance rénale durant son utilisation.

Les recommandations de surveillance de la fonction rénale chez les adolescents 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 traitement contenant du ténofovir disoproxil	Pendant les 3 premiers mois de traitement contenant du ténofovir disoproxil	> 3 mois de traitement contenant du 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 et phosphate sérique	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 le ténofovir disoproxil. 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.

L'utilisation 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 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 le 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 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.

PRISE EN CHARGE DES EFFETS OSSEUX

Le 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 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 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 A L'UTILISATION DE EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL CHEZ L'ADOLESCENT

Chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans et pesant ≥ 35 kg, la dose recommandée de Emtricitabine/Ténofovir disoproxil est d'un comprimé (dosé à 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil) à prendre une fois par jour par voie orale avec de la nourriture¹.

Le ténofovir disoproxil sous forme de comprimé dosé à 245 mg n'est pas adapté aux patients pédiatriques âgés de 2 à < 12 ans.

La sécurité et l'efficacité de ténofovir disoproxil chez les enfants infectés par le VIH-1 âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

Référence

1. Résumé des Caractéristiques du Produit des spécialités à base de ténofovir disoproxil dosées à 245 mg

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 doit être signalé 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) ou les premières pages du dictionnaire Vidal.

Dénomination	Titulaire/Exploitant
EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL KRKA d.d. 200 mg / 245 mg, comprimé pelliculé	KRKA d.d. / KRKA France Information médicale et pharmacovigilance Tél : 01 57 40 82 25

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter les laboratoires concernés aux coordonnées mentionnées ci-dessus.