

LEUZAN®

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos Recubiertos

Vía Oral

Venta Bajo Receta Archivada Industria Argentina

FORMULA CUANTITATIVA	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Tenofovir Disoproxil Fumarato.....	300 mg
Celulosa microcristalina PH 112.....	124,45 mg
Manitol compresión directa.....	196,625 mg
Almidón pregelatinizado.....	19,50 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	1,30 mg
Estearato de magnesio.....	8,125 mg
Hipromelosa 2910/5.....	6,106 mg
Poli(etilenglicol 8000).....	1,668 mg
Talco.....	4,338 mg
Dióxido de titanio.....	1,335 mg
Lactosa monohidratada micronizada.....	3,083 mg
Oxido de hierro amarillo.....	3,337 mg
Laca rojo punzó 4 R.....	0,133 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antirretroviral inhibidor de la HIV-1 transcriptasa reversa e inhibidor de la HBV polimerasa. Código ATC: J05AF7

INDICACIONES

Infección por VIH-1

Tenofovir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1. También está indicado para el tratamiento de adolescentes de entre 12 a 18 años, infectados por el VIH-1, con resistencia a los ITIAN o toxicidades que impidan el uso de fármacos de primera línea.

La elección de tenofovir como tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH-1 pretratados debe basarse en la prueba de resistencia viral del paciente y/o antecedentes de tratamiento de los pacientes.

Infección por Hepatitis B

Tenofovir está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con: - enfermedad hepática compensada, con evidencia de replicación viral activa, con niveles plasmáticos de alanina aminotransferasa (ALT) elevados de forma continuada y evidencia histológica de inflamación activa y/o fibrosis. - evidencia de virus de la hepatitis B con resistencia a lamivudina. - enfermedad hepática descompensada.

También está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adolescentes entre 12 a 18 años de edad con:

- enfermedad hepática compensada y evidencia de enfermedad inmune activa, es decir, replicación viral activa, niveles séricos de ALT persistentemente elevados o evidencia histológica de inflamación de moderada a grave y/o fibrosis.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
Acción Farmacológica
Mecanismo de acción

Tenofovir disoproxil fumarato es la sal fumarato del prófármaco tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil se absorbe y transforma en el principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Posteriormente, tenofovir se transforma en el metabolito activo, difosfato de tenofovir, un provocador de la terminación de la cadena, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. El difosfato de tenofovir tiene una semivida intracelular de 10 horas en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) activadas, y de 50 horas en dichas células en reposo. El difosfato de tenofovir inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares α, β, y γ. A concentraciones de hasta 300 μmol/l, se ha observado también que tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos *in vitro*.

Datos relativos al VIH
- Actividad antiviral in vitro relativa al VIH
La concentración de tenofovir necesaria para producir un 50% de inhibición (CI₅₀) de la cepa salvaje VIH-1_{ms} de referencia de laboratorio es 1-6 μmol/l en líneas celulares linfoídes y 1,1 μmol/l para el subtipo B del VIH-1 primario aislado en PBMC. Tenofovir también actúa contra el VIH-1, subtipos A, C, D, E, F, G, y O, y contra VIH_{ms} en macrófagos/células monociticas primarias. Tenofovir es activo *in vitro* frente al VIH-2, con una CI₅₀ de 4,9 μmol/l en células MT-4.

Se han seleccionado *in vitro* y en algunos pacientes (ver Eficacia clínica y seguridad), cepas de VIH-1 con una disminución de la sensibilidad a tenofovir y que expresan una mutación K65R en la transcriptasa inversa. Tenofovir disoproxil fumarato debe evitarse en pacientes pretratados con antirretrovirales que tienen cepas portadoras de la mutación K65R. Además, tenofovir ha seleccionado una sustitución K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 y da lugar a una disminución de bajo nivel de la sensibilidad a tenofovir. En estudios clínicos en pacientes que habían sido previamente tratados se ha valorado la actividad anti-VIH de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg frente a cepas de VIH-1 resistentes a los inhibidores de nucleósidos. Los resultados indican que los pacientes trasviro VIH expresan 3 o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAM) que incluyen la mutación M41L o la mutación L210W de la transcriptasa inversa, mostraron sensibilidad reducida al tratamiento con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato.

Datos relativos al VHB
- Actividad antiviral in vitro relativa al VHB
Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de tenofovir frente al VHB, en la línea celular HepG 2.2.15. Los valores de CI₅₀ para tenofovir estuvieron en el rango de 0,14 a 1,5 μmol/l, con valores >100 μmol/l de CC₅₀ (concentración de citotoxicidad 50%).

- Resistencia

No se han identificado mutaciones del VHB asociadas con resistencia a tenofovir disoproxil (ver Eficacia clínica y seguridad). En ensayos realizados en células, las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtV173L, rtL180M, y rtM204I/V, asociadas con resistencia a lamivudina y telbivudina, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 0,7- a 3,4- veces que la del virus salvaje. Las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtL180M, rtR184G, rS202G/I, rtM204V y rtM250V, asociadas con resistencia a entecavir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 0,6- a 6,9- veces que la del virus salvaje. Las cepas del VHB que expresaban las mutaciones de resistencia rtL181V y rtN236T asociadas a adefovir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 2,9- a 10- veces que la del virus salvaje. Los virus que contienen la mutación rtR181T continuaron siendo sensibles a tenofovir con valores de CI₅₀ 1,5 veces que los del virus salvaje.

Farmacocinética

Tenofovir disoproxil es un prófármaco éster soluble en agua, el cual se convierte rápidamente *in vivo* en tenofovir y formaldehído. Tenofovir se convierte intracelularmente en tenofovir monofosfato y en el componente activo tenofovir difosfato.

Absorción

Tras la administración oral de tenofovir disoproxil en pacientes infectados por VIH, tenofovir disoproxil se absorbe rápidamente y se convierte en tenofovir. La administración de

dosis múltiples de tenofovir disoproxil con una comida en pacientes infectados por VIH dio como resultado, de media (±CV) unos valores de tenofovir de C_{max}, AUC, y C_{min} de 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml y 64,4 (39,4%) ng/ml, respectivamente. Las concentraciones máximas de tenofovir en suero, se observan durante la hora siguiente a la administración en ayunas, y dentro de las dos horas cuando se administra con comida. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxil en pacientes en ayunas fue aproximadamente de 25%. La administración de tenofovir disoproxil con una comida muy grasa mejoró la biodisponibilidad oral con un incremento del AUC de tenofovir de aproximadamente un 40% y de la C_{max} de aproximadamente un 14%. Tras la primera dosis de tenofovir disoproxil en los pacientes que habían tomado alimento la media de la C_{min} en suero estuvo en un rango de 213 a 375 ng/ml. Sin embargo, la administración de tenofovir disoproxil con una comida ligera no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de tenofovir.

Distribución

Tras la administración intravenosa se estimó que el volumen de distribución de tenofovir en estado de equilibrio es de aproximadamente 800 ml/kg. Después de la administración oral de Tenofovir disoproxil, tenofovir se distribuye a la mayoría de los tejidos, alcanzan- dose las concentraciones más altas en riñón, hígado y contenido intestinal (estudios pre-clínicos). A concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25 μg/ml la unión *in vitro* de tenofovir a proteínas tanto plasmáticas como séricas fue inferior a 0,7 y 7,2%.

Biotransformación

Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxil ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Además, a concentraciones sustancialmente más altas (aproximadamente 300 veces) que las observadas *in vivo*, tenofovir no inhibió *in vitro* el metabolismo de medicamentos por cualquiera de las principales isoformas CYP450 humanas implicadas en la biotransformación de medicamentos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, o CYP1A1/2).

Tenofovir disoproxil a una concentración de 100 μmol/l no tuvo efecto en ninguna de las isoformas CYP450, excepto la CYP1A1/2, donde se observó una pequeña reducción (6%), pero estadísticamente significativa del metabolismo del sustrato de CYP1A1/2. Basado en estos datos, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas en las que participen tenofovir disoproxil y medicamentos metabolizados por CYP450.

Eliminación

Tenofovir se excreta principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70-80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El aclaramiento total se es- tima en aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). El aclaramiento renal se estima en aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa re- presenta una parte importante de la eliminación de tenofovir.

Tras la administración oral la vida media final de tenofovir es aproximadamente de 12 a 18 horas. Existen estudios que han establecido que la vía de secreción tubular activa hace pasar tenofovir a las células del túbulo proximal mediante los transportadores humanos de aniones orgánicos (HOAT) 1 y 3 y lo excretan a la orina mediante la proteína resistente a polifármacos 4 (MRP 4).

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de tenofovir fue independiente de la dosis de tenofovir disoproxil en un ámbito de dosis de 75 a 600 mg y no se vio afectada por dosis repetidas a ningún nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Enia

No se ha estudiado la farmacocinética específica en diferentes grupos étnicos.

Género

Los escasos datos disponibles sobre la farmacocinética de tenofovir en mujeres no indi- can un efecto importante asociado al género.

Pacientes pediátricos

- VIH-1

Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas en estado estacionario de tenofovir en 8 pacientes adolescentes (entre 12 a <18 años), infectados por el VIH-1, con un peso corporal ≥ 26 kg. Las C_{max}, y AUC₀₋₂₄ medias (± d.t.) son 0,38 ± 0,13 μg/ml y 3,39 ± 1,22 μg·h/ml, respectivamente. La exposición a tenofovir lograda en los pacientes adolescentes que recibieron dosis diarias por vía oral de tenofovir disoproxil fumarato de 300 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos que recibieron igual dosis una vez al día.

- Hepatitis B crónica

La exposición al tenofovir en el estado estacionario en pacientes adolescentes infecta- dos por el VHB (de 12 a < 18 años) que recibieron una dosis diaria por vía oral de tenofo- vir disoproxil fumarato de 300 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los adul- tos que recibieron dosis una vez al día de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato. La exposición a tenofovir lograda en los pacientes pediátricos infectados por el VHB de 2 a < 12 años que recibieron una dosis diaria por vía oral de 6,5 mg/kg de peso corporal de tenofovir disoproxil fumarato hasta una dosis máxima de 300 mg, fue similar a las expo- siciones conseguidas en los pacientes pediátricos infectados por el VIH1 de 2 a < 12 años que recibieron dosis una vez al día de 6,5 mg/kg de tenofovir disoproxil hasta una dosis máxima de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato.

No se han realizado estudios farmacocinéticos con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg comprimidos en niños menores de 12 años o con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

No se han hecho estudios de farmacocinética en los pacientes de edad avanzada (mayo- res de 65 años de edad).

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir se determinaron después de la adminis- tración de una dosis única de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg a 40 pacientes adu- tos no infectados con VIH ni con VHB, con varios grados de insuficiencia renal definida de acuerdo al aclaramiento de creatinina basal (CrCl) (función renal normal cuando el CrCl > 80 ml/min; leve con CrCl = 50-79 ml/min; moderada con CrCl = 30-49 ml/min y gra- ve con CrCl = 10-29 ml/min). Comparándolos con pacientes con función renal normal, la exposición media (%CV) de tenofovir se incrementó desde 2,185 (12%) ng·h/ml en suje- tos con CrCl > 80 ml/min hasta 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml y 15,905 (45%) ng·h/ml en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Se espera que las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia renal, con aumen- to del intervalo de dosis, den lugar a concentraciones plasmáticas más altas y a menores niveles de C_{min} en pacientes con insuficiencia renal comparados con pacientes con fun- ción renal normal. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos hechos. En pacientes con enfermedad renal en estado terminal (CrCl < 10 ml/min) que necesiten hemodiálisis, entre las diálisis la concentración de tenofovir aumenta sustancialmente después de 48 horas alcanzando una media de C_{min} de 1.302 ng/ml y una AUC_{0-48h} media de 42,857 ng·h/ml.

Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o en los pacientes con enfermedad renal terminal que requieran diálisis.

No se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir en pacientes no sometidos a hemodiálisis con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes con enfermedad renal en estado terminal bajo diálisis peritoneal u otras formas de diálisis.

No se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir en pacientes pediátricos con insufi- ciencia renal. No se dispone de datos para hacer recomendaciones de dosis.

Insuficiencia hepática

Se administró una dosis única de tenofovir disoproxil fumarato a 300 mg a pacientes adultos no infectados por VIH ni por VHB, con distintos grados de insuficiencia hepática, definida según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte (CPT). Los parámetros farmaco-

cinéticos de tenofovir no se alteraron sustancialmente en sujetos con insuficiencia hepá- tica, lo cual sugiere que no se necesita un ajuste de dosis en estos sujetos. La media (%CV) de los valores de tenofovir de C_{max}, y AUC₀₋₂₄ fue 223 (34,8%) ng/ml y 2.050 (50,8%) ng·h/ml, respectivamente, en sujetos normales, comparada con 289 (46,0%) ng/ml y 2.310 (43,5%) ng·h/ml en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 305 (24,8%) ng/ml y 2.740 (44,0%) ng·h/ml en sujetos con insuficiencia hepática grave.

Farmacocinética intracelular

En células mononucleares de sangre periférica humana no proliferantes (PBMC) la se- mivida de tenofovir difosfato fue de aproximadamente 50 horas, mientras que la semivi- da en PBMC estimuladas con fitohemaglutinina fue de aproximadamente 10 horas.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

VIH-1 y hepatitis B crónica

Adultos y adolescentes de entre 12 a 18 años y peso igual o superior a 35 kg

La dosis recomendada de Leuzan® para el tratamiento del VIH o para el tratamiento de la hepatitis B crónica es de un comprimido recubierto, administrado una vez al día por vía oral, acompañado de alimentos.

La decisión de tratar a pacientes pediátricos (adolescentes) se debe basar en una eva- luación minuciosa de las necesidades individuales de cada paciente y con referencia a las pautas actuales de tratamiento pediátrico, incluyendo el valor de la información histo- lógica en el inicio.

Los beneficios de la supresión virológica a largo plazo con el tratamiento continuado se deben sopesar frente al riesgo de un tratamiento prolongado, incluyendo la aparición de virus de la hepatitis B resistente y a las incertidumbres con respecto a los efectos a largo plazo de toxicidad ósea y renal.

Los niveles séricos de ALT deben estar persistentemente elevados durante al menos 6 meses antes del tratamiento de los pacientes pediátricos con enfermedad hepática com- pensada debido a hepatitis B crónica con HBeAg positivo y durante al menos 12 meses en pacientes con HBeAg negativo.

Duración del tratamiento en pacientes adultos y adolescentes con hepatitis B crónica
No se conoce la duración óptima del tratamiento. Puede considerarse la interrupción del tratamiento en los siguientes casos:

- En pacientes HBeAg positivo sin cirrosis, el tratamiento se debe administrar al menos durante 12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida de HBeAg y pérdida del ADN del VHB, con detección de anti-HBe en dos muestras de suero consecutivas con al menos 3 a 6 meses de diferencia) o hasta la seroconversión de HBs o se produzca una pérdida de eficacia. Los niveles de ALT y de ADN del VHB en suero se deben medir regularmente tras la interrupción del tratamiento para detectar cualquier re- caída virológica posterior.

- En pacientes HBeAg negativo sin cirrosis, el tratamiento se debe administrar al menos hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. La in- terrupción del tratamiento también se puede considerar después de lograr una supresión virológica estable (es decir, durante al menos 3 años) siempre que se realice un segui- miento regular de los niveles séricos de ALT y de ADN del VHB después de la interrup- ción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior. Cuando el tra- tamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para determinar que es adecuado para el paciente continuar con la terapia seleccionada. En pacientes adultos con enfermedad hepática descompensada o cirrosis, no se reco- mienda la suspensión del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil en niños infectados por el VIH-1 o en niños con hepatitis B crónica de menos de 2 años. No se dispone de datos.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis de Leuzan® en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Leuzan® lo antes posible con alimentos y continuar su pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Leuzan® más de 12 horas y es casi la hora de su siguiente dosis, no debe tomar la dosis omitida y simplemen- te debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Leuzan®, debe tomar otro comprimido.

Si vomita más de 1 hora después de tomar Leuzan®, no es necesario que tome otra dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay datos disponibles en base a los cuales hacer una recomendación de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

Tenofovir se elimina por excreción renal y la exposición a tenofovir aumenta en pacientes con insuficiencia renal.

Adultos

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil en pacientes adultos con insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/ min) y no se dispone de datos de seguridad a largo plazo para pacientes con insu- ficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min). Por tanto, en pacientes adultos con insuficiencia renal, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxil si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales.

- *Insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min)*

Datos limitados de estudios clínicos apoyan la administración una vez al día de 1 compri- mido de TDF de 300 mg en pacientes con insuficiencia renal leve.

- *Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min)*

Se puede utilizar la administración de 1 comprimido de TDF de 300 mg cada 48 horas, según el modelado de datos farmacocinéticos obtenidos tras la administración de dosis única en sujetos VIH negativo y no infectados por VHB con diferentes grados de insu- ficiencia renal, incluyendo enfermedad renal en fase terminal que requiere hemodiálisis, aunque esta recomendación no ha sido confirmada en estudios clínicos. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal se deben monitorizar cuidadosamente en estos pacientes.

- *Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis*

Para pacientes sin tratamiento alternativo disponible, pueden ampliarse los intervalos de dosis utilizando los comprimidos recubiertos del siguiente modo: - *Insuficiencia renal grave:* Pueden administrarse 1 comprimido de TDF de 300 mg cada 72 horas (una vez cada 3 días) (ver sección 4.4). - *Pacientes en hemodiálisis:* Pueden administrarse 1 comprimido cada 7 días tras com- pletar una sesión de hemodiálisis.

Generalmente, una dosis semanal asumiendo que se realizan 3 sesiones de hemodiáli- sis por semana de aproximadamente 4 horas de duración cada una o después de 12 ho- ras acumulativas de hemodiálisis. Estos ajustes del intervalo entre dosis no se han confirmado en estudios clínicos. Las simulaciones sugieren que ampliar el intervalo entre dosis utilizando comprimidos recu- biertos de TDF 300 mg no es óptimo y podría dar como resultado un incremento de la toxi- dad y, posiblemente, una respuesta inadecuada. Por lo tanto, la respuesta clínica al tra- tamiento y la función renal se deben monitorizar cuidadosamente.

No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes que no están en hemodiáli- sis con aclaramiento de creatinina < 10 ml/min.

Pacientes pediátricos

El uso de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Si se interrumpe el tratamiento con LEUZAN®, se debe efectuar un seguimiento cuida- do de los pacientes con hepatitis B crónica con o sin coinfección por VIH, para descartar un empeoramiento de la hepatitis.

Forma de administración

LEUZAN® se debe tomar una vez al día, por vía oral con alimentos.

CONTRAINDICACIONES

LEUZAN® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento.

ADVERTENCIAS

Generales

A todos los pacientes infectados por VHB se les debe ofrecer la posibilidad de que les realicen un análisis de anticuerpos de VIH antes de iniciar el tratamiento con tenofovir di-oproxil.

Hepatitis B

Se debe advertir a los pacientes que no se ha demostrado que tenofovir disoproxil evite el riesgo de transmisión de VHB por contacto sexual o contaminación por sangre. Se de- berán seguir tomando las precauciones apropiadas.

Administración conjunta con otros medicamentos

Leuzan® no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que con- tengan tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamida.

- Leuzan® no debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.

- No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil y didanosina.

Triple terapia con análogos de nucleósidos/nucleótidos

Se ha notificado una elevada proporción de fallos virológicos y de aparición de resisten- cias en estadios tempranos en pacientes con VIH cuando se administró tenofovir diso- proxil junto con lamivudina y abacavir, y también con lamivudina y didanosina adminis- trados en régimen de una vez al día.

Efectos renales y óseos en la población adulta

Efectos renales

Tenofovir se elimina principalmente por el riñón.

Debido al uso de tenofovir disoproxil en la práctica clínica se han notificado casos de fa- llo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proxi- mal (incluyendo Síndrome de Fanconi).

Monitoreo renal

Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes an- tes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxil y que también se monitorice la fun- ción renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de tra- tamiento, tras tres meses de tratamiento y cada tres a seis meses a partir de entonces en los pacientes sin factores de riesgo renal. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, es necesario un monitoreo más frecuente de la función renal.

Tratamiento renal

Si el valor del fosfato sérico es < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a < 50 ml/min en cualquier paciente adulto que esté recibiendo tenofovir diso- proxil, se debe repetir en una semana la evaluación de la función renal, incluyendo la medición de la concentración de glucosa y potasio en sangre y de glucosa en orina. Asimismo, se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil en pacientes adultos con una disminución del aclaramiento de creatinina a < 50 ml/min o con una disminución del fosfato sérico a < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Administración conjunta y riesgo de toxicidad renal

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxil con el uso concomitante o reciente de fárma- cos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, penta- midina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Si el uso concomitante de tenofovir di- soxil renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de tra- tamiento, tras tres meses de tratamiento y cada tres a seis meses a partir de entonces en los pacientes sin factores de riesgo renal, se debe controlar semanalmente la fun- ción renal.

Se han notificado casos de fallo renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroi- deos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple en pacientes tratados con teno- fovir disoproxil con factores de riesgo para insuficiencia renal. Si se administra tenofovir disoproxil de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

Se ha notificado un riesgo más alto de insuficiencia renal en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con rito- navir o bicobistat. En estos pacientes es necesaria una monitorización estrecha de la función renal. En los pacientes con factores de riesgo renal, se debe evaluar cuidadosa- mente la administración concomitante de tenofovir disoproxil con un inhibidor de la pro- teasa potenciado.

Tenofovir disoproxil no se ha evaluado clínicamente en pacientes que reciben medica- mentos que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte del transportador de aniones orgánicos humanos (TAOH) 1 y 3 ó MRP 4 (p. ej., cidovifor, un conocido medicamento nefrotóxico).

Estas proteínas del transportador renal pueden ser responsables de la secreción tubu- lar y en parte de la eliminación renal de tenofovir y cidovifor. Por lo tanto, la farmacociné- tica de estos medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las pro- teínas de transporte TAOH 1 y 3 ó MRP 4, debería modificarse en caso de ser adminis- trados conjuntamente. A menos que sea absolutamente necesario, no se recomienda el uso concomitante de ambos medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, pero en caso de que tal uso sea inevitable se debe controlar la función renal semanalmente.

Insuficiencia renal

		La administración conjunta de tenofovir disoproxil y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxil se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ Cmáx: ↔	Tenofovir disoproxil no debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil.
Entecavir	AUC: ↔ Cmáx: ↔	No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administró conjuntamente tenofovir disoproxil con entecavir.
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 96% Cmín: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 45% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 47% Cmín: ↑ 47%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% Cmáx: ↓ 37% GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Darunavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 48% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% Cmáx: ↑ 64% Cmín: ↑ 59%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Elavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% Cmáx: ↓ 34% Cmín: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Elavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 59%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitoreada.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% Cmáx: ↑ 79% Cmín: ↑ 163%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitoreada.

	GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 91%	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% Cmáx: ↑ 61% Cmín: ↑ 115%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% Cmáx: ↑ 55% Cmín: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 29% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 55% Cmín: ↑ 39%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil sofosbuvir/velpatasvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% Cmáx: ↓ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 24% Cmín: ↔ Darunavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 39% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% Cmáx: ↑ 55% Cmín: ↑ 52%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% Cmáx: ↓ 41% GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Lopinavir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 30% Cmín: ↑ 63% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente.

	Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 42% Cmín: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmáx: ↑ 46% Cmín: ↑ 70%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmáx: ↑ 46% Cmín: ↑ 70%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Elavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% Cmáx: ↓ 47% Cmín: ↓ 57% Elavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% Cmáx: ↑ 77% Cmín: ↑ 121%	Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y elavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan elavirenz.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% Cmáx: ↑ 77% Cmín: ↑ 121%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada.
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg c/24 h) ¹ + Darunavir (800 mg c/24 h) + Ritonavir (100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 30 % Cmín: N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ N/A Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 143 % Cmín: ↑ 72 % Darunavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45 % Cmín: ↑ 60 % Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil no se ha establecido cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat).

	Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 39 % Cmáx: ↑ 48 % Cmín: ↑ 47 % Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmáx: ↓ 23% Elavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 25% Cmín: ↔	No se requiere ajuste de dosis.
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Elavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)		

¹ Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares.
² El metabolismo circulante predominante de sofosbuvir.
³ Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

Estudios realizados con otros medicamentos

No hubo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró tenofovir disoproxil de forma conjunta con emtricitabina, lamivudina, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (potenciado con ritonavir), metadona, ribavirina, rifampicina, tacrolimus, o el anticonceptivo hormonal norgestinato/etnilestradiol. Tenofovir disoproxil debe ingerirse con alimentos puesto que éstos potencian la biodisponibilidad de tenofovir.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos de más de 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con tenofovir disoproxil. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. En casos necesarios, se puede considerar el uso de tenofovir disoproxil durante el embarazo. En la bibliografía se ha demostrado que la exposición a TDF en el tercer trimestre del embarazo reduce el riesgo de transmisión del VHB de madre a hijo si se administra TDF a las madres, además de inmunoglobulinas contra la hepatitis B y la vacuna contra la hepatitis B a los lactantes.

Lactancia

En general, si el recién nacido se trata adecuadamente para prevenir la hepatitis B al nacer, una madre con hepatitis B puede dar el pecho a su lactante. Tenofovir se excreta en la leche materna a niveles muy bajos y la exposición de los lactantes a través de la leche materna se considera insignificante. Aunque los datos a largo plazo son limitados, no se han notificado reacciones adversas en lactantes, y las madres infectadas por el VHB que toman TDF pueden dar el pecho. Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

Fertilidad

Existen datos clínicos limitados con respecto al efecto de TDF sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de TDF en términos de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes deben saber que se han notificado mareos durante el tratamiento con TDF.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico incluyen toxicidad renal y ósea y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (DMO) (ratas y perros). La toxicidad ósea en ratas y perros adultos jóvenes se produjo a exposiciones ≥ 5 veces la exposición en los pacientes pediátricos o adultos; se produjo toxicidad ósea en monos infectados jóvenes, a exposiciones muy altas después de la administración por vía subcutánea (≥ 40 veces la exposición en los pacientes). Los resultados de los estudios en las ratas y monos indicaron que se produjo una disminución en la absorción intestinal de fosfatos atribuible al fármaco, con una posible reducción secundaria de la DMO ósea. Se han realizado estudios de genotoxicidad que revelaron resultados positivos en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, resultados equívocos en una de las cepas usadas en el test de Ames y resultados ligeramente positivos en un test de SDA en hepatocitos primarios de rata. Sin embargo, el resultado fue negativo en un ensayo *in vivo* del micronúcleo de la médula ósea de ratón. Los estudios de carcinogenicidad oral en ratas y ratones sólo revelaron una baja incidencia de tumores duodenales a una dosis extremadamente alta en ratones. Estos tumores no parecen ser de relevancia para humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, tenofovir disoproxil redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en estudios peri-posnatales de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

El principio activo tenofovir disoproxil y sus principales productos de transformación persisten en el medio ambiente.

REACCIONES ADVERSAS

VIH-1 y Hepatitis B

En pacientes que reciben tenofovir disoproxil, se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, falla renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal renal (incluyendo Síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anomalías óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda monitorear la función renal de los pacientes que reciben Leuzan[®].

VIH-1

Cabe esperar que aproximadamente un tercio de los pacientes experimenten reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxil en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Estas reacciones suelen ser efectos gastrointestinales leves a moderados. Aproximadamente un 1 % de los pacientes adultos tratados con tenofovir disoproxil interrumpió el tratamiento debido a efectos gastrointestinales.

Hepatitis B

Cabe esperar que aproximadamente un cuarto de los pacientes experimente reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxil, la mayoría de las cuales son leves. En ensayos clínicos con pacientes infectados por VHB, la reacción adversa que ocurrió más frecuentemente con tenofovir disoproxil fue náuseas (5,4%).

Se ha notificado una exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes en tratamiento, así como en pacientes que habían interrumpido el tratamiento de la hepatitis B.

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas de tenofovir disoproxil se basa en los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización. Todas las reacciones adversas se presentan en la Tabla 2. Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con el tratamiento a partir de la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización, están enumeradas a continuación según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) o raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Tabla 2 - Resumen de reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato a partir de la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización

Frecuencia	Tenofovir disoproxil
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente	Hipofosfatemia ^a
Poco frecuente	Hipopotasemia ^a
Rara	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Mareos
Frecuente	Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	Diarrea, vómitos, náuseas
Frecuente	Dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuente	Pancreatitis
Trastornos hepato biliares	
Frecuente	Incremento de transaminasas
Rara	Esteatosis hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuente	Exantema
Rara	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuente	Disminución de la densidad mineral ósea ^a
Poco frecuente	Rabdomiolisis ^a , debilidad muscular ^a
Rara	Osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) ^{1,2} , miopatía ³
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuente	Incremento de creatinina, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi)
Rara	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) ² , diabetes insípida nefrogénica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuente	Astenia
Frecuente	Cansancio

¹ Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta, no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxil.

² Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados o en el programa de acceso expandido de tenofovir disoproxil. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a tenofovir disoproxil en ensayos clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

³ La frecuencia de esta reacción adversa se estimó en base a los datos de seguridad derivados de diferentes estudios clínicos con TDF en pacientes infectados por el VHB.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

VIH-1 y hepatitis B

- Insuficiencia renal

Ya que Leuzan[®] puede causar daño renal, se recomienda monitorear la función renal. La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la interrupción de tenofovir disoproxil. Sin embargo, en algunos pacientes, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el inicio, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil.

- Acidosis láctica

Se han notificado casos de acidosis láctica con TDF solo o en combinación con otros antirretrovirales. Los pacientes con factores de predisposición, como pacientes con enfermedad hepática descompensada o pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce que causan acidosis láctica, tienen un mayor riesgo de presentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con TDF, lo que incluye desenlaces mortales.

VIH-1

- Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

- Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

- Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Hepatitis B

- Exacerbaciones de la hepatitis durante el tratamiento

En estudios clínicos en pacientes que no habían recibido antes tratamiento con nucleósidos se produjeron elevaciones de ALT > 10 veces el LSN (límite superior de la normalidad) y > 2 veces el nivel basal, en el 2,6% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil. Las elevaciones de ALT durante el tratamiento tuvieron un tiempo medio de inicio de 8 semanas, y se resolvieron con el tratamiento continuado, y, en la mayoría de los casos, se asociaron con una reducción ≥ 2 log₁₀ copias/ml en la carga viral que precedió o coincidió con la elevación de ALT. Se recomienda el monitoreo periódico de la función hepática durante el tratamiento.

- Exacerbaciones de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento

En pacientes infectados por VHB, han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio de exacerbaciones de la hepatitis tras interrumpir el tratamiento de VHB.

Población pediátrica

VIH-1

Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fueron coherentes con las observadas en los estudios clínicos del tenofovir disoproxil en adultos.

Se han notificado reducciones de la DMO en pacientes pediátricos. En adolescentes infectados por el VIH-1, la puntuación Z de la DMO observada en sujetos que recibieron tenofovir disoproxil fue más baja que la observada en sujetos que recibieron placebo. En niños infectados por el VIH-1, la puntuación Z de la DMO observada en sujetos que cam-

bieron a tenofovir disoproxil fue más baja que la observada en sujetos que continuaron con su régimen de tratamiento con stavudina o zidovudina. En un estudio clínico, 8 de 89 pacientes pediátricos (9,0%) expuestos a tenofovir disoproxil (mediana de la exposición a tenofovir disoproxil 331 semanas) abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6%) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxil. Siete pacientes tenían unos valores de tasa de filtración glomerular (TFG) estimada entre 70 y 90 ml/min/1,73 m². De ellos, 3 pacientes presentaron un descenso clínicamente significativo de la TFG estimada que mejoró tras la suspensión de tenofovir disoproxil.

Hepatitis B crónica

Las reacciones adversas observadas en un estudio clínico aleatorizado en los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil concordaron con las observadas en los estudios clínicos de tenofovir disoproxil en adultos.

Se han observado reducciones de la DMO en pacientes pediátricos de 2 a < 18 años infectados por el VHB. La puntuación Z de la DMO observada en sujetos que recibieron tenofovir disoproxil fue más baja que la observada en sujetos que recibieron placebo.

Otra(s) población(es) especial(es)

Empleo en ancianos

Tenofovir disoproxil no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. En los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan la función renal disminuida, por tanto, debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con tenofovir disoproxil.

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que tenofovir disoproxil puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en pacientes adultos con insuficiencia renal tratados con Leuzan[®]. El uso de tenofovir disoproxil no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

SOBREDOSIFICACIÓN