

LEUZAN® Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg Frímadros Recubiertos - Via Oral

Venta Bajo Receta Archivada Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA
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
Polietilenglicol 8000.....1,668 mg
Talco.....4,338 mg
Dióxido de titanio.....1,335 mg
Lactosa monohidratada micronizada.....3,083 mg
Óxido 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,fectados por el VIH-1, con resistencia a los ITIAN o toxicidades que impidan el uso de fármacos de primera línea.
Tenofovir disoproxil fumarato como tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH-1 pretaratos 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 prófarmaco 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 linfoides 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 monocíticas primarias. Tenofovir es activo *in vitro* frente al VIH-2, con una CI₅₀ de 4,9 μmol/l en células MT-4.

-*Resistencia*

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 pretreatados 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 cuyo VIH expresa 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 2.12.15. 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 rN173L, rL180M, y rM204I/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 rL180M, rT184G, rS202G/I, rM204Y y rM250V, 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 rN181V y rN236T asociadas a defovir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 2,9- a 10- veces que la del virus salvaje. Los virus que contenían la mutación rN181T continuaron siendo sensibles a tenofovir con valores de CI₅₀ 1,5 veces que los del virus salvaje.

Farmacocinética

Tenofovir disoproxil es un prófarmaco éster soluble en agua, el cual se convierte rápidamente *in vivo* en tenofovir 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, teno-

fovir 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 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, alcanzándose las concentraciones más altas en riñón, hígado y contenido intestinal (estudios preclínicos). 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 1,2%, respectivamente.

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 mediados 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 es excretada 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 estima 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 representa 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 través del tubo renal, 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

Niña

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

Género

Los escasos datos disponibles sobre la farmacocinética de tenofovir en mujeres no indican 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 < 12 años que recibieron una dosis diaria por vía oral de 6,5 mg/kg de peso corporal de sulfonilamida (kg, Las C_{max}, y AUC₀₋₂₄ medias (± SD) fueron 0,98 ± 0,19 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 infectados por el VHB (de 12 a < 18 años) que recibieron una dosis diaria por vía oral de tenofovir disoproxil fumarato de 300 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos 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 sulfonilamida, fue similar a la de los adultos que recibieron una dosis máxima de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato hasta una dosis máxima de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato. La exposición a tenofovir lograda 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 geriátricos

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

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir se determinaron después de la administración de una dosis única de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg a 40 pacientes adultos 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 grave 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 sujetos con CrCl > 80 ml/min hasta 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml y 15,985 (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 aumento 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 función 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_{max} de 1.032 ng/ml y una AUC_{0-24h} 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 insuficiencia 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 farmacoc-

cinéticos de tenofovir no se alteraron sustancialmente en sujetos con insuficiencia hepática, 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 semivida de tenofovir difosfato fue de aproximadamente 50 horas, mientras que la semivida 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 evaluación minuciosa de las necesidades individuales de cada paciente y con referencia a las pautas actuales de tratamiento pediátrico, incluyendo el valor de la información histológica 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 compensada debida 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 heparinizadas con al menos 3 meses de diferencia) o hasta la seroconversión de HBe o si se produce 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 recaída 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 interrupción 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 seguimiento regular de los niveles séricos de ALT y de ADN del VHB después de la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior. Cuando el tratamiento se interrumpa antes de los 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que es adecuado para el paciente continuar con la terapia seleccionada. En pacientes adultos con enfermedad hepática descompensada o cirrosis, no se recomienda 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 simplemente 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 han evaluado los datos de seguridad a largo plazo para pacientes con insuficiencia 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 comprimido 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 insuficiencia renal en estado terminal que requieran hemodiálisis.

Si se recomienda un ajuste de dosis en estado terminal que requiera 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 72-96 horas (dos veces por semana).

-*Insuficiencia renal moderada:* Pueden administrarse 1 comprimido cada 7 días tras completar una sesión de hemodiálisis.

Generalmente, una dosis semanal asumiendo que se realizan 3 sesiones de hemodiálisis por semana de aproximadamente 4 horas de duración cada una o después de 12 horas 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 recubiertos de TDF 300 mg no es óptimo y podría dar como resultado un incremento de la toxicidad y, posiblemente, una respuesta inadecuada. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal se deben monitorizar cuidadosamente.

No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes que no están en hemodiálisis 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 cuidadoso en 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 disoproxil.

-*VIH-1*

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

-*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 deberán seguir tomando las precauciones apropiadas.

Administración conjunta con otros medicamentos

-Leuzan® no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan 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 resistencias en estadios tempranos en pacientes con VIH cuando se administró tenofovir disoproxil junto con lamivudina y abacavir, y también con lamivudina y didanosina administrados 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 fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo Síndrome de Fanconi)

Monitoreo renal

Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxil y que también se monitorice la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de tratamiento, 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) el aclaramiento de creatinina disminuye a < 50 ml/min en cualquier paciente adulto que esté recibiendo tenofovir disoproxil, 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 fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, amfotericina B, foscamet, ganciclovir, pentamida, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Si el uso concomitante de tenofovir disoproxil y fármacos nefrotóxicos es inevitable, se debe controlar semanalmente la función renal.

Se han notificado casos de fallo renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple en pacientes tratados con tenofovir 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 ritonavir o cobicistat. En estos pacientes es necesaria una monitorización estrecha de la función renal. En los pacientes con factores de riesgo renal, se debe evaluar cuidadosamente la administración concomitante de tenofovir disoproxil con un inhibidor de la protea potenciado.

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

Estas proteínas del transportador renal pueden ser responsables de la secreción tubular y en parte de la eliminación renal de tenofovir y cidofovir. Por lo tanto, la farmacocinética de estos medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte TAOH 1 y 3 o MRP 4, debería modificarse en caso de ser administrados 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.

