



Fármaco antirretroviral, inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleótidos, profármaco de tenofovir. El tenofovir alafenamida es más estable en plasma que el tenofovir, por lo que se obtienen mayores concentraciones intracelulares de la forma activa (tenofovir difosfato) y niveles plasmáticos de tenofovir inferiores, lo que le confiere un perfil de seguridad potencialmente mejor. Se emplea para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la infección crónica por el virus de la hepatitis B.

## **USO CLÍNICO**

- Es un componente de varias combinaciones de dosis fija aprobadas para el **tratamiento de la infección VIH**:
  - Emtricitabina/tenofovir alafenamida: está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento en adolescentes de 12 años de edad o mayores con peso corporal de al menos 35 kg (**A**).
  - Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida: está indicado para el tratamiento por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) sin ninguna mutación conocida asociada con resistencia a los inhibidores de la integrasa, a la emtricitabina o al tenofovir. En adolescentes a partir de 12 años con un peso corporal de al menos 35 kg. En niños a partir de 6 años con un peso corporal de al menos 25 kg para los que no son adecuados otros tratamientos alternativos debido a toxicidades (**A**).
  - Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida: está indicado para el tratamiento de adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg, infectados con el VIH-1 sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), tenofovir o emtricitabina y con una carga viral de ARN del VIH-1  $\leq 100\ 000$  copias/ml (**A**).
  - Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida: está indicado para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adolescentes de 12 años de edad y mayores, con un peso corporal de al menos 40 kg (**A**).
  - Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida: está indicado para el tratamiento por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir.
- Está indicado para el tratamiento de la **infección crónica por el virus de la hepatitis B** en adolescentes de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 35 kg (**A**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 10 mg o emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg ( $\geq 12$ años y $> 35$ kg):**

1 comprimido cada 24 horas con o sin alimentos. La FDA aprueba la utilización de 200/25 mg en  $\geq 6$  años y  $\geq 25$  kg. Precisa administrar un tercer fármaco, y la dosis de tenofovir alafenamida viene definida por el tercer fármaco elegido (en función de si lleva o no potenciador asociado):

- Tenofovir alafenamida 10 mg + emtricitabina si se administra junto a: atazanavir/cobicistat,

atazanavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir.

- Tenofovir alafenamida 25 mg + emtricitabina si se administra junto a: dolutegravir, rilpivirina, efavirenz, maraviroc, nevirapina, raltegravir.

Si el paciente omite una dosis en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomarlo lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si han pasado más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y debe continuar la pauta habitual.

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

**Insuficiencia renal:** no se requiere un ajuste de la dosis con un aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min. Evitar en aclaramiento renal  $< 30$  ml/min.

**Insuficiencia hepática:** no se requiere un ajuste de la dosis.

**Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida ( $\geq 12$  años y  $> 35$  kg o  $> 6$  años y  $> 25$  kg para los que no son adecuados otros tratamientos alternativos):**

1 comprimido cada 24 horas con alimentos. Si el paciente omite una dosis en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomarlo lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si han pasado más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y debe continuar la pauta habitual.

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

**Insuficiencia renal:** no se requiere un ajuste de la dosis con un aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min. Evitar en aclaramiento renal  $< 30$  ml/min durante el tratamiento.

**Insuficiencia hepática:** en insuficiencia leve o moderada, no requiere ajuste de dosis. En insuficiencia hepática grave se debe evitar.

**Emtricitabina 200 mg/rilpivirina 25 mg /tenofovir alafenamida 25 mg ( $\geq 12$  años y  $> 35$  kg):**

1 comprimido cada 24 horas con alimentos. No precisa la administración de otros fármacos antirretrovirales.

Si el paciente omite una dosis en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomarlo lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si han pasado más de 12 horas, no debe tomar la dosis omitida y debe continuar la pauta habitual.

Si el paciente vomita en el plazo de 4 horas después de tomar, debe tomar otro comprimido.

**Insuficiencia renal:** no se requiere un ajuste de la dosis con un aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min. Evitar en aclaramiento renal  $< 30$  ml/min.

**Insuficiencia hepática:** en insuficiencia leve, no requiere ajuste de dosis. En insuficiencia moderada, precaución y en insuficiencia hepática grave se debe evitar.

**Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida ( $\geq 12$  años y  $> 40$  kg):**

1 comprimido cada 24 horas con alimentos.

Si el paciente omite una dosis en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomarlo lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si han pasado más de 12 horas, no debe tomar la dosis omitida y debe continuar la pauta habitual.

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

**Insuficiencia renal:** no se requiere un ajuste de la dosis con un aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min. Evitar en aclaramiento renal  $< 30$  ml/min.

**Insuficiencia hepática:** en insuficiencia leve, no requiere ajuste de dosis. En insuficiencia moderada, precaución e insuficiencia hepática grave se debe evitar.

**Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida:**

No se ha establecido seguridad y eficacia en menores de 18 años.

**Tenofovir 25 mg ( $\geq 12$  años y  $> 35$  kg):**

1 comprimido cada 24 horas.

Si el paciente omite una dosis en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomarlo lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si han pasado más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y debe continuar la pauta habitual.

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

**Insuficiencia renal:** no se requiere un ajuste de la dosis con un aclaramiento de creatinina  $\geq 15$  ml/min. Evitar en aclaramiento renal  $< 15$  ml/min (excepto en hemodiálisis).

**Insuficiencia hepática:** en insuficiencia leve, no requiere ajuste de dosis. En insuficiencia moderada, precaución e insuficiencia hepática grave se debe evitar.

**Administración:**

Vía oral.

- Emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 10 mg o emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg: administrar con o sin alimentos. No se debe ni masticar, machacar ni partir.
- Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida: administrar con alimentos. No se debe ni machacar ni masticar. Para pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros, este se puede dividir por la mitad y las dos mitades se administran una después de otra.
- Emtricitabina 200 mg/rilpivirina 25 mg/tenofovir alafenamida 25 mg: administrar con alimentos. No se debe ni masticar, machacar ni partir.
- Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida: administrar con alimentos. No debe triturarse.
- Tenofovir 25 mg: administrar con alimentos. No se debe ni masticar, machacar ni partir.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- El tenofovir 25 mg contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Consultar las contraindicaciones del resto de principios activos por separado.

## **PRECAUCIONES**

- No se debe usar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). Se recomienda realizar control de creatinina sérica previo al inicio.
- Advertir a los pacientes que el tratamiento no evita el riesgo de transmisión del VHB a otras personas por contacto sexual o contaminación por sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.
- No recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).
- Exacerbaciones de la hepatitis:
  - Brotes durante el tratamiento: se caracterizan por aumentos transitorios de la alanina-aminotransferasa (ALT) sérica. Tras el inicio del tratamiento antiviral los niveles séricos de ALT sérica pueden aumentar en algunos pacientes. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis, y por tanto se deben monitorizar cuidadosamente durante el tratamiento.
  - Brotes después de interrumpir el tratamiento: la función hepática se debe monitorizar a intervalos repetidos mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento de la hepatitis B. Si es adecuado, puede estar justificada la reanudación del tratamiento de la hepatitis B. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis postratamiento puede provocar una descompensación hepática.
- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/: datos limitados.
- Nefrotoxicidad: no se puede descartar un posible riesgo resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir. Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y, o al iniciarlo, y que también se controle durante el tratamiento. Se debe considerar suspender en pacientes que desarrollan disminuciones clínicamente significativas de la función renal o signos de tubulopatía renal proximal.
- Coinfección por VHB y el virus de la hepatitis C: no existen datos sobre la seguridad y eficacia d en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C o D.
- Coinfección por el virus de la hepatitis B y VIH: en pacientes coinfectados por VHB y VIH, se debe administrar de forma conjunta con otros antirretrovirales para garantizar que el paciente recibe una pauta adecuada para el tratamiento del VIH.
- Tenofovir 25 mg contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Recomendable realizar monitorización de perfil lipídico.
- Debe evitarse en pacientes con la mutación K65R.
- Consultar las precauciones del resto de principios activos por separado.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

No hay datos específicos en niños. Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica.

- Muy frecuentes: cefalea.
- Frecuentes: mareo, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia, aumento de la ALT, erupción cutánea, prurito, artralgia, fatiga e hiperlipidemia.
- Ha demostrado mejor perfil en cuanto a reducción de densidad mineral ósea y daño renal respecto a tenofovir desoxilato. Se han descrito efectos secundarios infrecuentes, pero potencialmente graves como la acidosis láctica, esteatosis hepática y hepatotoxicidad.
- Consultar los efectos secundarios del resto de principios activos por separado.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- No debe administrarse de forma conjunta con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil o adefovir dipivoxilo.
- Con inductores de la glicoproteína P (gp-P) que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida:
  - Ciertos anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína).
  - Antimicobacterianos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina y rifapentina).
  - Hierba de San Juan.
- Con inhibidores potentes de la gp-P (por ejemplo, itraconazol y ketoconazol), ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.
- Consultar las interacciones del resto de principios activos por separado.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **Excipientes:**

- Tenofovir 25 mg: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460[i]), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E470b), alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b) y óxido de hierro amarillo (E172). Contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Existen varias formulaciones con tenofovir alafenamida integrado:

- Emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 10 mg o emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato magnésico, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco y laca de aluminio índigo carmín (E132).
- Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida: lactosa (en forma de monohidrato), celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, dióxido de silicio, lauril sulfato sódico, estearato magnésico, alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), polietilenglicol (E1521), talco (E553b), laca de aluminio índigo carmín (E132) y óxido de hierro amarillo (E172).
- Emtricitabina 200 mg/rilpivirina 25 mg/tenofovir alafenamida 25 mg: croscarmelosa sódica,

lactosa (en forma de monohidrato), estearato magnésico, celulosa microcristalina, polisorbato 20, povidona, macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro negro (E172).

- Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, macrogol 4000, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

**Conservación:** en todos los productos, conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 05/10/2020]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Informes de posicionamiento terapéutico del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) [consultado el 25/02/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>
- Alafenamida de tenofovir. NIH [consultado el 25/02/2020]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/drugs>
- Descovy® for HIV pre-exposure prophylaxis. Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Document [consultado el 25/02/2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/129609/download>
- Drugs.com [consultado el 25/02/2020]. Disponible en: <http://www.drugs.com/>
- European Medicines Agency. [consultado el 25/02/2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines?search\\_api\\_views\\_fulltext=tenofovir+alafenamide](https://www.ema.europa.eu/en/medicines?search_api_views_fulltext=tenofovir+alafenamide)
- Panel de expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y del Plan Nacional sobre el SIDA (PNS). Documento de consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [actualizado en mayo de 2019; consultado el 05/10/2020]. Disponible en: <https://www.seipweb.es/area-cientifica/documentos-oficiales/>
- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [consultado el 25/02/2020]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
- U.S. Food and Drug Administration [consultado el 07/10/2020]. Disponible en: <http://www.fda.gov/>

**Fecha de actualización:** octubre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**