



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DIPIVOXIL DE ADEFOVIR

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

**Código ATC:** J05AF08.

### 3.1. Farmacodinamia

#### **Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:**

Adefovir dipivoxil, es un profármaco de adefovir de administración oral, nucleótido fosfonato acíclico análogo del monofosfato de adenosina, que es transportado de forma activa al interior de las células de los mamíferos, donde se convierte en difosfato de adefovir por mediación enzimática. El difosfato de adefovir inhibe las polimerasas víricas al competir por la unión directa con el sustrato natural (trifosfato de deoxiadenosina) y, después de incorporarse al DNA vírico, produce la interrupción de la cadena de DNA. El difosfato de adefovir inhibe de modo selectivo las polimerasas del DNA de VHB a concentraciones 12, 700 y 10 veces menores que las necesarias para inhibir las polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , respectivamente del DNA humano. La semivida intracelular del difosfato de adefovir en linfocitos activados y en reposo es de 12 a 36 horas. Adefovir es activo frente a los hepadnavirus in vitro, incluyendo todas las variantes habituales del VHB resistente a lamivudina (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), mutaciones asociadas al famciclovir (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S o rtV207I) y mutaciones de escape frente a la inmunoglobulina de la hepatitis B (rtT128N y rtW153Q), y en modelos animales in vivo de replicación de hepadnavirus.

### 3.2. Farmacocinética

Adefovir dipivoxil es un profármaco (éster dipivaloiloximetílico) del principio activo adefovir, un nucleótido acíclico análogo que es transportado de forma activa al interior de las células donde se convierte en difosfato de adefovir por mediación enzimática.

#### **Absorción**

La biodisponibilidad de adefovir, por vía oral, a partir de 10 mg de Adefovir dipivoxil es del 59 %. Tras la administración oral de una sola dosis de 10 mg de Adefovir





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

dipivoxil a pacientes con hepatitis B crónica, la concentración sérica máxima (C<sub>max</sub>) mediana (intervalo) se obtuvo al cabo de 1,75 horas (0,58-4,0 h). Las medianas de los valores de C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-∞</sub> alcanzaron 16,70 (9,66-30,56) ng/mL y 204,40 (109,75-356,05) ng·h/mL, respectivamente. En principio, no se modificó la exposición sistémica a adefovir después de administrar 10 mg de Adefovir dipivoxil con una comida rica en grasas. El valor de t<sub>máx</sub> se retrasó dos horas.

### **Distribución**

Los estudios preclínicos muestran que tras la administración oral de Adefovir dipivoxil, el adefovir se distribuye por la mayoría de los tejidos, alcanzándose las concentraciones máximas en los riñones, hígado e intestinos. El adefovir se une ≤ 4 % a las proteínas del plasma o del suero humanos en condiciones in vitro dentro del intervalo de concentración del adefovir de 0,1 a 25 µg/mL. El volumen de distribución en equilibrio tras la administración intravenosa de 1,0 o de 3,0 mg/kg/día es de 392±75 y 352±9 mL/kg, respectivamente.

### **Biotransformación**

Después de su administración oral, Adefovir dipivoxil se convierte enseguida en adefovir. En concentraciones considerablemente mayores (> 4.000 veces superiores) a las halladas in vivo, adefovir no inhibe ninguna de las isoenzimas humanas del citocromo CYP450, es decir, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Habida cuenta de los resultados de estos experimentos in vitro y de la vía excretora conocida del adefovir, la posibilidad de que ocurran interacciones entre el adefovir y otros medicamentos, mediadas por el citocromo CYP450, es baja.

### **Eliminación**

Adefovir se elimina por vía renal a través de una combinación de filtración glomerular y de secreción tubular activa. La depuración renal mediana (min-máx) de adefovir entre las personas con función renal normal (Cl<sub>cr</sub> > 80 mL/min) es de 211mL/min (172-316 mL/min), aproximadamente el doble del aclaramiento calculado de creatinina (método de Cockcroft-Gault).

Después de la administración repetida de 10 mg de Adefovir dipivoxil, el 45 % de la dosis se recupera en forma de adefovir en la orina de 24 horas. Las concentraciones plasmáticas de adefovir disminuyen de forma biexponencial, con una semivida de eliminación terminal mediana de 7,22 horas (4,72-10,70 horas).

### **Linealidad/No linealidad**

La farmacocinética de adefovir es proporcional a la dosis si se administra como Adefovir dipivoxil en el intervalo posológico de 10 a 60 mg. La administración de dosis múltiples de 10 mg de Adefovir dipivoxil al día no modifica la farmacocinética del adefovir.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

El principal efecto tóxico, limitante de la dosis aplicada de Adefovir dipivoxil a los animales (ratones, ratas y monos), consistió en nefropatía tubular caracterizada por alteraciones histológicas y/o por aumentos del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina sérica. Se observó nefrotoxicidad en animales que recibieron exposiciones sistémicas del orden de 3-10 veces mayores, como mínimo, que las obtenidas por los pacientes tratados con las dosis recomendadas de 1 mg/día.

La administración oral de Adefovir dipivoxil no modificó la fertilidad masculina ni femenina, ni la función reproductora de las ratas ni tampoco causó toxicidad embrionaria ni teratogenia en ratas ni conejos.

Tras la administración intravenosa de adefovir a ratas preñadas, en dosis que entrañan una toxicidad materna notable (exposición sistémica 38 veces superior a la obtenida en clínica con dosis terapéuticas), se observó toxicidad embrionaria y una mayor incidencia de malformaciones fetales (anasarca, disminución de la prominencia ocular, hernia umbilical y acodamiento de la cola). No se hallaron efectos adversos sobre el desarrollo con exposiciones sistémicas casi 12 veces mayores a las obtenidas con las dosis terapéuticas humanas. Adefovir dipivoxil resultó mutagénico según el análisis in vitro de células de linfoma de ratón (con o sin activación metabólica), pero no indujo clastogenia en el análisis in vivo de los micronúcleos de ratón.

Adefovir no resultó mutagénico en los análisis de mutagenia microbiana con *Salmonella typhimurium* (Ames) ni con *Escherichia coli*, tanto en presencia de activación metabólica como en su ausencia.

Adefovir indujo aberraciones cromosómicas de los linfocitos de sangre periférica humana, analizados in vitro sin activación metabólica.

En los estudios de carcinogénesis de larga duración, con ratas y ratones tratados con Adefovir dipivoxil, la incidencia de tumores no guardó relación con el tratamiento (la exposición sistémica de las ratas y de los ratones resultó aproximadamente 10 y 4 veces mayor a la de los pacientes que reciben 10 mg/día, respectivamente).

### 4. INDICACIONES

Tratamiento de la Hepatitis B Crónica activa.

### 5. POSOLOGIA

#### 5.1. Dosis

**Adultos:** 10 mg/día.



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"





## 5.2. Dosis máxima

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

## 5.3. Poblaciones especiales

### **Pacientes de edad avanzada:**

No hay datos disponibles para efectuar recomendaciones posológicas a los pacientes mayores de 65 años.

### **Insuficiencia renal:**

Adefovir se elimina por vía renal y hay que ajustar el intervalo de dosis, según se indica más adelante, cuando se trate a pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 mL/min o en diálisis. No debe excederse el intervalo posológico recomendado de acuerdo con la función renal. La modificación del intervalo de dosis propuesta se basa en la extrapolación de los datos limitados en pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) y puede no ser óptima.

Pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 mL/min:

En estos pacientes se recomienda administrar Adefovir dipivoxil (un comprimido de 10 mg) cada 48 horas. No existen datos suficientes sobre la seguridad y la eficacia en el ajuste del intervalo de la dosis. Por tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben monitorizarse estrechamente en estos pacientes.

Pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min y pacientes sometidos a diálisis: No hay datos de seguridad y eficacia que apoyen el uso de Adefovir dipivoxil en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 mL/min o sometidos a diálisis. Por tanto, no se recomienda usar Adefovir dipivoxil en estos pacientes y sólo debe considerarse si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales. En ese caso, los datos limitados disponibles sugieren que para pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 10 y 29 mL/min, puede administrarse Adefovir dipivoxil (un comprimido de 10 mg) cada 72 horas; para pacientes sometidos a hemodiálisis, puede administrarse Adefovir dipivoxil (un comprimido de 10 mg) cada 7 días tras 12 horas de diálisis continua (ó 3 sesiones de diálisis, cada una de 4 horas de duración). Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente debido a las posibles reacciones adversas y para asegurar que se mantiene la eficacia. No hay disponibles recomendaciones del intervalo de dosis para otros pacientes sometidos a diálisis (ej.: pacientes de diálisis peritoneal ambulatoria), o pacientes no hemodializados con aclaramiento de creatinina menor de 10 mL/min.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Insuficiencia hepática:**

No se precisa ajuste de dosis en los pacientes con alteración de la función hepática.

### **Resistencia clínica:**

Pacientes refractarios a lamivudina y pacientes que tienen VHB con evidencia de resistencia a lamivudina (mutaciones rtL180M, rtA181T y/o rtM204I/V) no deben ser tratados con Adefovir dipivoxil en monoterapia para reducir el riesgo de resistencia a adefovir. Adefovir puede usarse en combinación con lamivudina en pacientes refractarios a lamivudina y pacientes que tienen VHB con mutaciones rtL180M y/o rtM204I/V. Sin embargo, debe considerarse un régimen alternativo de tratamiento para pacientes que tienen VHB que contiene la mutación rtA181T, debido al riesgo de susceptibilidad reducida a adefovir.

Para reducir el riesgo de resistencia en pacientes que reciben Adefovir dipivoxil en monoterapia, debe considerarse una modificación del tratamiento si el DNA del VHB en suero permanece por encima de 1.000 copias/mL al cabo de 1 año o más de tratamiento.

### **Población pediátrica:**

No se recomienda utilizar Adefovir dipivoxil en niños menores de 18 años debido a las limitaciones de los datos disponibles sobre seguridad y eficacia

## **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

El tratamiento debe iniciarlo un médico experto en el manejo de la hepatitis B crónica. Se desconoce la duración óptima del tratamiento.

Se debe administrar una vez al día con o sin alimentos.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Diarrea, vómito, dolor abdominal, dispepsia, náusea, flatulencia.

Frecuencia no conocida: Pancreatitis.







### **Trastornos renales y urinarios**

Muy frecuentes: Aumento de la creatinina.

Frecuentes: Insuficiencia renal, función renal anormal, hipofosfatemia.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuencia no conocida: Osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) y miopatía, ambas asociadas con tubulopatía renal proximal.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Exantema, prurito.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: Astenia.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

El potencial de interacciones mediadas por el citocromo CYP450 entre adefovir y otros medicamentos es bajo, de acuerdo con los resultados de los experimentos in vitro, en los que el adefovir no modificó ninguna de las isoenzimas habituales del citocromo CYP, que se sabe que intervienen en el metabolismo humano de los medicamentos, y considerando la vía de excreción conocida del adefovir.

Un ensayo clínico en pacientes con trasplante hepático ha mostrado que no ocurren interacciones farmacocinéticas cuando se administra Adefovir dipivoxil 10 mg una vez al día concomitantemente con tacrolimus, un inmunosupresor que es metabolizado predominantemente a través del sistema CYP450. Una interacción farmacocinética entre adefovir y el inmunosupresor ciclosporina, también se considera poco probable ya que ciclosporina comparte la misma vía metabólica que tacrolimus. Sin embargo, dado que tacrolimus y ciclosporina pueden afectar la función renal, se recomienda una estrecha monitorización cuando alguno de estos agentes se coadministra con Adefovir dipivoxil.

La administración concomitante de 10 mg de Adefovir dipivoxil y 100 mg de lamivudina no modificó el perfil farmacocinético de ninguno de estos medicamentos.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Adefovir se excreta por vía renal, a través de una combinación de filtración glomerular y de secreción tubular activa. La administración concomitante de 10 mg de Adefovir dipivoxil con otros medicamentos que son eliminados por secreción tubular o que alteran la función tubular puede incrementar las concentraciones séricas de adefovir o del medicamento coadministrado.

Debido a la elevada variabilidad farmacocinética del interferón pegilado, no se pueden sacar conclusiones definitivas con relación al efecto de la coadministración de adefovir e interferón pegilado en el perfil farmacocinético de ninguno de estos medicamentos. Aunque es poco probable una interacción farmacocinética ya que los dos productos se eliminan por vías diferentes, se recomienda precaución si ambos se coadministran.

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

La administración de este producto no reduce el riesgo de transmisión del virus de la Hepatitis B.

En pacientes con Insuficiencia renal, las dosis deberán ser modificadas de acuerdo con la depuración de creatinina y fosfato sérico cada cuatro semanas durante el primer año y cada tres meses a partir de entonces.

Durante el tratamiento deberán realizarse periódicamente pruebas hepáticas y renales.

Se debe controlar periódicamente, desde el punto vista clínico y de laboratorio, el funcionalismo hepático recurrente posterior a la discontinuación del tratamiento.

Debe administrarse con precaución en los pacientes con deficiencia congénita de Carnitina.

Los pacientes deberían ser monitorizados cada 6 meses para vigilar los marcadores bioquímicos, virológicos y serológicos de la hepatitis B.

No se conoce la relación entre la respuesta al tratamiento y algunas complicaciones a largo plazo, como el carcinoma hepatocelular o la cirrosis descompensada. En los pacientes con enfermedad hepática descompensada, adefovir se debe usar siempre en combinación con un segundo agente, sin resistencia cruzada a adefovir, para reducir el riesgo de resistencia y para lograr una rápida supresión viral.

#### 8.2. Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de Adefovir dipivoxil en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales que recibieron adefovir por vía intravenosa han mostrado toxicidad para la reproducción. Los estudios con animales tratados por vía oral no revelaron efectos teratógenos ni fetotóxicos.





No se recomienda utilizar Adefovir dipivoxil durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. El Adefovir dipivoxil sólo debería administrarse durante el embarazo si los posibles efectos beneficiosos justifican el riesgo potencial para el feto.

No se conocen datos sobre el efecto del Adefovir dipivoxil en la transmisión del VHB de la madre al hijo. Así pues, deben seguirse los procedimientos habitualmente recomendados para la vacunación de los niños, para prevenir el contagio neonatal del VHB.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia, a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.

### 8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Pacientes menores de 18 años y ancianos.

Pacientes que estén recibiendo tratamiento con Tenofovir.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

La administración de 500 mg de Adefovir dipivoxil al día durante 2 semanas y de 250 mg al día durante 12 semanas se ha asociado con los trastornos gastrointestinales descritos con anterioridad, y anorexia.

### 10.2. Tratamiento

En caso de una sobredosis, se debe monitorizar al paciente por si presenta evidencias de toxicidad y aplicar, según el caso, el tratamiento habitual de soporte. Adefovir puede ser eliminado por hemodiálisis; la mediana del aclaramiento de adefovir durante la hemodiálisis alcanza 104 mL/min. No se ha estudiado la eliminación del adefovir a través de diálisis peritoneal.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del Facultativo.







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### ADVERTENCIAS

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia, a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

### CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

### VENTA CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

