



El adefovir dipivoxil es un profármaco de adefovir de administración oral, 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 desoxiadenosina) y, después de incorporarse al ADN vírico, produce la interrupción de la cadena de ADN. El adefovir es activo frente a los hepadnavirus *in vitro*, incluyendo todas las variantes habituales del virus de la hepatitis B (VHB) resistente a la lamivudina.

## **USO CLÍNICO**

Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con:

- Enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) elevados persistentemente y evidencia histológica de inflamación hepática activa y fibrosis.
- Enfermedad hepática descompensada.

**Para todos estos usos:**

Niños <18 años: su uso no está aprobado en Europa para menores de 18 años y solamente debe ser considerado en casos altamente seleccionados (**E: off label**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

- Niños de 2-7 años: 0,3 mg/kg/dosis, una vez al día (dosis máxima: 10 mg).
- Niños de 7-12 años: 0,25 mg/kg/dosis, una vez al día (dosis máxima: 10 mg).
- Niños  $\geq 12$  años: 10 mg, una vez al día.
- Vía oral. Administrar con o sin alimentos. No se deben administrar dosis superiores. Se desconoce la duración óptima del tratamiento.

En adultos, la interrupción del tratamiento puede considerarse del siguiente modo:

- En pacientes HBeAg positivo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos durante 6-12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida de HBeAg y el ADN del VHB, con detección de anti-HBe) o hasta la seroconversión de HBs o si se produce una pérdida de eficacia. Los niveles de ALT y ADN del VHB en suero deben medirse regularmente tras la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior.
- En pacientes HBeAg negativo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.
- No se recomienda suspender el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática descompensada o cirrosis

**Insuficiencia renal (en adultos):**

- Ajustar el intervalo de dosis en pacientes con un aclaramiento (CL) de creatinina <50 ml/min o en diálisis.
- CL de creatinina entre 30-49 ml/min: 10 mg/48 h.
- CL de creatinina <30 ml/min y diálisis: no se recomienda usar adefovir dipivoxil en estos pacientes y solo debe considerarse si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.
- En aquellos pacientes con CL 10-29 ml: 10 mg/72 h. En hemodiálisis (HD): 10 mg cada 7 días tras la sesión.

En pacientes con insuficiencia hepática no hay necesidad de modificar la dosis.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes incluidos en el comprimido.

## **PRECAUCIONES**

- Vigilar posibles exacerbaciones de la hepatitis B tras la interrupción del tratamiento. Realizar monitorización clínica y función hepática (ALT) al menos un año después del fin del tratamiento.
- Nefrotoxicidad: el riesgo general de insuficiencia renal es bajo para los pacientes con una función renal adecuada, pero esta precaución tiene especial importancia para los pacientes con riesgo de insuficiencia renal, los que tengan insuficiencia renal y los tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden afectar a la función renal. Vigilar función renal (creatinina sérica y CL) cada 3 meses si la función normal o más frecuente está alterada.
- Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis: se han notificado casos de acidosis láctica (sin hipoxemia), en ocasiones mortal, asociados normalmente con hepatomegalia severa y esteatosis hepática, tras la administración de análogos de los nucleósidos. Como el adefovir está relacionado estructuralmente con análogos de nucleósidos, no puede excluirse este riesgo. Debería interrumpirse el tratamiento si se observa una elevación rápida de las aminotransferasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de origen desconocido. Los síntomas digestivos benignos, como náuseas, vómitos y dolor abdominal, pueden indicar la aparición de acidosis láctica. Los casos graves, a veces con desenlace mortal, se asociaron con pancreatitis, fallo hepático/esteatosis hepática, fallo renal y valores más elevados de lactato sérico.
- Coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): existen datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de uso de adefovir en pacientes con hepatitis B crónica, coinfectados por el VIH. En la medida de lo posible, el tratamiento con adefovir dipivoxil de la hepatitis B de un paciente coinfectado por el VIH debería reservarse para los pacientes cuyo ARN del VIH esté controlado.
- La resistencia al adefovir dipivoxil puede causar un rebrote en la carga viral, lo cual puede ocasionar una exacerbación de la hepatitis B y, en el marco de una función hepática disminuida, llevar a una descompensación hepática y un posible resultado de muerte. La respuesta virológica debe ser monitorizada estrechamente en pacientes tratados con adefovir dipivoxil, con mediciones cada 3 meses del ADN del VHB. Si ocurre un rebrote virológico, deben realizarse test de resistencias. En caso de que aparezca resistencia, debe modificarse el tratamiento.
- Contiene lactosa monohidrato. Por tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa,

insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

A continuación se describen solo los muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $> 1/100 - < 1/10$ ) y/o de relevancia clínica detectados en ensayos clínicos y poscomercialización. Para el resto, consultar la ficha técnica.

- Alteraciones del sistema nervioso central: cefalea.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia y flatulencia.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: exantema y prurito.
- Trastornos renales: aumento de la creatinina, insuficiencia renal e hipofosfatemia.
- Trastornos generales: astenia.

### **Niños:**

De acuerdo con los datos de un ensayo clínico de 48 semanas controlado con placebo, realizado en 173 niños de 2- 18 años (56 fueron  $> 12$  años) con hepatitis B crónica y enfermedad compensada, el perfil de seguridad fue similar al observado en adultos. Así, los efectos adversos más frecuentes relacionados con el adefovir fueron: dolor abdominal, náuseas, diarrea, hiporexia, aumento de la ALT y la creatina fosfoquinasa (CPK) (2%), fatiga y anorexia (4%).

### **Sobredosis:**

Se han comunicado casos de sobredosificación con manifestaciones clínicas relacionadas con el patrón de reacciones adversas del fármaco. El adefovir puede ser eliminado por HD; la mediana del CL del adefovir durante la HD alcanza los 104 ml/min. No se ha estudiado la eliminación del adefovir a través de diálisis peritoneal.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

No administrar de forma concomitante con tenofovir.

El adefovir se excreta por vía renal, a través de una combinación de filtración glomerular y 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.

El tacrolimus y la ciclosporina pueden afectar a la función renal, por lo que se recomienda una estrecha monitorización cuando alguno de estos agentes se coadministra con el adefovir dipivoxil.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, lactosa monohidratada, talco y estearato magnésico.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea 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**

- Adefovir: Clinical Review (BPCA) and Highlights of Prescribing Information. En: Food and Drug Administration [en línea]. Disponible en: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Royal College of Paediatrics and Child Health and Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. *BNF for Children 2010-11*. Basingstoke, UK: BMJ Group, Pharmaceutical Press and RCPCH; 2011.
- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid, España [en línea]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/03251001/FT\\_03251001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/03251001/FT_03251001.html)
- Micromedex Healthcare® Series Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex DRUGDEX® System; 1974-2020 [en línea]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- Pediatric drug information. En: UpToDate. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2020 [en línea]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook*. 18.ª ed. American Pharmacists Association (ed.). Hudson: Lexi Comp; 2010.
- Villa LF (ed.). *Medimecum, guía de terapia farmacológica*. 16.ª ed. España: Adis; 2011.

**Fecha de actualización:** diciembre 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).**