

Tenofovir: farmacología e interacciones

José Ramón Azanza, Emilio García Quetglas, Belén Sádaba y Almudena Gómez-Giu

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Tenofovir es un análogo de los nucleótidos y, por ello, presenta un mecanismo de acción diferente al de los análogos a los nucleósidos. Se administra por vía oral en forma de éster disoproxil, que es desesterificado para alcanzar una biodisponibilidad, que supera el 20%, y que aumenta ligeramente si el fármaco se ingiere con grasas. Presenta una distribución tisular amplia, facilitada por el pequeño tamaño de la molécula y su escasa fijación a proteínas, y se elimina en su práctica totalidad en forma activa por la orina, a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. Esta circunstancia obliga a realizar un ajuste de la dosis cuando hay insuficiencia renal. De forma característica, presenta una semivida intracelular que supera en más de 10 veces a la plasmática. Su perfil farmacocinético le configura como un fármaco con poco potencial de producir o de presentar interacciones con otros fármacos. Así, dentro de los antirretrovirales se ha descrito un aumento de la biodisponibilidad de didanosina que conlleva la recomendación de utilizarlo en dosis inferior a la habitual, mientras que puede utilizarse sin ajustes con otros inhibidores análogos y no análogos. Tampoco parece alterar la farmacocinética de los fármacos inhibidores de la proteasa, aunque éstos pueden producir un aumento ligero de la biodisponibilidad de tenofovir que parece tener escasa trascendencia clínica. Se ha señalado la ausencia de interacciones con otros fármacos no antirretrovirales.

Palabras clave: Tenofovir. Farmacología. Interacciones.

Tenofovir: pharmacology and interactions

Tenofovir is a nucleotide analogue and consequently its mechanism of action differs from that of nucleoside analogues. This drug is administered orally in the form of disoproxil ester, which is deesterified to achieve a bioavailability of more than 20%. This bioavailability slightly increases if tenofovir is taken with a fat-rich meal. This drug has broad tissue distribution, aided by its small molecular size and very low protein binding, and is eliminated as unchanged drug in the urine through

glomerular filtration and active tubular secretion. Because of this latter characteristic, dosage adjustments are required in patients with renal insufficiency. The intracellular half-life of tenofovir is more than 10 times greater than the plasma half-life. Because of the pharmacokinetic profile of tenofovir, interactions with other drugs are scarce. Within the class of antiretroviral agents, an increase in the bioavailability of didanosine has been described, leading to the recommendation that the dose of didanosine be reduced when used in combination with tenofovir. Tenofovir can be used without adjustments with other nucleoside and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. Equally, tenofovir seems to have no effect on the pharmacokinetics of protease inhibitors although these latter agents may produce a slight increase in the bioavailability of tenofovir, which seems to be of little clinical relevance. The absence of interactions with other non-antiretroviral agents has been reported.

Key words: Tenofovir. Pharmacology. Drug interactions.

Introducción

En los últimos años, el tratamiento antirretroviral ha presentado notables avances que han permitido ampliar, de forma paulatina, el número de opciones eficaces, cada vez mejor toleradas y más cómodas para los pacientes. En estos meses se cumple el sexto aniversario de la comercialización de uno de los fármacos más importantes, tenofovir; de ahí su papel protagonista en esta monografía a la que pertenece el presente capítulo, en el que se describirán las características farmacocinéticas y las interacciones de este antirretroviral.

Estructura química y mecanismo de acción

Tenofovir, que presenta una estructura química parecida a la de la adenosina 5 monofosfato, es captado por las células y es fosforilado mediante la acción de cinasas: primero adenilato cinasa y luego nucleósido difosfatocinasa, transformándose rápidamente en su forma activa, un nucleósido difosfato¹.

Tenofovir es, por tanto, un análogo de los nucleótidos y, por ello, a diferencia de los fármacos que presentan analogía con los nucleósidos, no requiere la reacción de fosforilación inicial que, debe recordarse, a menudo es el factor limitante de la actividad de estos fármacos. Considerando este mecanismo de acción, debe destacarse que tenofovir puede ser activado a tenofovir difosfato, tanto en células en reposo como en células en actividad¹.

Correspondencia: Dr. J.R. Azanza.
Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra.
Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. España.
Correo electrónico: jrazanza@unav.es

Tenofovir difosfato compite con el sustrato natural: deoxiadenosina 5 trifosfato, para incorporarse al ADN durante el proceso de transcripción del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Una vez que se incorpora al ADN en formación, se produce una inhibición de la acción de la transcriptasa reversa, con lo que se previene la elongación de la cadena de ADN, produciendo la inhibición de la replicación viral¹.

Farmacocinética

Tenofovir disoxipropil-fumarato (TDF), administrado por vía oral, presenta hidrólisis a través de esterasas, produciendo tenofovir^{2,3}. Dosis únicas de 75, 150, 300 y 600 mg administradas en ayunas generan valores medios de concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de 68,6, 111, 240 y 618 ng/ml, respectivamente), con un tiempo de concentración máxima ($t_{\text{máx}}$) que se sitúa entre 0,8 y 2,5 h, lo que indica una velocidad de absorción rápida⁴. Tal y como puede deducirse de esta información, hay proporcionalidad entre la dosis y el valor de la $C_{\text{máx}}$ y también del área bajo la curva (AUC), que se mantiene cuando tenofovir se administra en dosis múltiples, al menos en un rango de entre 75 y 600 mg.

Se ha estimado que la biodisponibilidad de tenofovir tras la administración de 300 mg de TDF en ayunas por vía oral se sitúa en el 25%. Esta cifra se incrementa hasta el 39% cuando el fármaco se administra junto con una comida rica en grasa. Además, la administración en estas condiciones genera cierto retraso en la absorción. Contrariamente a esta situación, la administración con alimentos ligeros, con un contenido bajo en grasas, no produce alteraciones de la farmacocinética⁵.

La glucoproteína P no interviene en la absorción de tenofovir⁶, aunque recientemente se ha señalado que esta proteína estaría implicada en la génesis de interacciones entre tenofovir dipivoxil y los inhibidores de la proteasa (IP)⁷.

La distribución del fármaco es amplia, como indica su volumen de distribución de 0,8 l/kg^{8,9} facilitado por la reducida fijación a proteínas plasmáticas (< 10%) y el reducido tamaño de la molécula. Se ha descrito que tenofovir alcanza y mantiene concentraciones muy superiores a las plasmáticas en líquido seminal¹⁰ y que puede acumularse en los plexos coroideos, en un modelo animal¹¹.

Este antirretroviral no presenta metabolismo¹² y en su forma activa se elimina en su totalidad a través de la orina. Tenofovir presenta un aclaramiento renal que supera el aclaramiento de creatinina (210 ml/min), lo que obliga a pensar que pesante secreción tubular activa, mecanismo que se ha caracterizado con precisión¹³. La semivida de eliminación es prolongada, 12-14 h, y se han descrito valores de 17 h, dependiendo de los tiempos de muestreo utilizados para su cálculo^{4,8,14}.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Se ha descrito, utilizando modelos de farmacocinética poblacional, la ausencia de correlación entre las características de los pacientes tratados y el comportamiento farmacocinético de tenofovir^{15,16}.

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal

Puesto que tenofovir se elimina en su totalidad a través de la orina en forma activa, es evidente que la presencia

de insuficiencia renal modificará su comportamiento farmacocinético. Concretamente, es esperable que se produzca una reducción del aclaramiento y una prolongación de la semivida de eliminación, que implicará la necesidad de ajuste de la posología⁹.

Se han realizado algunos estudios con el objetivo de cuantificar con exactitud, el impacto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de tenofovir. De este modo se ha descrito un aumento del AUC que se relaciona directamente con el grado de insuficiencia renal, hasta el punto que la cifra media se eleva desde 2.185 mg × h/l hasta 15.985 (más de 7 veces superior) cuando el aclaramiento de creatinina medio es de 18,6 ml/min (tabla 1)^{5,17}.

Tenofovir presenta un tamaño reducido de molécula y escasa fijación a proteínas, con un volumen de distribución que no es extraordinariamente elevado, por ello se trata de un fármaco que potencialmente se puede eliminar por técnicas de hemodiálisis. Se ha descrito que una sesión de diálisis puede eliminar el 54% de fármaco, con un aclaramiento dialítico de 134 ml/min^{15,17,18}. Se ha comunicado un único caso en un paciente tratado con 300 mg de tenofovir, que recibía hemodiálisis de 4 h de duración y en el que se comprobó que la semivida del fármaco pasaba de 27,9 h antes de la diálisis a 1,9 h durante la técnica de depuración, aunque con un rebote de las concentraciones al finalizar la sesión, del que no pudo cuantificarse su duración. Los autores concluyen que en el caso de insuficiencia renal terminal puede ser suficiente la administración de 1 dosis semanal¹⁹.

Basándose en los resultados disponibles puede recomendarse la administración de la dosis convencional en pacientes con insuficiencia renal ligera/moderada, incluyendo en estas categorías a los pacientes que presentan un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min. A partir de este valor debe procederse al ajuste de la dosis; así, cuando el ClCr se sitúa entre 30 y 50 ml/min, tenofovir debe administrarse cada 48 h, y si el aclaramiento de creatinina se sitúa entre 10 y 29 ml/min debe administrarse 2 veces por semana. En pacientes que precisan hemodiálisis puede administrarse una dosis cada 7 días, o incluso se puede administrar una dosis cuando se han completado, en conjunto, 12 h de diálisis.

Insuficiencia hepática

Se han descrito algunos cambios menores del comportamiento de tenofovir. Concretamente se ha observado elevación de la $C_{\text{máx}}$, desde valores de 224 ng/ml en sujetos con función hepática normal hasta 298 ng/ml en pacientes con disfunción hepática grave. El AUC se eleva desde 1.830 ng × h/ml hasta 2.470 ng × h/ml, sin modificación de la $t_{\text{máx}}$, ni de la semivida de eliminación. Estos cambios se

TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos en insuficiencia renal¹⁷

	Aclaramiento de creatinina (ml/min)			
	> 80	50-79	30-49	10-29
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	346	325	403	528
AUC (ng × h/ml)	2.060	2.910	5.400	17.500
$T_{1/2}$ (h)	18,3	18,2	21,1	25,2
Clr (ml/min)	246	167	92,3	32

presentan en el contexto de una gran variabilidad intersujetos^{17,18}.

La administración de tenofovir a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa puede realizarse sin consideraciones especiales con referencia a la dosis que hay que utilizar, ya que las alteraciones farmacocinéticas descritas carecen de significación clínica.

Niños y adolescentes

Se ha realizado un estudio farmacocinético en niños con edades comprendidas entre los 4 y los 18 años²⁰, a los que se administró una dosis de 175 mg/m² y en el que se pudo apreciar valores de $t_{\text{máx}}$ de 1,3 h, de $C_{\text{máx}}$ y de AUC de 266 ng/ml y 2.150 ng × h/l, respectivamente. Hubo cierta tendencia a la acumulación del fármaco, que se concretó en la presencia de una AUC ligera, pero significativamente más elevada, en la cuarta semana (2.150 frente a 2.920 ng × h/l). El aclaramiento renal fue de 143 ml/min/m² cuando el fármaco se administró en dosis única y de 132 ml/min/m² cuando se administró en dosis múltiples, valores que resultan ligeramente más elevados que los presentes en adultos. Aunque los resultados farmacocinéticos parecen señalar que tenofovir, en los niños, presenta un comportamiento farmacocinético parecido al de los adultos, la ausencia de experiencia clínica impide que este fármaco esté aprobado para su uso en niños y en adolescentes con edad inferior a los 18 años.

Ancianos

Los estudios con tenofovir, tal y como cabe esperar considerando el tipo de enfermedad en el que se utiliza, no han incluido un número suficiente de pacientes con edad mayor de 65 años como para poder determinar si en estos sujetos pueden aparecer alteraciones de la farmacocinética. No obstante, la presencia frecuente de insuficiencia renal en este grupo de pacientes puede generar un aclaramiento ligeramente menor y el correspondiente aumento de la semivida de eliminación, características que pueden hacer necesario realizar un ajuste de la posología¹⁶.

Embarazo

Aunque no hay datos farmacocinéticos que describan el comportamiento de tenofovir durante el embarazo, si se consideran las peculiaridades de este fármaco no son esperables modificaciones de relevancia clínica. En cualquier caso debe recordarse que algunos estudios realizados en animales y ex vivo sugieren que este fármaco es capaz de atravesar la barrera placentaria²¹.

Relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas

Las relaciones entre la farmacocinética y la farmacodinamia de tenofovir se han evaluado tras la administración del fármaco por las vías intravenosa (i.v.) y oral (v.o.). Con dosis únicas comprendidas entre 1 y 3 mg/kg, administradas por vía i.v., se objetivó una reducción de la carga viral dependiente de la dosis. La supresión de la carga viral persistió alrededor de 1 semana después de la discontinuación del fármaco, lo que obliga a considerar la presencia de una semivida intracelular o farmacodinámica de tenofovir muy elevada⁸. La administración por v.o. de dosis comprendidas entre 75 y 600 mg una vez al día, a

pacientes que presentaban infección por VIH⁴, permitió objetivar una reducción de la carga viral, estadísticamente significativa, con respecto al placebo de 0,33, 0,44, 0,85 y 0,80 (\log_{10} copias/ml). No se objetivó un aumento significativo con la dosis mayor, 600 mg, con respecto a la dosis inmediatamente inferior, 300 mg. Utilizando un modelo de regresión logística se pudo determinar que la dosis que representa el 50% del máximo efecto es de 115 mg⁴. Se ha estimado que tenofovir difosfato está presente dentro de células mononucleares de la sangre más de 120 h postdosis, por lo que la semivida intracelular puede oscilar entre 60 y más de 175 h, con una media de 150 h^{22,23}. De hecho, en un estudio en el que se midieron las concentraciones intracelulares de tenofovir difosfato se constató una semivida intracelular de unas 180 h (7,5 días)²⁴.

Interacciones

Tenofovir no se elimina a través del metabolismo, lo que excluye, en principio, la posibilidad de que este fármaco sea sustrato o pueda ser capaz de producir alteraciones de la actividad de las isoenzimas del CYP450¹². En cambio, la eliminación a través de secreción tubular activa plantea un riesgo potencial, al resultar posible la competición con otros fármacos, y éste es el origen de posibles interacciones⁵.

Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos

La administración de didanosina y tenofovir a voluntarios sanos no produce alteraciones de la farmacocinética de tenofovir, mientras que la $C_{\text{máx}}$ de didanosina aumenta un 48-64% y se ha estimado que el uso de 300 mg de tenofovir con 250 mg de didanosina, generan un biodisponibilidad similar a 400 mg de este último^{25,26}. Se ha descartado una posible interacción farmacocinética intracelular puesto que las concentraciones de los metabolitos activos no varían con la combinación²⁴.

Es posible que el origen de esta interacción se encuentre en la inhibición de la purina nucleósido fosforilasa por parte de tenofovir. Esta enzima es responsable del metabolismo de didanosina, su inhibición produciría un aumento de la concentración intracelular de didanosina de aproximadamente el doble de la situación convencional, es decir, sin asociar con tenofovir. Por consiguiente, puede haber una reducción del metabolismo presistémico de didanosina. En la actualidad, en la administración de tenofovir junto con didanosina en pacientes de más de 60 kg de peso, administrado con o sin alimentos, parece recomendable utilizar una dosis de 250 mg en lugar de los 400 mg una vez al día convencionales.

La combinación de tenofovir con emtricitabina no produce alteraciones estadísticamente significativas, en ninguno de los parámetros farmacocinéticos de ninguno de los dos fármacos, tanto en estudios realizados con dosis única como en dosis múltiples. Además, la disponibilidad de formas combinadas de tenofovir y emtricitabina ha permitido demostrar la bioequivalencia farmacocinética con la administración de los mismos fármacos en formas no combinadas²⁷.

Al igual que en el caso anterior, no se han objetivado diferencias con significación clínica, aunque la $C_{\text{máx}}$ de lami-

vudina fue ligeramente más baja, probablemente por el retraso en la consecución de la $t_{\text{máx}}$. Hay evidencias de ausencia de problemas en la eficacia o en la tolerabilidad en la combinación de ambos fármacos en el tratamiento de pacientes con virus B²⁸.

La coadministración de tenofovir con estavudina en comprimidos de liberación sostenida no generó modificaciones de la farmacocinética de ninguno de los dos fármacos.

La coadministración de tenofovir y abacavir generó un ligero aumento de la $C_{\text{máx}}$ (12%) de abacavir, diferencia que carece de significación estadística y clínica, por lo que no se recomiendan ajustes de las dosis cuando se administran ambos fármacos de forma combinada. No obstante, la comunicación de resultados en los que hay una elevada incidencia de fallos virológicos en pacientes tratados con tenofovir, lamivudina y abacavir²⁹ y, que parece no producirse cuando la combinación se utiliza en pacientes *naïve*³⁰, exige la valoración de posibles interacciones no farmacocinéticas.

Interacciones con inhibidores de la transcriptasa no análogos

Aunque inicialmente no se ha demostrado la presencia de alteraciones en la farmacocinética de tenofovir al administrarlo conjuntamente con efavirenz en voluntarios sanos³¹, se han comunicado casos aislados en los que se presentó neurotoxicidad cuando se introdujo tenofovir en pacientes que recibían tratamiento con efavirenz³². En un estudio posterior, en el que se evaluó el comportamiento farmacocinético de estos fármacos utilizados en combinación, se observó, nuevamente, la ausencia de diferencias entre el valor del AUC de efavirenz utilizado con o sin tenofovir. No obstante, cuando se estudió el AUC de los dos fármacos en un subgrupo de 23 pacientes que presentaban menor actividad metabólica (polimorfismo lento), se comprobó que entre los tratados con tenofovir (5 pacientes) el valor medio del AUC (353 ng × h/ml) era significativamente mayor que entre los 18 pacientes que no recibieron tenofovir (AUC: 180,6 ng × h/ml)³³.

La existencia de una formulación que combina a dosis fijas efavirenz, emtricitabina y tenofovir permite asegurar desde los resultados farmacocinéticos, la bioequivalencia y, por ello, la ausencia de diferencias entre los parámetros farmacocinéticos de los fármacos administrados sin combinar y la combinación de los tres fármacos³⁴.

Interacciones con inhibidores de la proteasa

En general, se ha observado un ligero aumento del AUC de tenofovir cuando se administra conjuntamente con IP. Estos hallazgos se han relacionado con la modificación de la actividad de la glucoproteína-P inducida por los IP⁷.

La administración de lopinavir/ritonavir con tenofovir generó un aumento de la AUC, $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ (concentración previa a una dosis) del 32, 155 y 51%, respectivamente, mientras que los parámetros farmacocinéticos de los IP no se modificaron. Se ha señalado que la causa puede encontrarse en un aumento de la absorción de tenofovir³⁵, aunque recientemente se ha descrito que hay una reducción ligera (17,5%) del aclaramiento renal de tenofovir³⁶. En cualquier caso, la amplia experiencia clínica disponible permite asegurar la excelente tolerabilidad de tenofovir al utilizarlo asociado a lopinavir/ritonavir.

Se ha descrito una reducción del AUC (25%) y de la $C_{\text{mín}}$ (40%) de atazanavir al asociarlo con tenofovir, y un au-

mento del AUC de tenofovir (24%). Por ello se recomienda la administración atazanavir (300 mg) potenciado con ritonavir (100 mg) cuando se utilice combinado con tenofovir. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio realizado en jóvenes (entre 18 y 25 años) en los que no se han observado modificaciones en la farmacocinética de tenofovir al combinarse con atazanavir/ritonavir³⁷.

Un detallado estudio farmacocinético realizado con la combinación de atazanavir potenciado con ritonavir junto con tenofovir ha mostrado la ausencia de diferencias con significación estadística en los parámetros de atazanavir; $C_{\text{máx}}$: con tenofovir 3.022 frente a sin él, 2.810 ng/ml; AUC: 34.822 ng × h/ml frente a 32.101 ng × h/ml, y $C_{\text{mín}}$: 405 frente a 417 ng/ml³⁸.

No se han constatado modificaciones en la incidencia de nefrotoxicidad relacionables con el uso asociado de tenofovir con atazanavir/ritonavir³⁹.

Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos con la asociación de tenofovir e indinavir no mostraron modificaciones, ni de la $C_{\text{máx}}$ ni del AUC de ninguno de los dos fármacos. Mientras que la combinación de tenofovir con saquinavir 1.000 mg en cápsulas duras y/o ritonavir 100 mg/2 veces al día, durante 14 días, se acompaña de un aumento entre el 7 y el 15% de la $C_{\text{máx}}$ y de la $C_{\text{mín}}$ de tenofovir. Estos cambios tienen muy poca significación clínica.

Diferentes indicadores clínicos señalan que parece no haber mayor riesgo de efectos adversos relacionados con tenofovir en relación con esta interacción, por lo que en principio no se recomienda ajustar la dosis de este fármaco cuando se utiliza asociado a lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir, aunque puede ser conveniente vigilar de forma cuidadosa los efectos adversos de tenofovir.

Interacciones con otros medicamentos

Se ha evaluado, en voluntarios sanos, la coadministración de tenofovir con contraceptivos orales, concretamente lorestestimato y etinil-estradiol, sin objetivarse modificaciones de la farmacocinética, de las hormonas ni del análogo de los nucleótidos. La coadministración con rifampicina 600 mg/1 vez al día, a voluntarios sanos, tampoco se asoció a cambios en la farmacocinética en ninguno de los dos fármacos⁴⁰, al igual que en el caso de metadona, cuya farmacocinética no se vio modificada al asociar tenofovir⁴¹.

Tampoco la farmacocinética de rivabirina se vio alterada cuando se asoció tenofovir⁴², ni la de adefovir en dosis única, cuyos valores de AUC y $C_{\text{máx}}$ no presentaron modificaciones al asociar tenofovir⁴³. En cualquier caso, tenofovir comparte mecanismo de excreción tubular (transportador de aniones orgánicos I), lo que puede ser fuente potencial de interacciones por competición con otros fármacos: el citado adefovir y cidofovir.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, Bischofberger N, Fridland A. Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphomethoxypropyl) adenine (PMPA), bis (isopropoxymethylcarbonyl) PMPA. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:612-7.

2. Shaw JP, Sueoko CM, Oliyai R, Lee WA, Arimilli MN, Kim CU, et al. Metabolism and pharmacokinetics of novel oral prodrugs of 9-[(R)-2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) in dogs. *Pharm Res.* 1997;14:1824-9.
3. Van Gelder J, Deferme S, Naesens L, De Clercq E, Van den Mooter G, Kinet R, et al. Intestinal absorption enhancement of the ester prodrug tenofovir disoproxil fumarate through modulation of the biochemical barrier by defined ester mixtures. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:924-30.
4. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakley DF, Miller M, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 infected adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2733-9.
5. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:595-612.
6. Weiss J, Weis N, Ketabi-Kiyanvash N, Storch CH, Haefeli WE. Comparison of the induction of P-glycoprotein activity by nucleotide, nucleoside, and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Eur J Pharmacol.* 2008;579:104-9.
7. Tong L, Phan TK, Robinson KL, Babusis D, Strab R, Bhoopathy S, et al. Effects of human immunodeficiency virus protease inhibitors on the intestinal absorption of tenofovir disoproxil fumarate in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3498-504.
8. Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman PS, Hwang F, Cundy KC, Rooney JF, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of intravenous 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl] adenine, a novel anti-human immunodeficiency virus (HIV) therapy, in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:2380-4.
9. Jullien V, Tréluyer JM, Rey E, Jaffray P, Krivine A, Moachon L, et al. Population pharmacokinetics of tenofovir in human immunodeficiency virus-infected patients taking highly active antiretroviral therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3361-6.
10. Ghosn J, Chaix ML, Peytavin G, Rey E, Bresson JL, Goujard C, et al. Penetration of enfuvirtide, tenofovir, efavirenz, and protease inhibitors in the genital tract of HIV-1-infected men. *AIDS.* 2004;18:1958-61.
11. Anthonypillai C, Gibbs JE, Thomas SA. The distribution of the anti-HIV drug, tenofovir (PMPA), into the brain, CSF and choroid plexuses. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2006;3:1.
12. Nekvindová J, Masek V, Veinlichová A, Anzenbacherová E, Anzenbacher P, Zidek Z, et al. Inhibition of human liver microsomal cytochrome P450 activities by adefovir and tenofovir. *Xenobiotica.* 2006;36:1165-77.
13. Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3297-304.
14. Kearney BP, Gill SC, Flaherty JF, Wolf JJ, Hamilton M, Coakley DF. Effect of demographic variables on the pharmacokinetics of tenofovir DF in HIV-infected patients and healthy subjects [poster]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago. Dec 16-19, 2001.
15. Kearney BP, Liaw S, Yale K, et al. Pharmacokinetics following single dose administration of tenofovir DF in subjects with renal impairment [poster]. Sixth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow. November 17-21, 2002.
16. Gilead Sciences Inc. Tenofovir disoproxil fumarate (Viread®) tablets: prescribing information. Foster City, CA: Gilead Sciences Inc.; 2003.
17. Kearney BP, Yale K, Shah J, Zhong L, Flaherty JF. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:1115-24.
18. Kearney BP, Benhamou Y, Flaherty J, Sayre J, Yale K, Currie G, et al. Tenofovir pharmacokinetics in hepatic impairment and drug interaction potential with agents used to treat viral hepatitis [poster]. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco. Feb 8-11, 2004.
19. Izzedine H, Launay-Vacher V, Jullien V, Aymard G, Duvivier C, Deray G. Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1931-3.
20. Hazra R, Balis FM, Tullio AN, DeCarlo E, Worrell CJ, Steinberg SM, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:124-9.
21. Tuntland T, Odinecs A, Pereira CM, Nosbisch C, Unadkat JD. In vitro models to predict the in vivo mechanism, rate, and extent of placental transfer of dideoxynucleoside drugs against human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(1 Pt 1):198-206.
22. Hawkins T, Veikley W, St Claire R, Goyer B, Clark N, Kearney P. Intracellular pharmacokinetics of tenofovir-DP and carbovir-TP in patients receiving triple nucleoside regimens. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome. Apr 1-3, 2004.
23. Hawkins T, Veikley W, St Claire RL 3rd, Goyer B, Clark N, Kearney BP. Intracellular pharmacokinetics of tenofovir diphosphate, carbovir triphosphate, and lamivudine triphosphate in patients receiving triple-nucleoside regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39:406-11.
24. Pruvost A, Negredo E, Benech H, Theodore F, Puig J, Grau E, et al. Measurement of intracellular didanosine and tenofovir phosphorylated metabolites and possible interaction of the two drugs in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1907-14.
25. Pecora Fulco P, Kirian M. Effect of tenofovir on didanosine absorption in patients with HIV. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1325-8.
26. Kearney BP, Sayre JR, Flaherty JF, Chen SS, Kaul S, Cheng AK. Drug-drug and drug-food interactions between tenofovir disoproxil fumarate and didanosine. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1360-7.
27. Blum MR, Chittick GE, Begley JA, Zong J. Steady-state pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate administered alone and in combination in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:751-9.
28. Jain MK, Comanor L, White C, Kipnis P, Elkin C, Leung K, et al. Treatment of hepatitis B with lamivudine and tenofovir in HIV/HBV-coinfected patients: factors associated with response. *J Viral Hepat.* 2007;14:176-82.
29. Gallant JE, Rodríguez AE, Weinberg WG, Young B, Berger DS, Lim ML, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *J Infect Dis.* 2005;192:1921-30.
30. Rey D, Krebs M, Partisan M, Hess G, Cheneau C, Priester M, et al. Virologic response of zidovudine, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate combination in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:530-4.
31. Drost JA, Kearney BP, Hekster YA, Burger DM. Assessment of drug-drug interactions between tenofovir disoproxil fumarate and the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors nevirapine and efavirenz in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:37-43.
32. Allavena C, Le Moal G, Michau C, Chiffolleau A, Raffi F. Neuropsychiatric adverse events after switching from an antiretroviral regimen containing efavirenz without tenofovir to an efavirenz regimen containing tenofovir: a report of nine cases. *Antivir Ther.* 2006;11:263-5.
33. Rotger M, Colombo S, Furrer H, Décoster L, Buclin, Telenti A. Does tenofovir influence efavirenz pharmacokinetics? *Antivir Ther.* 2007;12:115-8.
34. Mathias AA, Hinkle J, Menning M, Hui J, Kaul S, Kearney BP. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single-Tablet Regimen Development Team. Bioequivalence of efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:167-73.
35. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:278-83.
36. Kiser JJ, Carten ML, Aquilante CL, Anderson PL, Wolfe P, King TM, et al. The effect of lopinavir/ritonavir on the renal clearance of tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:265-72.
37. Kiser JJ, Fletcher CV, Flynn PM, Cunningham CK, Wilson CM, Kapogianis BG, et al. Adolescent Trials Network for HIV/AIDS Interventions. Pharmacokinetics of antiretroviral regimens containing tenofovir disoproxil fumarate and atazanavir-ritonavir in adolescents and young adults with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:631-7.
38. Von Hentig N, Dauer B, Haberl A, Klauke S, Lutz T, Staszewski S, et al. Tenofovir comedication does not impair the steady-state pharmacokinetics of ritonavir-boosted atazanavir in HIV-1-infected adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:935-40.
39. Gérard L, Chazallon C, Taburet AM, Girard PM, Aboulker JP, Piketty C. Renal function in antiretroviral-experienced patients treated with tenofovir disoproxil fumarate associated with atazanavir/ritonavir. *Antivir Ther.* 2007;12:31-9.
40. Drost JA, Verweij-Van Wissen CP, Kearney BP, Buffels R, Vanhorssen PJ, Hekster YA, et al. Pharmacokinetic study of tenofovir disoproxil fumarate combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:680-4.
41. Smith PF, Kearney BP, Liaw S, Cloen D, Bullock JM, Haas CE, et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of total, R-, and S-methadone. *Pharmacotherapy.* 2004;24:970-7.
42. Ramanathan S, Cheng A, Mittan A, Ebrahimi R, Kearney BP. Absence of clinically relevant pharmacokinetic interaction between ribavirin and tenofovir in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:559-66.
43. Kearney BP, Ramanathan S, Cheng AK, Ebrahimi R, Shah J. Systemic and renal pharmacokinetics of adefovir and tenofovir upon coadministration. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:935-40.