



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-75042256-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-75042256-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HEPSERA / ADEFOVIR DIPIVOXIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / ADEFOVIR DIPIVOXIL 10 mg; aprobada por Certificado N° 51320.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada HEPSERA / ADEFOVIR DIPIVOXIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / ADEFOVIR DIPIVOXIL 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-09324670-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-09325098-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51320, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-75042256-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.08 19:15:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.08 19:16:15 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

HEPSERA ADEFOVIR DIPIVOXIL 10 mg Comprimidos

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de **HEPSERA** contiene:

Adefovir Dipivoxil 10 mg (equivalente a 5,45 mg de Adefovir); Almidón pregelatinizado 7,5 mg; Croscarmelosa sódica 9 mg; Lactosa monohidrato 113 mg; Talco 9,0 mg; Estearato de magnesio 1,5 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiviral de uso sistémico de acción directa. Nucléosidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa. (Código ATC: J05AF08).

INDICACIONES:

HEPSERA está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con:

- Enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) persistentemente elevados y evidencia histológica de inflamación hepática activa y fibrosis. El inicio del tratamiento con HEPSERA debe ser considerado únicamente cuando el uso de otra terapia antiviral alternativa con una barrera genética a la resistencia mayor no está disponible o es inapropiada (ver *Propiedades farmacodinámicas*).
- Enfermedad hepática descompensada en combinación con un segundo agente sin resistencia cruzada a HEPSERA.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de Acción

Adefovir dipivoxil es una prodroga de adefovir de administración oral, nucleótido fosfonato acíclico análogo del monofosfato de adenosina, que es transportado en forma activa al interior de las células de los mamíferos, donde se convierte en difosfato de adefovir por acción enzimática. El difosfato de adefovir inhibe las polimerasas virales al competir por la unión directa con el sustrato natural (trifosfato de deoxiadenosina) y, después de incorporarse al ADN viral, produce la interrupción de la cadena de ADN. El difosfato de adefovir inhibe de modo selectivo las ADN polimerasas del VHB a concentraciones 12, 700 y 10 veces menores que las necesarias para inhibir las ADN polimerasas humanas α , β y γ , respectivamente. La vida media 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.

Eficacia clínica y seguridad:

La demostración del beneficio del adefovir dipivoxil se basa en las respuestas histológica, virológica, bioquímica y serológica en adultos con:

- Hepatitis B crónica HBeAg-positivo y HBeAg-negativo con enfermedad hepática compensada.
- VHB resistente a lamivudina con enfermedad hepática compensada o descompensada, incluyendo pacientes pre y post-trasplante hepático, o coinfectados con VIH. En la mayoría

de estos estudios se añadió 10 mg de adefovir dipivoxil al tratamiento en curso con lamivudina en los pacientes que no respondían a esta terapia.

En estos estudios clínicos los pacientes tenían replicación viral activa (ADN del VHB ≥ 100.000 copias/ml) y elevados niveles de ALT ($\geq 1,2$ x Límite Superior Normal (LSN)).

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática compensada:

En dos estudios controlados con placebo (n total=522) en pacientes con hepatitis B crónica, HBeAg-positiva o HBeAg-negativa, con hepatopatía compensada, se observó una mejoría histológica a las 48 semanas, comparada con el estado basal de un número significativamente mayor de pacientes ($p < 0,001$) de los grupos tratados con 10 mg de adefovir dipivoxil (53% y 64% respectivamente) que de los tratados con placebo (25% y 33%). La mejoría se definió como un descenso del índice necroinflamatorio basal de Knodell de dos puntos o más, sin empeoramiento asociado del índice de fibrosis de Knodell. Se observó una mejoría histológica, independientemente de las características demográficas basales y de la hepatitis B, e incluso del tratamiento previo con interferón alfa. La mayor mejoría histológica estuvo asociada con niveles basales elevados de ALT (≥ 2 x LSN) y niveles (≥ 10) del Índice de Actividad Histológica de Knodell, y niveles bajos de ADN del VHB ($< 7,6 \log_{10}$ copias/ml). Los resultados enmascarados y ordenados de forma jerárquica de la actividad necroinflamatoria y de la fibrosis en el nivel basal y en la semana 48, demostraron que los pacientes tratados con 10 mg de adefovir dipivoxil habían mejorado los valores de necroinflamación y de fibrosis con respecto a los pacientes tratados con placebo.

La evaluación de los cambios en la fibrosis luego de 48 semanas de tratamiento usando los índices de Knodell, confirma que los pacientes tratados con 10 mg de adefovir dipivoxil experimentaron una mayor regresión y una menor progresión de la fibrosis que los tratados con placebo.

El tratamiento con 10 mg de adefovir dipivoxil se asoció, en los dos estudios ya mencionados, con reducciones significativas del ADN del VHB sérico (3,52 y 3,91 \log_{10} copias/ml, respectivamente, frente a 0,55 y 1,35 \log_{10} copias/ml), un mayor porcentaje de normalizaciones de ALT (48 y 72% frente a 16 y 29%) y un mayor porcentaje de valores de ADN del VHB sérico por debajo de los límites de cuantificación (< 400 copias/ml valoración PCR Monitor Roche Amplicor) (21 y 51% frente a 0%) en comparación con el placebo. En el estudio de los pacientes HBeAg-positivos se observó seroconversión de HBeAg (12%) y desaparición de HBeAg (24%) en un número significativamente mayor de pacientes tratados con 10 mg de adefovir dipivoxil, en comparación con el placebo (6% y 11% respectivamente), luego de 48 semanas de tratamiento.

En el estudio de HBeAg-positivo, el tratamiento superior a 48 semanas dio como resultado reducciones adicionales en los niveles de ADN del VHB en el suero, e incrementos en la proporción de pacientes con normalización de ALT, pérdida de HBeAg y seroconversión.

En el estudio de pacientes HBeAg-negativo, aquellos tratados con adefovir dipivoxil (0-48 semanas) se reaseñalaron de forma ciega para continuar con adefovir dipivoxil o recibir placebo durante 48 semanas más. En la semana 96, los pacientes que continuaron con adefovir dipivoxil 10 mg tuvieron una supresión sostenida del VHB sérico con un mantenimiento de la reducción observada en la semana 48. En más de dos tercios de los pacientes la supresión del ADN del VHB estuvo asociada con la normalización de los niveles de ALT. En la mayoría de los pacientes que suspendieron el tratamiento con adefovir dipivoxil, los niveles de ALT y de ADN del VHB volvieron a los niveles basales.

El tratamiento con adefovir dipivoxil dio como resultado una mejoría en la fibrosis hepática desde la situación basal hasta las 96 semanas de tratamiento cuando se analizó utilizando el índice de Ishak (cambio de la mediana: $\Delta = -1$). No se vieron diferencias entre los grupos en la mediana del índice de fibrosis, utilizando el índice de fibrosis de Knodell.

A los pacientes que completaron las primeras 96 semanas del estudio de HBeAg-negativo y recibieron tratamiento de adefovir dipivoxil durante las semanas 49 a 96, se les ofreció la

oportunidad de recibir tratamiento abierto con adefovir dipivoxil desde la semana 97 del estudio hasta la semana 240. Los niveles de ADN del VHB sérico permanecieron indetectables y los niveles de ALT se normalizaron en aproximadamente dos tercios de los pacientes que siguieron el tratamiento con adefovir dipivoxil hasta las 240 semanas. Se vieron mejorías clínica y estadísticamente significativas en la fibrosis, en los cambios en los índices Ishak desde el inicio del tratamiento con adefovir dipivoxil hasta el final del estudio (semana 240) (cambio de la mediana: $\Delta=-1$). Al final del estudio, 7 de 12 pacientes (58%) con fibrosis en puentes o cirrosis en el momento basal, tuvieron una mejoría en el índice de fibrosis de Ishak de ≥ 2 puntos. Cinco pacientes alcanzaron y mantuvieron la seroconversión de HBsAg (HBsAg-negativo/HBsAb-positivo).

Experiencia en pacientes pre y post-trasplantados con VHB resistente a lamivudina: En un estudio clínico realizado en 394 pacientes con hepatitis B crónica con VHB resistente a lamivudina (pre-trasplante hepático (n=186) y post-trasplante hepático (n=208)), el tratamiento con 10 mg de adefovir dipivoxil dio como resultado una reducción media del ADN del VHB sérico de 4,1 \log_{10} copias/ml y 4,2 \log_{10} copias/ml respectivamente, en la semana 48. En las cohortes pre-trasplante hepático y post-trasplante hepático, 77 de 109 pacientes (71%) y 64 de 159 pacientes (40%), respectivamente, alcanzaron niveles indetectables del ADN del VHB en la semana 48 (<1.000 copias/ml técnica PCR Monitor Roche Amplicor). El tratamiento con 10 mg de adefovir dipivoxil mostró una eficacia similar independientemente de los tipos de mutaciones de la ADN polimerasa del VHB resistentes a lamivudina en el momento basal. Se observaron mejorías o estabilización en el índice de Child-Pugh-Turcotte. En la semana 48 se observó la normalización de la ALT, albúmina, bilirrubina y el tiempo de protrombina en 51-85% de los pacientes.

En la cohorte pre-trasplante hepático, 25 de 33 pacientes (76%) alcanzaron niveles indetectables de ADN del VHB y el 84% de los pacientes tuvo una normalización de ALT en 96 semanas. En la cohorte post-trasplante hepático, 61 de 94 (65%) y 35 de 45 (78%) de los pacientes alcanzaron niveles indetectables de ADN del VHB a 96 y 144 semanas, respectivamente, y el 70% y 58% de los pacientes tuvo una normalización de ALT en estas visitas del estudio. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos en relación con la mejoría histológica.

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática compensada y VHB resistente a lamivudina: En un estudio doble ciego y comparativo en pacientes con hepatitis B crónica con VHB resistente a lamivudina (n=58), no se observó ninguna reducción media del ADN del VHB luego de 48 semanas de tratamiento con lamivudina, en comparación con el valor basal. El tratamiento con 10 mg de adefovir dipivoxil, solo o combinado con lamivudina, determinó a las 48 semanas, un descenso significativo y parecido de los valores medios del ADN del VHB sérico, con relación al valor basal (4,04 \log_{10} copias/ml y 3,59 \log_{10} copias/ml, respectivamente). No se ha establecido la significación clínica de estos cambios hallados en el ADN del VHB.

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática descompensada y VHB resistente a lamivudina: A 40 pacientes HBeAg-positivo o HBeAg-negativo con VHB resistente a lamivudina y enfermedad hepática descompensada que estaban recibiendo tratamiento con 100 mg de lamivudina, se les adicionó 10 mg de adefovir dipivoxil durante 52 semanas, resultando en una reducción media del ADN del VHB de 4,6 \log_{10} copias/ml. Después de un año de tratamiento se observó, además, una mejoría de la función hepática.

Experiencia en pacientes coinfectados con VIH y VHB resistente a lamivudina: En un estudio abierto realizado en 35 pacientes con hepatitis B crónica, VHB resistente a lamivudina y coinfección por el VIH, el tratamiento continuado con 10 mg de adefovir dipivoxil dio como resultado reducciones progresivas de los valores séricos de ALT y del ADN del VHB durante todo el curso del tratamiento hasta las 144 semanas.

En un segundo estudio abierto, de brazo único, se adicionaron 10 mg de adefovir dipivoxil e interferón pegilado alfa-2a la terapia en curso con lamivudina en 18 pacientes co-infectados con VIH/VHB con VHB resistente a lamivudina. Todos los pacientes eran HBeAg positivos y tenían una media de recuento de células CD4 de 441 células/mm³ (ningún paciente tenía un recuento CD4<200 células/mm³). Durante la terapia, los niveles séricos de ADN del VHB fueron significativamente menores comparados con el nivel basal hasta las 48 semanas de tratamiento.

IF-2019-75445755-APN-DGA#ANMAT

mientras que los niveles de ALT disminuyeron progresivamente desde la semana 12. Sin embargo, la respuesta del ADN del VHB no se mantuvo sin tratamiento, dado que todos los pacientes tuvieron un rebrote del DNA de VHB, luego de la suspensión de adefovir dipivoxil e interferón pegilado alfa-2a. Ningún paciente se volvió HBsAg o HBeAg negativo durante el estudio. Debido al diseño del estudio, en particular a la falta de rama de monoterapia con interferón pegilado alfa-2a y monoterapia con adefovir, y al pequeño tamaño de muestra, no es posible sacar conclusiones formales en relación al mejor tratamiento de pacientes co-infectados con VIH con VHB resistente a lamivudina.

Resistencia clínica en pacientes que reciben adefovir dipivoxil como monoterapia y en combinación con lamivudina: En varios estudios clínicos (pacientes HBeAg-positivo, HBeAg-negativo, pre y post-trasplante hepático con VHB resistente a lamivudina y pacientes con VHB resistente a lamivudina coinfectados con VIH), se llevaron a cabo análisis genotípicos de cepas del VHB de 379 de un total de 629 pacientes, tratados durante 48 semanas con adefovir dipivoxil. No se encontraron mutaciones de la polimerasa del ADN del VHB asociadas con resistencia a adefovir al efectuar el análisis genotípico de los pacientes, tanto en el momento basal como a las 48 semanas. Tras 96, 144, 192 y 240 semanas de tratamiento con adefovir dipivoxil, se vigiló la aparición de resistencias en 293, 221, 116 y 64 pacientes, respectivamente. Se identificaron dos nuevos lugares de mutación en el gen de la polimerasa del VHB (rtN236T y rtA181V), que confirieron resistencia clínica a adefovir dipivoxil. Las probabilidades acumulativas de desarrollar estas mutaciones de resistencia asociadas a adefovir en todos los pacientes tratados con adefovir dipivoxil fueron 0% a las 48 semanas y aproximadamente 2%, 7%, 14% y 25% tras 96, 144, 192 y 240 semanas, respectivamente.

Resistencia clínica en estudios de monoterapia en pacientes que no han sido tratados previamente con nucleósidos: En pacientes que reciben adefovir dipivoxil en monoterapia (estudio de HBeAg-negativo) la probabilidad acumulativa de desarrollo de mutaciones de resistencia asociadas a adefovir fue 0%, 3%, 11%, 18% y 29% a 48, 96, 144, 192 y 240 semanas respectivamente. Además, el desarrollo de resistencia a adefovir dipivoxil a largo plazo (4 a 5 años) fue significativamente menor en pacientes que tenían ADN del VHB sérico por debajo del límite de cuantificación (<1.000 copias/ml) en la semana 48, frente a pacientes con ADN del VHB sérico por encima de 1.000 copias/ml en la semana 48. En pacientes HBeAg-positivo, la incidencia de mutaciones de resistencia asociadas a adefovir fue de 3% (2/65), 17% (11/65) y 20% (13/65) tras una duración mediana de exposición de 135, 189 y 235 semanas respectivamente.

Resistencia clínica en estudios donde se añadió adefovir dipivoxil al tratamiento en curso con lamivudina en pacientes con resistencia a lamivudina: En un estudio abierto en pacientes pre y post-trasplante hepático con evidencia clínica de VHB resistente a lamivudina, no se observaron mutaciones de resistencia asociadas a adefovir en la semana 48. Con una exposición de hasta 3 años, ningún paciente que recibió ambos, adefovir dipivoxil y lamivudina, desarrolló resistencia a adefovir dipivoxil. Sin embargo, 4 pacientes que discontinuaron el tratamiento con lamivudina desarrollaron la mutación rtN236T mientras recibían adefovir dipivoxil en monoterapia y todos experimentaron un rebrote del VHB sérico.

Los datos disponibles actualmente tanto *in vitro* como en pacientes, sugieren que el VHB que expresa la mutación rtN236T asociada a la resistencia a adefovir, es susceptible a lamivudina. Los datos clínicos preliminares sugieren que la mutación de resistencia asociada a adefovir rtA181V puede conferir una susceptibilidad reducida a lamivudina, y la mutación rtA181T asociada a lamivudina puede conferir una susceptibilidad reducida a adefovir dipivoxil.

Población pediátrica:

Se evaluó la seguridad y eficacia de una dosis diaria de 0,25 mg/kg a 10 mg de adefovir dipivoxil en niños (edad de 2 a <18 años) en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 173 pacientes pediátricos (115 con adefovir dipivoxil, 58 con placebo) con hepatitis B crónica HBeAg positivo, ALT sérica $\geq 1,5$ sobre LSN y enfermedad hepática compensada. A la semana 48, en niños de 2 a 11 años de edad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que alcanzaron el punto final primario de ADN del VHB sérico de <1.000 copias/ml y niveles normales de ALT entre el brazo placebo y el de

IF-2019-75445755-APN-DGA#ANMAT

adefovir dipivoxil. En la población adolescente (N=83) (edad de 12 a <18 años), significativamente más pacientes tratados con adefovir dipivoxil alcanzaron el punto final primario y obtuvieron reducciones significativas en los niveles séricos de ADN del VHB (23%) comparado con pacientes tratados con placebo (0%). Sin embargo, la proporción de pacientes adolescentes que alcanzaron seroconversión de HBeAg a la semana 48 fueron similares (11%) entre la rama de placebo y la rama de adefovir dipivoxil 10 mg.

En general, el perfil de seguridad de adefovir dipivoxil en niños fue consistente con el perfil de seguridad conocido en adultos. Sin embargo, se observó una señal hacia una tasa mayor de disminución del apetito y/o consumo de alimentos en la rama de adefovir en comparación con la rama de placebo. A las semanas 48 y 96, los cambios medios del nivel basal en peso e IMC Z tendieron a descender en pacientes tratados con adefovir dipivoxil. A la semana 48, a todos los pacientes tratados con placebo que no exhibieron seroconversión de HBeAg o HBsAg, más todos los pacientes tratados con adefovir dipivoxil, se les ofreció la oportunidad de recibir adefovir dipivoxil desde la semana de estudio 49 a la 240, en forma abierta. Se reportó una tasa alta (30%) de exacerbaciones hepáticas en pacientes que discontinuaron el tratamiento con adefovir dipivoxil durante la fase abierta de 3 años del estudio. Además, en los pocos pacientes que permanecían en el estudio a la semana 240 (n=12) el IMC Z era menor que el habitual para esa edad y género. Muy pocos pacientes desarrollaron mutaciones asociadas hasta los 5 años; sin embargo, el número de pacientes que continuaron recibiendo medicación a la semana 96 fue limitado. Debido a sus limitaciones, los datos clínicos disponibles no permiten tener conclusiones definitivas en relación al riesgo-beneficio del tratamiento de adefovir en niños con hepatitis B crónica (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Propiedades farmacocinéticas:

Adefovir dipivoxil es una prodroga (éster dipivaloiloximetilico) del principio activo adefovir, un análogo de nucleótidos acíclico que es transportado activamente dentro de la célula donde se convierte en adefovir difosfato por acción enzimática.

Absorción:

La biodisponibilidad del adefovir por vía oral, a partir de 10 mg de adefovir dipivoxil es del 59%. Luego de la administración oral de una sola dosis de 10 mg de adefovir dipivoxil a pacientes con hepatitis B crónica, la media (intervalo) de la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) se obtuvo al cabo de 1,75 horas (0,58–4,0 hs.). Los valores medios de la $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{0-\infty}$ alcanzaron 16,70 (9,66–30,56) ng/ml y 204,40 (109,75–356,05) ng·h/ml, respectivamente. En principio, la exposición sistémica a adefovir no se modificó después de administrar 10 mg de adefovir dipivoxil con una comida rica en grasas. El valor de $t_{m\acute{a}x}$ se demoró 2 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 $\leq 4\%$ a las proteínas plasmáticas o séricas en condiciones *in vitro* dentro del intervalo de concentración de adefovir de 0,1 a 25 $\mu\text{g/ml}$. El volumen de distribución en equilibrio tras la administración intravenosa de 1,0 a 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. Basado en los resultados de estos experimentos *in vitro* y de la vía conocida de excreción del adefovir, la posibilidad de que ocurran interacciones entre 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 media (mín.-máx.) de adefovir entre las personas con función renal normal ($Cl_{Cr} > 80$ ml/min) es de 211 ml/min (172-316 ml/min), aproximadamente el doble del clearance 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 vida media de eliminación terminal media de 7,22 horas (4,72–10,70 hs.).

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 diarias de 10 mg de adefovir dipivoxil no modifica la farmacocinética de adefovir.

Sexo, edad y raza:

La farmacocinética de adefovir fue similar en pacientes hombres y mujeres. No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes de edad avanzada. Los estudios farmacocinéticos se han llevado a cabo sobre todo en pacientes de raza blanca. Los datos obtenidos no parecen señalar ninguna diferencia farmacocinética relacionada con la raza.

Insuficiencia renal:

Los parámetros farmacocinéticos medios (\pm DE) del adefovir después de la administración de una dosis única de 10 mg de adefovir dipivoxil a pacientes con diversos grados de insuficiencia renal se describen en la siguiente tabla:

Grupo de función renal	Sin alteraciones	Leve	Moderada	Grave
Clearance basal de creatinina (ml/min)	>80 (n=7)	50-80 (n=8)	30-49 (n=7)	10-29 (n=10)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	17,8 \pm 3,2	22,4 \pm 4,0	28,5 \pm 8,6	51,6 \pm 10,3
$ABC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	201 \pm 40,8	266 \pm 55,7	455 \pm 176	1.240 \pm 629
Cl/F (ml/min)	469 \pm 99,0	356 \pm 85,6	237 \pm 118	91,7 \pm 51,3
Cl_{renal} (ml/min)	231 \pm 48,9	148 \pm 39,3	83,9 \pm 27,5	37,0 \pm 18,4

En un período de hemodiálisis de cuatro horas se extrae aproximadamente el 35% de la dosis de adefovir. No se ha evaluado el efecto de la diálisis peritoneal sobre la eliminación del adefovir.

Se recomienda modificar el intervalo posológico de 10 mg de adefovir dipivoxil en los pacientes con clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min. No se recomienda adefovir dipivoxil en pacientes con clearance de creatinina <30 ml/min o en pacientes en diálisis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Alteraciones de la función hepática:

Las propiedades farmacocinéticas de los pacientes con alteraciones moderadas o graves de la función hepática se parecen a las de los voluntarios sanos (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Población pediátrica:

La farmacocinética del adefovir dipivoxil fue estudiada en un ensayo de seguridad y eficacia con una dosis diaria de 0,25 mg/kg a 10 mg de adefovir dipivoxil en pacientes pediátricos (de 2 a <18 años de edad). El análisis farmacocinético reveló que la exposición a adefovir fue comparable entre tres grupos de edades, 2 a 6 años (0,3 mg/kg), 7 a 11 años (0,25 mg/kg) y 12 a 17 años (10 mg) y todos los grupos de edades alcanzaron una exposición a adefovir en la proporción prevista (para resultados de eficacia ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas**), basado en la concentraciones plasmáticas de adefovir en pacientes adultos con hepatitis B crónica con perfil de seguridad y eficacia establecidos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento debe iniciarlo un médico experto en el manejo de la hepatitis B crónica.

Posología

Adultos: La dosis recomendada de HEPSERA es de 10 mg (un comprimido) una vez al día, por vía oral, con o sin alimentos.

No se deben administrar dosis superiores.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento. 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 pacientes con enfermedad hepática descompensada, adefovir debe ser usado siempre en combinación con un segundo agente, sin resistencia cruzada a adefovir, para reducir el riesgo de resistencia y lograr una rápida supresión viral.

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

La interrupción del tratamiento puede considerarse del siguiente modo:

- En pacientes HBeAg-positivo sin cirrosis, el tratamiento debe ser administrado durante al menos 6-12 meses luego de que se confirme la seroconversión del HBe (pérdida del HBeAg y pérdida de ADN del VHB con detección de anti-HBe) o hasta la seroconversión del HBs o en caso de evidencia de pérdida de eficacia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Los niveles séricos de ALT y ADN del VHB deben ser monitoreados regularmente luego de la suspensión del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior.
- En pacientes HBeAg-negativo sin cirrosis, el tratamiento debería ser administrado al menos hasta la seroconversión del HBs o en caso de evidencia de pérdida de eficacia. En tratamiento prolongado por más de dos años, se recomienda reevaluar regularmente la continuidad del tratamiento seleccionado para confirmar que continúa siendo apropiado para el paciente.

En pacientes con enfermedad hepática descompensada o cirrosis, no se recomienda suspender el tratamiento (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada: No hay datos disponibles para efectuar recomendaciones posológicas a los pacientes mayores de 65 años (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Insuficiencia renal: Adefovir se elimina por vía renal, por lo que hay que ajustar el intervalo de dosis, según se indica más adelante, cuando se trate de pacientes con un clearance de creatinina <50 ml/min o en diálisis. La frecuencia recomendada de dosificación de acuerdo a la función renal no debe excederse (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**). La modificación del intervalo de dosis propuesta se basa en la extrapolación de los limitados datos en pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) y puede no ser óptima.

- Pacientes con clearance de creatinina entre 30 y 49 ml/min: Se recomienda administrar adefovir dipivoxil (un comprimido de 10 mg) cada 48 horas en estos pacientes. Solo hay datos limitados de seguridad y eficacia de esta guía de ajuste del intervalo de dosificación. Por lo tanto, se deben monitorear estrechamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal en estos pacientes (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Pacientes con clearance de creatinina <30 ml/min y pacientes sometidos a diálisis: No hay datos de seguridad y eficacia para recomendar el uso de adefovir dipivoxil en pacientes con un clearance de creatinina <30 ml/min o con diálisis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de adefovir dipivoxil en estos pacientes y solo debe ser considerado si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales. En ese caso, los limitados datos disponibles sugieren que los pacientes con un clearance de creatinina entre 10 y 29 ml/min, se puede administrar adefovir dipivoxil (un comprimido de 10 mg) cada 72 horas. Para pacientes sometidos a hemodiálisis, se puede administrar adefovir dipivoxil cada 7 días luego de 12 horas continuas de diálisis (o 3 sesiones de diálisis, cada una de 4 horas de duración). Estos pacientes deben ser monitoreados estrechamente por

IE-2019-75445755-APN-DGA#ANMAT

posibles reacciones adversas y para asegurar que la eficacia se mantenga (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**). No hay recomendaciones de intervalo de dosis para otros pacientes sometidos a diálisis (por ejemplo, pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria) o pacientes no sometidos a hemodiálisis con clearance de creatinina menor a 10 ml/min.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con alteración de la función hepática (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** - *Propiedades farmacocinéticas*).

Resistencia clínica: Los pacientes refractarios a lamivudina y pacientes portadores de VHB con evidencia de resistencia a lamivudina (mutaciones en 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 ser usado en combinación con lamivudina en pacientes refractarios a lamivudina y en pacientes portadores de VHB con mutaciones en rtL180M y/o rtM204I/V. Sin embargo, para pacientes con VHB que contiene la mutación rtA181T, se debe considerar un régimen de tratamiento alternativo dado el riesgo de susceptibilidad reducida a adefovir (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** - *Propiedades farmacodinámicas*).

Para reducir el riesgo de resistencia en pacientes que reciben adefovir dipivoxil en monoterapia, se debe considerar una modificación del tratamiento si los niveles séricos de ADN del VHB permanecen arriba de 1.000 copia/ml luego de un año o más de tratamiento.

Población pediátrica: No se recomienda el uso de HEPSERA en niños menores de 18 años de edad debido a la limitada información disponible de seguridad y eficacia (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** - *Propiedades farmacodinámicas*).

Modo de administración: Los comprimidos de HEPSERA deben ser tomados por vía oral con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Generales: Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento con adefovir dipivoxil no ha demostrado reducir el riesgo de transmisión del virus de la hepatitis B a otras personas, y por lo tanto se deben tomar las precauciones apropiadas.

Función renal: Adefovir se elimina por vía renal, mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. El tratamiento con adefovir dipivoxil puede inducir insuficiencia renal. El tratamiento prolongado con adefovir dipivoxil puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal. 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 o que ya tengan insuficiencia renal y los tratados con medicamentos que puedan modificar la función renal. Se recomienda calcular el clearance de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con adefovir dipivoxil y monitorear la función renal (clearance de creatinina y fosfato sérico) cada cuatro semanas durante el primer año y luego cada tres meses. En pacientes con riesgo de disfunción renal, se debe considerar un monitoreo más frecuente de la función renal. Los pacientes que desarrollan insuficiencia renal y tienen enfermedad hepática avanzada o cirrosis, se debe considerar un ajuste en el intervalo de dosificación o cambiar a una terapia alternativa para la infección por hepatitis B. No se recomienda la suspensión del tratamiento para la hepatitis B crónica en estos pacientes.

Pacientes con clearance de creatinina entre 30 y 49 ml/min: el intervalo de dosificación debe ser ajustado en estos pacientes (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Adicionalmente, se debe monitorear estrechamente la función renal con una frecuencia que depende de la condición médica del paciente.

Pacientes con un clearance de creatinina <30 ml/min y pacientes en diálisis: no se recomienda adefovir dipivoxil en pacientes con un clearance de creatinina <30 ml/min o en diálisis. La

IF-2019-75445755-APN-DGA#ANMAT

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scusserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APROBADA

Página 8 de 19

Página 5 de 115

administración de adefovir dipivoxil en estos pacientes solo debe considerarse si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales. Si el tratamiento con adefovir dipivoxil es considerado esencial, entonces debería ajustarse el intervalo de dosificación (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Estos pacientes deben ser monitoreados estrechamente por posibles efectos adversos y para asegurara que se mantenga la eficacia.

Pacientes que están tomando medicamentos que pueden afectar a la función renal: adefovir dipivoxil no debe administrarse conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato.

Se recomienda precaución en pacientes que están tomando otros medicamentos que pueden afectar a la función renal o que son excretados por vía renal (por ej.: ciclosporina y tacrolimus, aminoglucósidos por vía intravenosa, anfotericina B, foscarnet, pentamidina, vancomicina, o medicamentos excretados por el mismo transportador renal, el transportador humano de aniones orgánicos 1 (hOAT1), como cidofovir). La administración simultánea de 10 mg de adefovir dipivoxil con medicamentos puede conducir en estos pacientes a un incremento de las concentraciones séricas de adefovir o del medicamento concomitante. Debe monitorearse estrechamente la función renal de estos pacientes, con una frecuencia que depende del estado clínico del paciente.

Para información de seguridad renal en pacientes pre- y pos- trasplante con infección por VHB resistente a lamivudina, ver **REACCIONES ADVERSAS**.

Función hepática: Las exacerbaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos pasajeros de la ALT sérica. Después de iniciar el tratamiento antiviral, la ALT sérica de algunos pacientes puede aumentar conforme disminuyen los valores séricos del ADN del VHB. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos de la ALT sérica no van generalmente acompañados por un aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina ni por descompensación hepática (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis pueden tener más riesgo de descompensación hepática luego de exacerbaciones de la hepatitis, que pueden ser mortales. En estos pacientes, incluyendo los pacientes con enfermedad hepática descompensada, no se recomienda la suspensión del tratamiento y estos pacientes deben ser monitoreados estrechamente durante la terapia. En el caso de que estos pacientes desarrollen insuficiencia renal, ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** - Función renal.

Si es necesario interrumpir el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente durante varios meses luego de la suspensión, pues han ocurrido exacerbaciones de la hepatitis tras suspender el adefovir dipivoxil 10 mg. Estas exacerbaciones se dan en ausencia de seroconversión de HBeAg y se manifiestan por aumento de la ALT sérica y del ADN del VHB en el suero. Las elevaciones de la ALT sérica en los pacientes con función hepática compensada tratados con 10 mg de adefovir dipivoxil no se acompañaron de las alteraciones clínicas ni de laboratorio propias de la descompensación hepática. Los pacientes deberían ser monitoreados estrechamente después de la interrupción del tratamiento. La mayoría de las exacerbaciones de la hepatitis post-tratamiento tienen lugar en las 12 primeras semanas después de discontinuar el adefovir dipivoxil 10 mg.

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 adefovir está relacionado estructuralmente con análogos de nucleósidos, no puede excluirse este riesgo. Debería interrumpirse el tratamiento con los análogos de nucleósidos si se observa una elevación rápida de las aminotransferasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de origen desconocido. Los síntomas digestivos benignos, del tipo náuseas, vómitos y dolor abdominal pueden indicar la aparición de acidosis láctica. Los casos graves, a veces con desenlace mortal, se asociaron con pancreatitis, falla hepática/esteatosis hepática, falla renal y valores más elevados de lactato sérico. Cuando se prescriben análogos de los nucleósidos a los pacientes (en particular, mujeres obesas) debe tenerse precaución con la

IF-2019-75445755-APN-DGA#ANMAT

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
Página 9 de 19
Página 54 de 115

hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo para la enfermedad hepática. Estos pacientes precisan una vigilancia estrecha.

Para diferenciar entre las elevaciones de las transaminasas debidas a la respuesta terapéutica y los incrementos potencialmente relacionados con la acidosis láctica, los médicos deberían asegurarse de que los cambios en la ALT se asocian con una mejoría de otros marcadores de laboratorio de la hepatitis B crónica.

Coinfección por el virus C o D de la hepatitis: No existen datos sobre la eficacia de adefovir dipivoxil entre pacientes coinfectados por los virus C o D de la hepatitis.

Coinfección por el VIH: Existen datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de 10 mg de adefovir dipivoxil en pacientes con hepatitis B crónica, coinfectados por el VIH. Hasta la fecha no se ha demostrado que el tratamiento diario con 10 mg de adefovir dipivoxil determine la aparición de mutaciones de resistencia en la transcriptasa inversa del VIH asociadas a adefovir. Sin embargo, existe el riesgo de que se seleccionen cepas de VIH resistentes a adefovir con posibles resistencias cruzadas a otros medicamentos antivirales.

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 de VIH esté controlado. No se ha observado que el tratamiento con 10 mg de adefovir dipivoxil resulte eficaz contra la replicación del VIH y, por consiguiente, no debe utilizarse para controlar la infección por VIH.

Pacientes de edad avanzada: La experiencia clínica en pacientes >65 años de edad es muy limitada. Se recomienda prudencia al prescribir adefovir dipivoxil a los pacientes de edad avanzada, dada la mayor frecuencia con que estos pacientes sufren disminución de la función renal o cardíaca, así como el aumento en el número de enfermedades asociadas o el uso concomitante de otra medicación en los pacientes de edad avanzada.

Resistencia: la resistencia a adefovir dipivoxil (ver **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS - Propiedades farmacodinámicas**) puede causar un rebrote virológico que puede resultar en una exacerbación de la hepatitis B y, en el contexto de una función hepática disminuida, llevar a una descompensación hepática y un posible desenlace mortal. Se debe monitorear la respuesta virológica estrechamente en pacientes tratados con adefovir dipivoxil, con medición del ADN del VHB cada tres meses. Si hay rebrote virológico, debe hacerse un test de resistencia. En caso de aparición de resistencia, debe modificarse el tratamiento.

HEPSERA contiene lactosa monohidrato. Por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Información preclínica de seguridad:

El principal efecto tóxico, limitante de la dosis administrada de adefovir dipivoxil a los animales (ratones, ratas y monos), consistió en nefropatía tubular caracterizada por alteraciones histológicas y/o por aumentos del nitrógeno úrico 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 10 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 a las ratas ni a los conejos.

Tras la administración intravenosa de adefovir a ratas preñadas, en dosis asociadas a 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 aproximadamente 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 actividad metabólica como en su ausencia.

Adefovir indujo aberraciones cromosómicas de los linfocitos de la 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).

Interacciones:

Las interacciones solo se han estudiado 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 influyó en ninguna de las isoenzimas habituales del citocromo CYP, que se sabe que intervienen en el metabolismo de los medicamentos en humanos, y considerando la vía de excreción conocida de adefovir. Un estudio clínico en pacientes con trasplante hepático mostró que no hay interacciones farmacocinéticas cuando se administra adefovir dipivoxil 10 mg una vez al día concomitantemente con tacrolimus, un inmunosupresor que se metaboliza predominantemente a través del sistema CYP450. Se considera poco probable una interacción farmacocinética entre el inmunosupresor ciclosporina y adefovir, ya que ciclosporina comparte la misma vía metabólica que tacrolimus. Sin embargo, dado que tacrolimus y ciclosporina pueden afectar la función renal, se recomienda un estrecho monitoreo cuando cualquiera de estos agentes se co-administra con adefovir dipivoxil (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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

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 (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Dada la alta variabilidad farmacocinética del interferón pegilado, no se pueden sacar conclusiones definitivas en relación al efecto de la co-administración de adefovir e interferón pegilado sobre el perfil farmacocinético de cualquiera de estos fármacos. Aunque la interacción farmacocinética es poco probable dado que ambos productos se eliminan por distintas vías, se recomienda precaución si se administran ambos fármacos simultáneamente.

Embarazo y Lactancia:

El uso de adefovir dipivoxil debe ir acompañado del uso de métodos anticonceptivos efectivos.

Embarazo:

No existen datos suficientes sobre la utilización de adefovir dipivoxil en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales que recibieron adefovir por vía intravenosa han mostrado toxicidad reproductiva (Ver **Información preclínica de seguridad**). Los estudios con animales tratados por vía oral no revelaron efectos teratogénicos ni fetotóxicos.

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

No se dispone de datos sobre el efecto de adefovir dipivoxil en la transmisión del VHB de la madre al hijo. Por lo tanto, deben seguirse los procedimientos habitualmente recomendados para la vacunación de los niños, para prevenir el contagio neonatal del VHB.

Lactancia:

No se puede excluir el riesgo en los recién nacidos/niños. Se recomienda que las madres no amamenten a sus hijos si están en tratamiento con adefovir dipivoxil.

Fertilidad:

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de adefovir dipivoxil en la fertilidad. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales de adefovir dipivoxil en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, basado en el perfil de seguridad y el mecanismo de acción, se espera que adefovir dipivoxil no tenga efectos o tenga efectos mínimos sobre estas capacidades.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad:

En pacientes con enfermedad hepática compensada, las reacciones adversas más frecuentes reportadas durante 48 semanas de tratamiento con adefovir dipivoxil fueron astenia (13%), cefalea (9%), dolor abdominal (9%) y náuseas (5%).

En pacientes con enfermedad hepática descompensada, las reacciones adversas reportadas más frecuentemente durante el tratamiento con adefovir dipivoxil hasta 203 semanas fueron aumento de creatinina (7%) y astenia (5%).

Resumen tabulado de reacciones adversas:

La evaluación de las reacciones adversas se basa en la experiencia post-comercialización y en tres estudios clínicos pivotaes en pacientes con hepatitis B crónica:

- dos estudios controlados con placebo, en los que se administró tratamiento doble ciego con 10 mg de adefovir dipivoxil (n=294) o placebo (n=228) durante 48 semanas, a 522 pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada.
- Un estudio abierto en el cual pacientes pre (n=226) y post- trasplante de hígado (n=241) con VHB resistente a lamivudina fueron tratados con 10 mg de adefovir dipivoxil una vez al día, por hasta 203 semanas (mediana de 51 y 99 semanas respectivamente)

Las reacciones adversas que se consideraron, al menos, posiblemente relacionadas con el tratamiento se enumeran a continuación, clasificadas por órganos, aparatos y según su frecuencia (Tabla 1). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o desconocidas (identificadas a través de la vigilancia post-comercialización y la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Resumen tabulado de reacciones adversas asociadas con adefovir dipivoxil, basado en estudios clínicos y experiencia post-comercialización

Frecuencia	Adefovir dipivoxil
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Comunes:	cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Comunes:	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, náusea, flatulencia
Desconocidas:	Pancreatitis

IF-2019-75445755-APN-DGA#ANMAT

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Scasserra

Página 12 de 19

CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

Página 57 de 115

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Comunes:	Erupción cutánea, prurito
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:</i>	
Desconocidas:	Osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo e infrecuentemente contribuye a fracturas óseas) y miopatía, ambos asociados con tubulopatía renal proximal.
<i>Trastornos urinarios y renales:</i>	
Muy comunes:	Aumento de creatinina
Comunes:	Falla renal, función renal anormal, hipofosfatemia
Desconocidas:	Síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración:</i>	
Muy comunes:	Astenia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Exacerbación de la hepatitis:

Ha habido evidencia clínica y de laboratorio de exacerbaciones de la hepatitis luego de la discontinuación de la terapia con adefovir dipivoxil 10 mg (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Datos de seguridad a largo plazo en pacientes con enfermedad hepática compensada:

En un estudio de seguridad de largo plazo de 125 pacientes HBeAg negativo con enfermedad hepática compensada, el perfil de reacciones adversas en general permaneció sin cambios luego de una mediana de exposición de 226 semanas. No se observaron cambios clínicos significativos en la función renal. Sin embargo, se reportaron aumentos leves a moderados en las concentraciones de creatinina sérica, hipofosfatemia y disminución en la concentración de carnitina en 3%, 4% y 6% de los pacientes, respectivamente, en tratamiento extendido.

En un estudio de seguridad de 65 pacientes HBeAg positivos con enfermedad hepática compensada (luego de una mediana de exposición de 234 semanas), 6 pacientes (9%) tuvieron aumentos confirmados en creatinina sérica de al menos 0,5 mg/dl sobre el nivel basal con 2 pacientes que discontinuaron el estudio debido a la elevada concentración de creatinina sérica. Los pacientes con un aumento confirmado de creatinina de $\geq 0,3$ mg/dl a la semana 48 tuvieron un riesgo significativamente mayor de un aumento posterior confirmado de creatinina de $\geq 0,5$ mg/dl. Se reportaron hipofosfatemia y descenso de la concentración de carnitina en el 3% de los pacientes en tratamiento extendido.

Basado en los datos post-comercialización, el tratamiento prolongado con adefovir dipivoxil puede llevar a alteración en la función renal progresiva resultando en insuficiencia renal (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Seguridad en pacientes con enfermedad descompensada:

La toxicidad renal es una característica importante en el perfil de seguridad de adefovir dipivoxil en pacientes con enfermedad hepática descompensada. En estudios clínicos de pacientes en lista de espera y post-trasplante hepático, el 4% (19/467) de los pacientes suspendieron el tratamiento de adefovir dipivoxil debido a efectos adversos renales.

Población pediátrica:

Debido a la insuficiente información de seguridad y eficacia, HEPSERA no debe ser usado en niños menores de 18 años de edad (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS -Propiedades farmacodinámicas**)

SOBREDOSIFICACIÓN:

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 enumerados con anterioridad, y anorexia.

Si ocurre una sobredosis, el paciente tiene que ser monitoreado por si presenta evidencias de toxicidad y aplicar, según convenga, el tratamiento habitual de soporte.

Adefovir puede ser eliminado por hemodiálisis; la mediana del clearance de adefovir durante la hemodiálisis alcanza 104 ml/min. No se ha estudiado la eliminación de adefovir a través de diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

Incompatibilidades:

No presenta.

PRESENTACIÓN:

HEPSERA se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN:

Temperatura ambiente hasta 30°C.

LIBRE DE GLUTEN

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.320.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado por: GlaxoSmithKline Teda Tianjin, China.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

EMA SmPC septiembre 2018

Fecha de última revisión: Disp. N°

Las marcas sin propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.
20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-75042256 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 11:26:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 11:26:12 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES

HEPSERA ADEFOVIR DIPIVOXIL 10 MG Comprimidos

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es HEPSERA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar HEPSERA
3. Cómo tomar HEPSERA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de HEPSERA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es HEPSERA y para qué se utiliza

Que es HEPSERA

HEPSERA pertenece a un grupo de medicamentos llamados antivirales.

Para qué se utiliza

HEPSERA se usa para tratar la hepatitis B crónica, una infección con el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos.

La infección con el virus de la hepatitis B daña el hígado. HEPSERA reduce la cantidad de virus en su cuerpo, y se ha demostrado que reduce el daño hepático.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar HEPSERA

No tome HEPSERA

- **Si es alérgico** a adefovir, adefovir dipivoxil o a cualquier otro ingrediente del producto (incluidos en la sección 6).
- **Informe a su médico inmediatamente** si puede ser alérgico a adefovir, adefovir dipivoxil o a cualquiera de los demás componentes de HEPSERA.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar HEPSERA

- **Informe a su médico si ha tenido enfermedad en los riñones**, o si los exámenes han mostrado problemas con sus riñones. HEPSERA puede afectar el funcionamiento de sus riñones. El riesgo de que esto ocurra aumenta con el uso prolongado de HEPSERA. Su médico debería hacerle pruebas para ver que sus riñones e hígado están funcionando normalmente, antes y durante el tratamiento. Dependiendo de los resultados, su médico podría modificar la frecuencia en la que toma HEPSERA.
- Si ud. tiene más de 65 años de edad su médico podría monitorear su salud cuidadosamente.
- **No deje de tomar HEPSERA** sin consejo de su médico.

IF-2019-75445755-APN-DGA#ANMAT

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra **Página 15 de 19**
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
Página 60 de 115

- **Si deja de tomar HEPSERA, informe a su médico inmediatamente** acerca de cualquier síntoma nuevo, inusual o empeoramiento que pueda notar al dejar el tratamiento. Algunos pacientes han presentado síntomas o alteraciones en los análisis de sangre que indican que su hepatitis empeoró luego de suspender HEPSERA. Se recomienda que su médico monitoree su salud luego de suspender el tratamiento con HEPSERA. Usted puede necesitar análisis de sangre durante varios meses luego de haber suspendido el tratamiento.
- **Cuando empiece a tomar HEPSERA:**
 - **Esté atento por posibles síntomas de acidosis láctica-** vea la sección 4, Posibles efectos adversos.
 - **Su médico debería pedirle análisis de sangre cada tres meses** para verificar que el medicamento está controlando su infección crónica de hepatitis B.
- **Tenga cuidado de no infectar a otras personas.** HEPSERA no reduce el riesgo de transmisión de la hepatitis B a otros a través del contacto sexual o contaminación sanguínea. Usted debe continuar tomando precauciones para evitarlo. Existe una vacuna para proteger a aquellos en riesgo de infectarse con VHB.
- Si usted es VIH positivo, este medicamento no controlará su infección por VIH.

Niños y adolescentes

- **No use HEPSERA en niños** o adolescentes menores a 18 años de edad.

Otros medicamentos y HEPSERA

- No tome HEPSERA si está tomando cualquier medicamento que contenga tenofovir.
- **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso medicamentos y productos herbarios de venta libre.
- **Es especialmente importante que informe a su médico** si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos que pueden dañar sus riñones, o interaccionar con HEPSERA:
 - Vancomicina y aminoglucósidos, usados para infecciones bacterianas.
 - Anfotericina B, para infecciones por hongos.
 - Foscarnet, cidofovir o tenofovir disoproxil fumarato, para infecciones virales.
 - Pentamidina, para otros tipos de infecciones.

HEPSERA con alimentos y bebidas

HEPSERA se puede tomar con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Si Ud. está embarazada o en periodo de lactancia, piensa que puede estar embarazada o está planeando quedar embarazada, hable con su médico o farmacéutico para que la aconseje antes de tomar este medicamento.

- **Informe a su médico inmediatamente si usted está embarazada** o planea quedar embarazada. No se sabe si HEPSERA es seguro durante el embarazo en humanos.
- **Utilice un método efectivo de anticoncepción** para evitar quedar embarazada si usted es una mujer en edad fértil y está tomando HEPSERA.
- **No amamante mientras tome HEPSERA.** Se desconoce si la sustancia activa de este medicamento pasa a la leche.

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con HEPSERA, comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con HEPSERA, comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

HEPSERA contiene lactosa

Si Ud. es intolerante a la lactosa, o si le han dicho que tiene intolerancia a ciertos azúcares, informe a su médico antes de tomar HEPSERA.

IF-2019-75445755-APN-DGA#ANMAT

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 Página 16 de 19
 Página 6 de 15
 PODERADA

3. Cómo tomar HEPSERA

Siempre tome HEPSERA exactamente como le indicó su médico. Esto es para asegurar que su medicamento es completamente efectivo, y para reducir el desarrollo de resistencias al tratamiento. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

- **La dosis recomendada** es un comprimido de 10 mg una vez al día, tomado con o sin alimentos.
- **Una dosis diferente** puede ser indicada a pacientes con **problemas en los riñones.**

Si toma más HEPSERA del que debe

Si usted por accidente, toma demasiados comprimidos de HEPSERA, consulte inmediatamente a su médico o vaya al hospital ms cercano.

Si olvidó tomar HEPSERA o tuvo vómitos

Es importante que no omita una dosis.

- **Si olvida una dosis** de HEPSERA, tómela lo antes posible, y tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- **Si ya casi es hora de su siguiente dosis**, saltee la dosis olvidada. Espere y tome la próxima dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis próximasjuntas).
- **Si Ud. tiene vómitos en menos de una hora después de haber tomado HEPSERA** tome otro comprimido. No necesita tomar otro comprimido de HEPSERA si tiene vómitos luego de más de una hora de haber tomado HEPSERA.

Si deja de tomar HEPSERA

- **Informe a su médico inmediatamente sobre cualquier síntoma nuevo**, inusual o empeoramiento que note luego de interrumpir el tratamiento. Vea la sección 2 para más detalles.
- **No deje de tomar HEPSERA**, sin el consejo de su médico.

Si tiene alguna otra consulta sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4- Posibles efectos adversos

Como con todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy raros

(Pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas que toman HEPSERA)

- **La acidosis láctica es un efecto adverso serio, pero muy raro al tomar HEPSERA.** Puede provocar aumento del ácido láctico en la sangre y agrandamiento del hígado. La acidosis láctica ocurre más frecuentemente en mujeres, particularmente si tienen mucho sobrepeso. Las personas con enfermedad hepática también pueden estar en riesgo.

Algunos signos de acidosis láctica son:

- Náuseas y vómitos
- Dolor de estómago

Contacte a su médico a la brevedad si tiene alguno de estos síntomas. Éstos son iguales a algunos efectos adversos comunes de HEPSERA. Si usted los padece, es improbable que sea serio, pero debe hacer la consulta. Su médico lo controlará regularmente mientras toma HEPSERA.

Efectos adversos comunes

(Pueden afectar de 1 a 10 de cada 100 personas que toman HEPSERA)

- Dolor de cabeza
- Náusea
- Diarrea

- Problemas digestivos, incluyendo gases o molestias luego de las comidas.
- Dolor de estómago.
- Problemas en los riñones, que se ve en los análisis de sangre

Informe a su médico o farmacéutico si le preocupan.

Efectos adversos muy comunes

(Pueden afectar de 1 a 10 de cada 10 personas que toman HEPSERA)

- Debilidad

Informe a su médico o farmacéutico si esto le preocupa.

Efectos adversos antes o después de recibir un trasplante hepático

Algunos pacientes han experimentado

- Erupción cutánea y picazón - frecuente
- Náuseas o vómitos - frecuente
- Falla renal - frecuente
- Problemas en los riñones - muy frecuente

Informe a su médico o farmacéutico si algo de esto le preocupa.

- También los análisis pueden mostrar disminución de fosfato (frecuente) o aumentos de creatinina (muy frecuente) en la sangre.

Otros posibles efectos adversos

Algunos pacientes pueden experimentar también:

- Falla renal
- Daño en las células tubulares renales
- Problemas en los riñones que pueden llevar a ablandamiento de los huesos (que puede provocar dolor en los huesos y a veces llevar a fracturas) y dolor muscular o debilidad.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)

Informe de reacciones adversas

Si usted padece reacciones adversas, consulte con su médico. Esto incluye posibles eventos adversos no listados en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A al 0800 220 4752.

Al informar los eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar mas información sobre la seguridad de este medicamento.

5- Conservación de HEPSERA

Mantener fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura ambiente, hasta 30°C.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6- Contenido del envase e información adicional

Que contiene HEPSERA

- **Ingrediente activo:** cada comprimido contiene 10 mg de adefovir dipivoxil.
- **Los demás componentes son:** Almidón pregelatinizado; Croscarmelosa sódica; Lactosa monohidrato; Talco; Estearato de magnesio.

HEPSERA se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos.

LIBRE DE GLUTEN

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.320.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado por: GlaxoSmithKline Teda Tianjin, China.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

EMA SmPC septiembre 2018.

Fecha de última revisión: Disp. N°.

Las marcas sin propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.
20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-75042256 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 11:26:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 11:26:43 -03:00