



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4106

BUENOS AIRES, 21 MAY 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017343-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., 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° 51.320.

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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

Rg.  



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 4106

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 236 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada HEPSERA / ADEFOVIR DIPIVOXIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ADEFOVIR DIPIVOXIL 10 mg, aprobada por Certificado Nº 51.320 y Disposición Nº 1158/04, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 152 a 166, 172 a 186 y 192 a 206, para los prospectos y de fojas 167 a 171, 187 a 191 y 207 a 211, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1158/04 los prospectos autorizados por las fojas 152 a 166 y la



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 4106

información para el paciente autorizada por las fojas 167 a 171, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.320 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

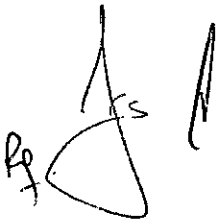
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido; archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017343-14-1

DISPOSICIÓN N° **4106**

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4106** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.320 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: HEPSERA / ADEFOVIR DIPIVOXIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ADEFOVIR DIPIVOXIL 10 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1158/04.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-016574-03-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5364/12 (Prospectos).	Prospectos de fs. 152 a 166, 172 a 186 y 192 a 206, corresponde desglosar de fs. 152 a 166. Información para el paciente de fs. 167 a 171, 187 a 191 y 207 a 211, corresponde desglosar de fs. 167 a 171.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.320 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 21 MAY 2015

Expediente N° 1-0047-0000-017343-14-1

DISPOSICIÓN N°

4106

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

4108



PROYECTO DE PROSPECCION

21 MAY 2015

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 (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:

El adefovir dipivoxil es una prodroga del adefovir administrado oralmente, 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 del ADN. El difosfato de adefovir inhibe de modo selectivo las ADN polimerasas del VHB a dosis 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.

El adefovir es activo frente a los hepadnavirus *in vitro*, incluyendo todas las variantes habituales del VHB resistente a la lamivudina (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), mutaciones asociadas al famciclovir (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S o rtV207I), y mutaciones de escape de inmunoglobulina de la hepatitis B (rtT128N y rtW153Q), y en modelos animales *in vivo* de replicación de hepadnavirus.

Experiencia clínica: 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 la lamivudina con enfermedad hepática compensada o descompensada, incluyendo pacientes pre y post-trasplante hepático, o coinfectados con el 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.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo B. Camino
Director Técnico
ApoDERADO



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 en un número significativamente mayor de pacientes ($p < 0,001$) tratados con 10 mg de adefovir dipivoxil (53% y 64% respectivamente) respecto del estado basal, comparado con los tratados con placebo (25% y 33%). La mejoría se definió como un descenso del índice necroinflamatorio de Knodell de dos puntos o más respecto al nivel basal, sin empeoramiento de 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. Las mayores mejorías histológicas estuvieron asociadas 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 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 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 (\log_{10} 3,52 y 3,91 copias/ml, respectivamente, frente a \log_{10} 0,55 y 1,35 copias/ml), un mayor porcentaje de normalizaciones de ALT (48% y 72% frente a 16% y 29%) y un mayor porcentaje de valores no detectables de ADN del VHB sérico (< 400 copias/ml Roche Amplicor Monitor PCR assay) (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 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 en el suero 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 la lamivudina: En un estudio clínico realizado en 394 pacientes con hepatitis B crónica con VHB resistente a la 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 \log_{10} 4,1 copias/ml y \log_{10} 4,2 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 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 la 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 la lamivudina: En un estudio doble ciego y comparativo en pacientes con hepatitis B crónica con VHB resistente a la 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 en el suero, con relación al valor basal (\log_{10} 4,04 copias/ml y \log_{10} 3,59 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 la lamivudina: A 40 pacientes HBeAg-positivo o HBeAg-negativo con VHB resistente a la 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 \log_{10} 4,6 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 la lamivudina: En un estudio abierto realizado en 35 pacientes con hepatitis B crónica, VHB resistente a la lamivudina y coinfección por el VIH, el tratamiento con 10 mg de adefovir dipivoxil dio como resultado reducciones progresivas de los valores séricos de ALT y ADN del VHB durante todo el curso del tratamiento hasta las 144 semanas.

En un segundo estudio abierto, de brazo único, se adicionó 10 mg de adefovir dipivoxil e interferón pegilado alfa-2 a la terapia en curso con lamivudina en 18 pacientes co-infectados con VHB y VIH con VHB resistente a lamivudina. Todos los pacientes eran HBeAg positivos y tenían un recuento de CD4 medio de 441 células/mm³ (ningún paciente tenía un recuento CD4 < 200 células/mm³). Durante



la terapia, los niveles séricos de DNA VHB fueron significativamente menores comparados con el basal hasta las 48 semanas de tratamiento, mientras que los niveles de ALT disminuyeron progresivamente desde la semana 12. Sin embargo, la respuesta intratratamiento de DNA VHB no se mantuvo al retirar el tratamiento dado que todos los pacientes tuvieron un rebote virológico de DNA VHB luego de la suspensión del adefovir dipivoxil e interferón pegilado alfa-2. Ningún paciente se volvió negativo HBsAg o HBeAg durante el estudio. Dado el pequeño tamaño muestral y el diseño del estudio, en particular la falta de rama de monoterapia con interferon pegilado alfa-2 y monoterapia con adefovir, no es posible sacar conclusiones formales en relación al mejor tratamiento de pacientes co-infectados con HIV 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 en el suero por debajo del límite de cuantificación (<1.000 copias/ml) en la semana 48, frente a pacientes con ADN del VHB en el suero 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 rebote del VHB en el suero.

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 preliminares sugieren que la mutación de resistencia asociada a adefovir rtA181V puede conferir una susceptibilidad reducida a lamivudina, y la mutación rtA181T puede conferir 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 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, no se observó diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que alcanzaron el punto final primario de DNA VHB sérico de < 1000 copias/ml y niveles normales de ALT entre el brazo placebo y el de 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 DNA VHB (23%) comparado con pacientes tratados con placebo (0%). Sin embargo, la proporción de pacientes que alcanzaron seroconversión de HBeAg a la semana 48 fueron similares (11%) entre la rama placebo y la adefovir dipivoxil 10 mg en pacientes adolescentes.

En general, el perfil de seguridad de adefovir dipivoxil en niños fue consistente con el perfil de seguridad conocido en adultos. Sin embargo, una señal de tasas mayores de descenso de apetito y/o consumo de alimentos en comparación con la rama 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 de 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 luego de tres años de fase abierta de estudio. Además, en los pocos pacientes que permanecían en el estudio a la semana 240 (n=12) los IMC Z eran menores que los típicos para esas edad y género. Muy pocos pacientes desarrollaron mutaciones asociadas a los 5 años; sin embargo, el número de pacientes que permaneció recibiendo medicación a la semana 96 fue limitado. Debido a estas 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:

El adefovir dipivoxil es una prodroga (éster dipivaloximético) del 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. La exposición sistémica al 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 intestino. El adefovir se une $\leq 4\%$ a las proteínas plasmáticas o séricas en condiciones *in vitro* dentro del intervalo de concentración del 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, el adefovir dipivoxil se convierte enseguida en adefovir. En concentraciones considerablemente mayores (> 4.000 veces superiores) a las halladas *in vivo*, el 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 el adefovir y otros medicamentos mediadas por el citocromo CYP₄₅₀ es baja.

- **Eliminación:**

El 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 del adefovir disminuyen de forma biexponencial, con una vida media de eliminación terminal media de 7,22 horas (4,72–10,70 hs.).

- **Linealidad/ausencia de linealidad:**

La farmacocinética del 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 del adefovir.

- **Sexo, edad y raza:**

La farmacocinética del adefovir fue similar en pacientes hombres y mujeres. No se han realizado estudios farmacocinéticos en ancianos. Los estudios farmacocinéticos se han llevado a cabo sobre todo en pacientes blancos. 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	>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 paciente con clearance de creatinina <30 ml/min o en pacientes en diálisis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

- **Alteración 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 estudio de seguridad y eficacia con una dosis diaria de 0,25 mg/kg a 10 mg de adefovir dipivoxil en niños (de 2 a <18 años). El análisis farmacocinético reveló que la exposición a adefovir fue comparable entre los tres grupos de edades, 2 a 6 (0,3 mg/kg), 7 a 11 (0,25 mg/kg) y 12 a 17 años (10 mg) y todos los



grupos de edades alcanzaron una exposición al adefovir en el rango blanco (para resultados de eficacia ver *Propiedades farmacodinámicas*), basado en las concentraciones plasmáticas en pacientes adultos con hepatitis B crónica con perfil de seguridad y eficacia establecidos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento debe ser comenzado por un médico experto en el manejo de la hepatitis B crónica.

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 resultados 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 al 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 debería ser administrado al menos 6- 12 meses luego de la seroconversión del HBeAg (pérdida del HBeAg y del ADN del VHB con detección del anticuerpo anti HBe) o hasta la seroconversión del HBsAg o en caso de evidencia de pérdida de eficacia (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). Los niveles séricos de ALT y ADN del VHB deben ser monitoreados regularmente luego de la suspensión del tratamiento para detectar un rebote virológico tardío.
- En pacientes HBeAg-negativo sin cirrosis, el tratamiento debería ser administrado al menos hasta la seroconversión del HBsAg o en caso de evidencia de pérdida de eficacia. En tratamiento prolongado de 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 **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Población pediátrica: No se recomienda el uso de Hepsera en niños menores de 18 años dada la limitada información disponible de seguridad y eficacia (ver *Propiedades farmacodinámicas*)

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

Insuficiencia renal: El adefovir se excreta 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 **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS** y *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) 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 **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**)



- 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 posibles reacciones adversas y para asegurar que la eficacia se mantenga (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS 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 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 con lamivudina en pacientes refractarios a la 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 al adefovir (ver *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 DNA del VHB permanecen arriba de 1000 copia/ml al año o más allá del año de tratamiento.

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

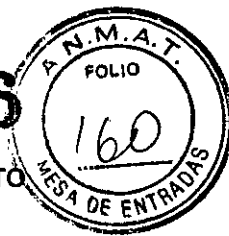
CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Generales: Se debe advertir a los pacientes que el adefovir dipivoxil no ha demostrado reducir el riesgo de transmisión del virus de la hepatitis B a otros, por lo que todavía deben tomar la precauciones apropiadas.

Función renal: El adefovir se excreta 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) de los pacientes 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 cesación del tratamiento 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 un ajuste de dosis de acuerdo con 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 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 posible 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 que son eliminados por secreción tubular activa 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 reagudizaciones 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 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 **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS- Función renal**.

Si es necesario interrumpir el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente durante varios meses luego de la suspensión, pues han ocurrido reagudizaciones de la hepatitis tras suspender el adefovir dipivoxil 10 mg. Estas reagudizaciones 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



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo Camino
Director Técnico
Apoderado



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 reagudizaciones de la hepatitis post-tratamiento tiene 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 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.

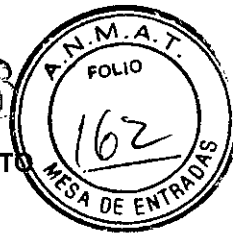
Coinfección por el virus C o D de la hepatitis: No existen datos sobre la eficacia del adefovir dipivoxil entre pacientes coinfectados por los virus C o D de la hepatitis.

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 al adefovir. Sin embargo, cabe el riesgo de que se seleccionen cepas de VIH resistentes al 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.

Ancianos: La experiencia clínica en pacientes >65 años es muy limitada. Así pues, se recomienda prudencia al prescribir adefovir dipivoxil a los ancianos, 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 ancianos.

Resistencia: la resistencia al adefovir dipivoxil (ver *Propiedades farmacodinámicas*) puede resultar en rebote 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 DNA del VHB cada tres meses. Si hay rebote virológico, debe hacerse un test de resistencia. En caso de aparición de resistencia, debe modificarse el tratamiento.



HEPSERA contiene lactosa monohidrato. Por tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-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.

El adefovir dipivoxil resultó mutagénico según el análisis *in vitro* de células de linfoma de ratón (con activación metabólica y sin ella), pero no indujo clastogenia en el análisis *in vivo* de los micronúcleos de ratón.

El 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.

El 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 del 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 la ciclosporina comparte la misma vía metabólica que tacrolimus. Sin embargo, dado que el tacrolimus y la 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.





El 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 **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Dada la alta variabilidad farmacocinética del interferón pegilado, no hay ninguna conclusión definitiva en relación al efecto de la co-administración de adefovir e interferón pegilado sobre el perfil farmacocinético de cualquiera de esos 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 debe estar acompañado del uso de contracepción efectiva.

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 o en mujeres fértiles que no usan anticoncepción. El adefovir dipivoxil sólo debería administrarse durante el embarazo si los posibles efectos beneficiosos justifican el riesgo potencial para el feto.

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

Lactancia:

No se puede descartar el riesgo a los recién nacidos/ niños. Hay que dar instrucciones a las madres para que no amamenten a sus hijos si están tomando comprimidos de adefovir dipivoxil.

Fertilidad:

No hay datos disponibles del efecto del adefovir dipivoxil sobre la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos dañinos del adefovir dipivoxil en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad de 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 el adefovir no tenga efectos o tenga efectos mínimos sobre estas capacidades.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad:

En pacientes con enfermedad hepática compensada, los efectos adversos más frecuentes reportados durante 48 semanas de tratamiento con adefovir dipivoxil fueron astenia (13%), cefalea (9%), dolor abdominal (9%) y nauseas (5%).



[Handwritten Signature]
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

En pacientes con enfermedad hepática descompensada, las reacciones adversas reportadas más frecuentemente durante la terapia con adefovir de 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 la lamivudina fueron tratados con 10 mg de adefovir dipivoxil una vez al día, por hasta 203 semanas (mediana 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, los efectos adversos se presentan por orden decreciente de gravedad. La frecuencia se define como muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o desconocido (identificadas a través de vigilancia post-comercialización y la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: resumen tabulado de efectos adversos asociados con adefovir dipivoxil basado en estudios clínicos y experiencia post-comercialización

Frecuencia	Adefovir dipivoxil
<i>Desórdenes del sistema nervioso</i>	
Comunes:	cefalea
<i>Desórdenes gastrointestinales:</i>	
Comunes:	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, náusea, flatulencia
Desconocido:	Pancreatitis
<i>Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:</i>	
Comunes:	Erupción cutánea, prurito
<i>Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo:</i>	
Desconocido:	Osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo e infrecuentemente contribuye a fracturas óseas) y miopatía, ambos asociados con tubulopatía renal proximal.
<i>Desórdenes urinarios y renales:</i>	
Muy comunes:	Aumento de creatinina
Comunes:	Falla renal, función renal anormal, hipofosfatemia
Desconocido:	Síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal
<i>Desórdenes 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 **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

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 efectos adversos 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 la 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 discontinuados del estudio debido la concentración sérica de creatinina aumentada. Los pacientes con un aumento de creatinina confirmado 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 el descenso de la concentración de carnitina en 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 **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

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 o post- trasplante hepático, 4% (19/467) de los pacientes suspendieron el tratamiento de adefovir dipivoxil debido a efectos adversos renales.

Población pediátrica:

Debido a la información de seguridad y eficacia insuficiente, Hepsera no debe ser usado en niños de menos de 18 años de edad (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y *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, además de 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.

El adefovir puede ser eliminado por hemodiálisis; la media del clearance de adefovir durante la hemodiálisis alcanza 104 ml/min. No se ha estudiado la eliminación del 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:

A una temperatura inferior a los 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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



4 1 0 6



PROYECTO DE PROSPECTO

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado por: GlaxoSmithKline Teda Tianjin, China.
Elaborador alternativo: Patheon Inc, Canada. Acondicionamiento secundario alternativo:
GlaxoSmithKline Inc, Canada.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline
Argentina S.A. (011) 4725-8900.

EMA SmPC 13-05-14 Fecha de última revisión:/...../.....Disp. N°




GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



Información para el paciente

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 usa

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

La infección por el virus de la hepatitis B lleva a daño en el hígado. Hepsera reduce la cantidad de virus en su cuerpo, y ha mostrado reducir el daño hepático.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR HEPSERA

No tome Hepsera

- Si es alérgico al adefovir, adefovir dipivoxil o cualquier otro ingrediente del producto.
- Dígale a su médico si puede ser alérgico al adefovir, adefovir dipivoxil o cualquier otro ingrediente del producto.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de tomar Hepsera

- Hable con 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 su médico puede monitorear su salud más frecuentemente.
- **No debe de tomar Hepsera sin consejo de su médico.**
- **Luego de dejar de tomar Hepsera hable con 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. 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, Posible efectos adversos.
 - **Su médico debería pedirle análisis de sangre cada tres meses** para verificar que el medicamento está controlando su hepatitis B.
- **Tenga cuidado de no infectar a otras personas.** Hepsera no reduce el riesgo de contagiar la hepatitis B a otros a través del contacto sexual o contaminación sanguínea. Ud. debe continuar tomando precauciones para evitar esto. Existe una vacuna para proteger a aquellos en riesgo de infectarse con VHB.
- Si Ud. es VIH positivo, este medicamento no controlará su infección por VIH.

Niños y adolescentes

- **No use Hepsera en niños y adolescentes menores a 18 años.**

Otros medicamentos y Hepsera

- No tome Hepsera si toma medicamentos que contienen tenofovir.
- **Hable con su médico o farmacéutico** si Ud. está tomando, ha tomado recientemente o debe tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos y productos herbarios de venta libre.
- **Es especialmente importante que hable con su médico** si está tomando o ha tomado recientemente cualquiera 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 puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Si Ud. está embarazada o dando el pecho, 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.

- **Hable con su médico inmediatamente si Ud. está embarazada** o planea quedar embarazada. No se sabe si Hepsera es seguro durante el embarazo en humanos.
- **Use un método efectivo de anticoncepción** para evitar quedar embarazada o si es una mujer en edad fértil y está tomando Hepsera.
- **No amamante mientras tome Hepsera.** No se conoce si la sustancia activa de este medicamento pasa a la leche.

Hepsera contiene lactosa

Si Ud. es intolerante a lactosa, o si le ha dicho que tiene intolerancia a ciertos azúcares, hable con su médico antes de tomar Hepsera.

3. CÓMO TOMAR HEPSERA

Siempre tome Hepsera exactamente como le indicó su médico. Esto es para asegurarse que el medicamento es efectivo y para reducir el riesgo de desarrollar resistencia al tratamiento. Hable con su médico o farmacéutico si no está seguro.

- **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 que lo que debiera

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

Si olvidó tomar Hepsera o tuvo vómitos

Es importante no saltarse ninguna dosis.

- **Si olvida una dosis** de Hepsera, tómela tan pronto pueda, y luego tome la próxima dosis 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 juntas).
- **Si Ud. tiene vómitos dentro de una hora de haber tomado Hepsera** tome un nuevo comprimido de Hepsera. 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

- **Consulte con su médico inmediatamente de cualquier síntoma nuevo**, inusual o empeoramiento que note luego de dejar 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, hable con su médico o farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todo medicamento, este medicamento puede tener efectos adversos, aun que no todos los pacientes los tengan.

Efectos adversos raros

(Pueden afectar a menos de 1 en 10.000 pacientes que toman Hepsera)

- **La acidosis láctica es un efecto adverso serio, pero muy raro de Hepsera.** Puede provocar aumento del ácido láctico en la sangre y agrandamiento del hígado. La acidosis láctica ocurre más frecuentemente en mujeres, particularmente si tiene mucho sobrepeso. Las personas con enfermedad de hígado 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 comunes de Hepsera. Si Ud. los padece, es improbable que sea serio, pero debe consultar. Su médico lo controlará regularmente mientras toma Hepsera.

Efectos adversos comunes

(Pueden afectar a 1 a 10 en 100 pacientes 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 análisis de sangre

Hable con su médico o farmacéutico si le preocupan.

Efectos adversos muy comunes

(Pueden afectar a más de 10 en 100 pacientes que toman Hepsera)

- Debilidad

Hable con su médico o farmacéutico si esto le preocupa.

Efectos adversos antes o después de un trasplante

Algunos pacientes han experimentado

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

Hable con su médico o farmacéutico si le preocupan.

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

Otros posibles efectos adversos

Algunos pacientes pueden experimentar

- Falla renal
- Daño en la 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 y debilidad.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)

5- COMO ALMACENAR HEPSERA

Mantener fuera del alcance de los niños.

No usar luego de la fecha de vencimiento.

Conservar a una temperatura inferior a los 30°C.

No tirar 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


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo B. Camino
 Director Técnico
 Apoderado

4106



PROYECTO DE PROSPECTO

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

HEPSERA se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos.

"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"

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.

Elaborador alternativo: Patheon Inc, Canada. Acondicionamiento secundario alternativo: GlaxoSmithKline Inc, Canada.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. (011) 4725-8900.

EMA SmPC 13-05-14 Fecha de última revisión:/.../.....Disp. N°


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

