



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5364

BUENOS AIRES, 10 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011932-12-4 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 para la Especialidad Medicinal denominada HEPSERA / ADEFOVIR DIPIVOXIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 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.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

5
108



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5364

Que a fojas 140 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada HEPSERA / ADEFOVIR DIPIVOXIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg, aprobada por Certificado N° 51.320 y Disposición N° 1158/04, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 18 a 56.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1158/04 los prospectos autorizados por las fojas 18 a 30, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **5364**

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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011932-12-4

DISPOSICIÓN N° **5364**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

407
9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5364**..... 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 RECUBIERTOS 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.	Anexo de Disposición N° 4936/09.-	Prospectos de fs. 18 a 56, corresponde desglosar de fs. 18 a 30.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM

5
2012



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 51.320 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....10 SEP 2012.....,del mes de.....

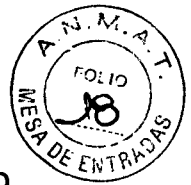
Expediente N° 1-0047-0000-011932-12-4

DISPOSICIÓN N° **5364**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

5364



PROYECTO DE PROSPECTO

HEPSERA
ADEFOVIR DIPIVOXIL 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria China

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto 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.
- Enfermedad hepática descompensada.

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, 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.
- Evidencia clínica del VHB resistente a la lamivudina, con enfermedad hepática compensada o descompensada, incluyendo pacientes pre y post-transplante 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.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GUEBA
CO-DIRECTOR TÉCNICA
M.P. 15478

La resistencia al adefovir dipivoxil puede conducir a un rebote en la carga viral que puede resultar en la exacerbación de la hepatitis B y, en el establecimiento de una función hepática disminuida, llevar a una descompensación hepática y un posible resultado fatal.

En los pacientes con evidencia de resistencia a lamivudina (rtL180M, rtA181T, y/o rtM2041/V) o con exposición previa a lamivudina, adefovir dipivoxil debe ser utilizado en combinación con lamivudina y no como monoterapia de adefovir con el fin de reducir el riesgo de resistencia a adefovir.

A fin de reducir el riesgo de resistencia en pacientes que reciben adefovir dipivoxil en monoterapia, debería considerarse una modificación del tratamiento si las copias séricas de ADN del VHB permanecen por encima de 1.000 copias/ml.

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 basal 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 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 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 (LLQ 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 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 basales.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARRIOLA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

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 (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 técnica de 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.

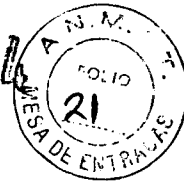
Experiencia en pacientes con enfermedad hepática compensada y VHB resistente a la lamivudina: En un estudio doble ciego y comparativo en pacientes con hepatitis B crónica con VHB resistente a la lamivudina (n=58), no se observó ninguna reducción media del ADN del VHB luego de 48 semanas de tratamiento 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

5364



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.

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% y 17% tras una duración mediana de exposición de 135 y 189 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, tanto *in vitro* en pacientes, sugieren que la mutación de resistencia asociada a adefovir rtA181V puede conferir una susceptibilidad reducida a lamivudina.

Propiedades farmacocinéticas:

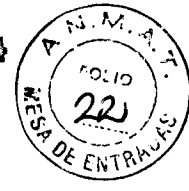
• **Absorción:**

El adefovir dipivoxil es una prodroga (éster dipivaloximetílico) del adefovir. 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA DEL VALLE GARRAYDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

5364



administrar 10 mg de adefovir dipivoxil con una comida rica en grasas. El valor de t_{max} 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 con niños ni con 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_{max} (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 ± 176	1.240 ± 629
Cl/F (ml/min)	$469 \pm 99,0$	$356 \pm 85,6$	237 ± 118	$91,7 \pm 51,3$
Cl_{renal} (ml/min)	$231 \pm 48,9$	$148 \pm 39,3$	$83,9 \pm 27,5$	$37,0 \pm 18,4$

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARINA ARCAYA GARCÍA LIDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478



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 <50 ml/min o de aquellos que padecen insuficiencia renal terminal y requieran diálisis (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

No se ha investigado la farmacocinética del adefovir en pacientes con clearance de creatinina <10 ml/min, ni en aquellos con enfermedad renal terminal tratada con otros tipos de diálisis (por ej.: Diálisis peritoneal ambulatoria) (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

• **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**).

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 algunas complicaciones a largo plazo, como el carcinoma hepatocelular o la cirrosis descompensada.

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, el tratamiento debería ser administrado al menos hasta la seroconversión del HBeAg (pérdida del HBeAg y ADN del VHB con detección del HBeAb en dos muestras de suero consecutivas separadas al menos 3 meses) o hasta la seroconversión del HBsAg o en caso de evidencia de pérdida de eficacia (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

En pacientes HBeAg-negativo (mutante pre-core), el tratamiento debería ser administrado al menos hasta la seroconversión del HBsAg o en caso de evidencia de pérdida de eficacia como se describe más arriba. ✓

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

Niños y adolescentes: No ha sido establecida la seguridad y eficacia de **HEPSERA** en pacientes menores de 18 años. No debería administrarse **HEPSERA** a niños y adolescentes. ✓

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 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. 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. No se ha evaluado

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCA DE GUERRA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

clínicamente la seguridad y efectividad de estas normas para el ajuste del intervalo de tratamiento y la función renal (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

	Clearance de creatinina (ml/min)*		Pacientes sometidos a hemodiálisis
	30 – 49	10 – 29	
Intervalo posológico recomendado	Cada 48 horas	Cada 72 horas	Cada 7 días después de la diálisis**

* Calculado a partir del peso corporal ideal.

** Después de una diálisis acumulada de 12 horas o de tres sesiones de diálisis, cada una de cuatro horas de duración.

No hay recomendaciones de dosis disponibles para pacientes no hemodializados con clearance de creatinina <10 ml/min.

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

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Función renal: El tratamiento con adefovir dipivoxil puede inducir 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. ✓

Es importante monitorear la función renal de los pacientes durante el tratamiento con **HEPSERA**. En pacientes con riesgo de, o historial de disfunción renal, se recomienda un monitoreo de rutina para detectar cambios tanto en la creatinina sérica como en el fosfato sérico. ✓

El adefovir se elimina por vía renal mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa; por eso, se recomienda ajustar el intervalo de dosis de adefovir dipivoxil 10 mg en los pacientes con un clearance de creatinina <50 ml/min (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). ✓

La administración simultánea de 10 mg de adefovir dipivoxil y de medicamentos eliminados mediante secreción tubular activa puede conducir a un incremento de las concentraciones séricas de adefovir o del medicamento concomitante debido a la competición por esta vía excretora (Ver **Interacciones**). ✓

✓ En los pacientes con una función renal normal deberían monitorearse los cambios de creatinina sérica cada 3 meses y calcular el clearance de creatinina.

Se recomienda prudencia ante pacientes con clearance de creatinina <50 ml/min y en pacientes tratados con medicamentos que puedan modificar la función renal. Debe monitorearse estrechamente la función renal de estos pacientes, con una frecuencia que depende del estado clínico del enfermo. ✓

No se ha estudiado en pacientes con clearance de creatinina inferiores a 10 ml/min (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Estos pacientes precisan una vigilancia estrecha, tanto para detectar las posibles reacciones adversas como para asegurar que se mantiene la eficacia. ✓

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARILYN ARLAYA BARBONEDA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.P. 16478

No se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal, tratados con otras formas de diálisis, como la diálisis peritoneal ambulatoria. ✓

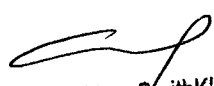
Pacientes que están tomando medicamentos que pueden afectar a la función renal: adefovir dipivoxil no debe administrarse conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato o con productos que lo contengan (comprimidos con la combinación emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o comprimidos con la combinación efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato). ✓

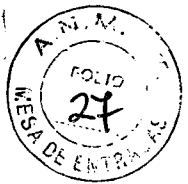
Se recomienda precaución en pacientes que están tomando otros medicamentos que pueden afectar a la función renal o que son excretados por vía renal (por ej.: ciclosporina y tacrolimus, aminoglucósidos por vía intravenosa, anfotericina B, foscarnet, pentamidina, vancomicina, o medicamentos excretados 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 enfermo. ✓

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**). Se ha reportado que pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis pueden tener más riesgo de descompensación hepática y severas exacerbaciones de la hepatitis, incluyendo la muerte tras la reagudización de la hepatitis, y precisan, por lo tanto, un estrecho monitoreo durante el tratamiento.

Después de interrumpir el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente durante varios meses, 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 elevaciones de la ALT sérica en los pacientes tratados con 10 mg de adefovir dipivoxil no se acompañaron de las alteraciones clínicas ni de laboratorio propias de la descompensación hepática. Si bien la mayoría de los acontecimientos parecen haber remitido de forma espontánea, o se han resuelto al reanudar el tratamiento, se han descrito algunos casos de reagudización severa de la hepatitis, incluso de muerte. Se desconoce la relación entre la reagudización de la hepatitis y la discontinuación del adefovir dipivoxil. 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.


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 Apoderada



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:

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

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

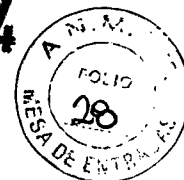
El adefovir no alteró la farmacocinética de la trimetoprima/sulfametoxazol, paracetamol, ibuprofeno, tenofovir disoproxil fumarato, ni tacrolimus, cinco medicamentos que también son objeto de secreción tubular o que pueden serlo. ✓

La farmacocinética del adefovir no se modificó tras administrar 10 mg de adefovir dipivoxil junto con trimetoprima/sulfametoxazol, paracetamol, o tenofovir disoproxil fumarato (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). Las comparaciones realizadas con datos farmacocinéticos históricos de sujetos sanos y de pacientes infectados por VHB sugieren que la farmacocinética de adefovir no se ve afectada por la coadministración de tacrolimus. ✓

La administración concomitante de 10 mg de adefovir dipivoxil y de 800 mg de ibuprofeno 3 veces al día, determinó un aumento del ABC y de la C_{máx} del adefovir, del 23% y del 33%, respectivamente. Estos incrementos se atribuyeron a una mayor biodisponibilidad, más que a un descenso del clearance renal, y no se consideran clínicamente relevantes. ✓

El adefovir se excreta por vía renal, a través de una combinación de filtración glomerular y de secreción tubular activa. Además del ibuprofeno, lamivudina, paracetamol, trimetoprima/sulfametoxazol y tacrolimus, no se ha evaluado el efecto de la administración simultánea de adefovir dipivoxil 10 mg con otros medicamentos excretados por vía renal, o con otros medicamentos que alteran la función renal. 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**). ✓

Con dosis de adefovir dipivoxil de 6 a 12 veces mayores que la dosis recomendada de 10 mg para el tratamiento de la hepatitis B crónica, no hubo interacciones con zidovudina, nelfinavir, nevirapina, indinavir, efavirenz, delavirdina o lamivudina. La administración simultánea de 60 mg de adefovir dipivoxil con cápsulas blandas de saquinavir aumentó el ABC de adefovir (20%) y la administración concomitante con comprimidos tamponados de didanosina aumentó el ABC de didanosina (29%). Ninguno de estos incrementos de la exposición sistémica se consideró clínicamente significativo. ✓



No hay ningún dato disponible sobre el uso concomitante con otros medicamentos (incluido el interferón). ✓

Embarazo y Lactancia:

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.

El adefovir dipivoxil sólo debería administrarse durante el embarazo si los posibles efectos beneficiosos justifican el riesgo potencial para el feto.

No se conocen datos sobre el efecto 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.

Debido a que se desconocen los posibles riesgos para el feto humano en desarrollo, se recomienda que las mujeres potencialmente en edad fértil tratadas con adefovir dipivoxil utilicen medidas anticonceptivas eficaces. ✓

Lactancia:

Se desconoce si adefovir se excreta en la leche materna. Hay que dar instrucciones a las madres para que no amamenten a sus hijos si están tomando comprimidos de adefovir dipivoxil.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. ✓

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática compensada: La evaluación de las reacciones adversas se basa en 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. Las reacciones adversas que se consideraron, al menos, posiblemente relacionadas con el tratamiento en las primeras 48 semanas se enumeran a continuación, clasificadas por órganos, aparatos y según su frecuencia absoluta. La frecuencia se define como muy comunes (>1/10), comunes ($\geq 1/100$, <1/10) o poco comunes ($\geq 1/1.000$, <1/100). ✓

Trastornos gastrointestinales:

Comunes ($\geq 1/100$, <1/10): Diarrea, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, flatulencia.

Generales:

Muy comunes (>1/10): Astenia.

Trastornos en el sistema nervioso:

Comunes ($\geq 1/100$, <1/10): Cefalea.

Aparato genitourinario:

Poco comunes ($\geq 1/1.000$, <1/100): Aumento de la creatinina.

El aumento de creatinina se identificó como una reacción adversa en el tratamiento a largo plazo a través de dos estudios. ✓

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARJAYÁ CARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

En 125 pacientes HBeAg-negativo (hasta 226 semanas de duración), 4 pacientes han confirmado incrementos en la concentración de creatinina sérica de al menos 0,5 mg/dl respecto al nivel basal con un paciente discontinuado del estudio dada la elevada concentración de creatinina sérica. ✓

En 65 pacientes HBeAg-positivo (hasta 234 semanas de duración), 6 pacientes han confirmado incrementos en la concentración de creatinina sérica de al menos 0,5 mg/dl respecto al nivel basal con 2 pacientes discontinuados del estudio dada la elevada concentración de creatinina sérica. ✓

Después de interrumpir el tratamiento con 10 mg de adefovir dipivoxil se observaron manifestaciones clínicas y de laboratorio de reagudización de la hepatitis (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). ✓

Trastornos hepatobiliares:

Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Incrementos en ALT luego del tratamiento. ✓

Experiencia en pacientes con VHB resistente a lamivudina pre y post-trasplante: En un estudio abierto se trató a pacientes con hepatitis B crónica y VHB resistente a la lamivudina, pre-trasplante hepático (n=226) y post-trasplantados (n=241), con 10 mg de adefovir dipivoxil una vez al día hasta 203 semanas, con una media de duración del tratamiento de 51 y 99 semanas, respectivamente. Las reacciones adversas consideradas, al menos, como posiblemente relacionadas al tratamiento, se enumeran a continuación, clasificadas por órganos, aparatos y según su frecuencia absoluta. La frecuencia se define como muy comunes ($> 1/10$) o comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Trastornos gastrointestinales:

Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Rash, prurito.

Trastornos nutricionales y del metabolismo:

Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Hipofosfatemia.

Generales:

Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Astenia.

Trastornos en el sistema nervioso:

Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Cefalea.

Aparato genitourinario:

Muy comunes ($> 1/10$): Aumento de la creatinina.

Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Fallo renal, insuficiencia renal. ✓

Ocurrieron cambios en la función renal de pacientes en lista de espera de trasplante de hígado y post-trasplante con factores de riesgo de disfunción renal, que incluyen el uso concomitante de ciclosporina y tacrolimus, insuficiencia renal de base, hipertensión, diabetes y trasplante en estudio. El 4% (19/467) de los pacientes discontinuaron el tratamiento con adefovir dipivoxil debido a los eventos adversos renales. ✓

Experiencia post-comercialización: Además de las reacciones adversas a medicamentos identificadas a partir de los ensayos clínicos se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso tras la autorización de adefovir dipivoxil. Debido a que estos eventos han sido informados voluntariamente desde una población de tamaño desconocido, no se puede realizar el cálculo de frecuencia. ✓

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:

Osteomalacia (se manifiesta como dolor óseo y contribuye a fracturas óseas de manera poco frecuente) y miopatía, ambos asociados con tubulopatía proximal renal.

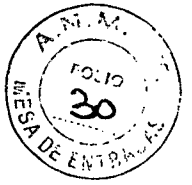
Trastornos del metabolismo y nutrición:

Hipofosfatemia. ✓

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Scasserra

Apoderada

**Trastornos gastrointestinales:**

Pancreatitis.

Trastornos renales y urinarios:

Síndrome de Falconi, tubulopatía proximal renal. ✓

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 vómitos 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.

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 recubiertos.

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.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Teda Tianjin, China.

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.

GCCSI12 - IPI08

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N°

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARINA ARCAJA GARRALDA
C.O. - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478