

# Hepsera<sup>®</sup>

## adefovir dipivoxila



### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### Forma farmacêutica, via de administração e apresentações comercializadas

Hepsera<sup>®</sup> é apresentado sob a forma de comprimidos para uso oral contendo 10 mg de adefovir dipivoxila, em embalagens contendo 30 comprimidos.

#### Composição

Cada comprimido contém:

adefovir dipivoxila .....	10,0 mg
Excipientes* (amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, lactose, talco, estearato de magnésio).....	q.s.p. 1 comprimido

\* Não contém glúten.

#### Uso Adulto

### II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

#### 1. Como este medicamento funciona?

Hepsera<sup>®</sup> reduz a replicação do vírus da hepatite B (HBV), pois possui a capacidade de inibir enzimas fundamentais para a multiplicação do vírus, denominadas HBV DNA polimerases. O tempo médio estimado de início da ação de Hepsera<sup>®</sup> é de 1 a 4 horas.

#### 2. Por que este medicamento foi indicado?

Hepsera<sup>®</sup> é indicado para o tratamento da hepatite B crônica com evidência de replicação viral, em adultos.

#### 3. Riscos do medicamento

##### Contra-indicações

Não use Hepsera<sup>®</sup> caso você possua hipersensibilidade conhecida ao adefovir, adefovir dipivoxila ou a qualquer componente da fórmula (veja os componentes em *Composição*). A segurança e a eficácia de Hepsera<sup>®</sup>, em pacientes menores de 18 e maiores de 65 anos, ainda não foram estabelecidas.

##### Advertências e precauções

Atenção: este medicamento é de uso exclusivamente oral.

Se você possui histórico de disfunção ou doença renal, doença hepática avançada ou cirrose, informe imediatamente ao seu médico.

O tratamento com Hepsera<sup>®</sup> não reduz o risco de transmissão da hepatite B para outros, sendo assim, continue tomando os cuidados apropriados.

Em pacientes co-infectados com HIV, que não estejam fazendo terapia antiretroviral, mas estejam fazendo uso de Hepsera<sup>®</sup>, existe risco de mutação do HIV.

##### Interações medicamentosas

A administração concomitante de Hepsera<sup>®</sup> com outros medicamentos que sejam eliminados por secreção tubular, ou alterem a secreção tubular, podem aumentar a concentração sérica tanto de Hepsera<sup>®</sup>, quanto do outro medicamento, portanto:

**Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Este medicamento é contra-indicado para uso em crianças.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento ou que estejam amamentando, exceto sob orientação médica.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.**

**Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico, pode ser perigoso para sua saúde.**

#### 4. Como devo usar este medicamento?

Os comprimidos de Hepsera<sup>®</sup> são redondos, de cor branca a amarelada, com as faces planas e a borda chanfrada.

Você deve ingerir 1 comprimido de Hepsera<sup>®</sup> 10 mg, uma vez ao dia (a cada 24h) com auxílio de um copo de água. Pode ser ingerido com ou sem alimentos. A duração ideal do tratamento ainda é desconhecida.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

#### 5. Quais os males que este medicamento pode causar?

O uso de Hepsera<sup>®</sup> pode provocar reações adversas, entretanto nem todo mundo apresenta essas reações.

1. Distúrbios gerais muito comuns: astenia.
2. Distúrbios gastrointestinais comuns: dor abdominal, náuseas, flatulência, diarreia, dispepsia.
3. Distúrbios do sistema nervoso comuns: dor de cabeça.

As seguintes reações adversas foram observadas durante a comercialização de **Hepsera**<sup>®</sup>:

- Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo: fraqueza muscular e dores nos ossos. Ambas associadas a tubulopatia renal proximal
- Distúrbios renais e urinários: Tubulopatia renal proximal, síndrome de Fanconi.

**Atenção este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.**

## 6. O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Se você ingerir uma grande quantidade de **Hepsera**<sup>®</sup> de uma só vez, procure socorro médico. **Hepsera**<sup>®</sup> deve ser removido por hemodiálise.

## 7. Como e onde devo guardar este medicamento?

Mantenha o produto na embalagem original. **Hepsera**<sup>®</sup> deve ser conservado abaixo de 30°C.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. Características farmacológicas

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

O adefovir dipivoxila é uma pré-droga oral de adefovir, um análogo fosfonato nucleotídico acíclico de monofosfato de adenosina, que é ativamente transportado para as células de mamíferos, onde é convertido por enzimas receptoras para adefovir difosfato. O adefovir difosfato inibe as polimerases virais competindo pela ligação direta com o substrato natural (trifosfato de desoxiadenosina) e, após incorporação ao DNA viral, causa a eliminação da cadeia de DNA. O adefovir difosfato inibe seletivamente as polimerases do DNA do vírus da hepatite B (HBV) em concentrações 12, 700 e 10 vezes mais baixas do que aquelas necessárias para inibir as polimerases do DNA humano  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , respectivamente. O adefovir difosfato tem uma meia-vida intracelular de 12 a 36 horas em linfócitos ativados e em repouso.

##### Efeitos farmacodinâmicos

O adefovir é ativo contra hepadnavírus *in vitro*, incluindo todas as formas comuns do HBV resistente à lamivudina (L528M, M552I, M552V, L528M/M552V), mutações associadas ao famciclovir (V521L, P525L, L528M, TS32S ou V555I) e mutações de escape de imunoglobulina B (T476N e W501Q) e em modelos animais *in vivo* do HBV.

Tem-se demonstrado que duas mutações (rtN236T e rtA181V) no domínio da transcriptase reversa do HBV estão associadas com resistência ao adefovir.

*In vitro*, a mutação rtN236T reduz de 4 a 14 vezes a suscetibilidade ao adefovir e a mutação TTA181V reduz de 2,5 a 4,2 vezes a suscetibilidade ao adefovir.

*In vitro*, a mutação rtN236T reduz em 2 a 3 vezes a suscetibilidade à lamivudina e a mutação TTA181V reduz em 2,5 a 4,2 vezes a suscetibilidade à lamivudina.

A resistência ao adefovir pode resultar em rebote de carga viral que pode ocasionar exarcebação da hepatite B, e no cenário de uma função hepática diminuída, levar a uma descompensação hepática e a possíveis consequências fatais.

A fim de reduzir o risco de resistência, em pacientes resistentes à lamivudina, o adefovir dipivoxila deve ser utilizado em associação com lamivudina e não adefovir dipivoxila como monoterapia.

Visando reduzir o risco de resistência em pacientes que recebem adefovir dipivoxila como monoterapia, deve ser considerada uma modificação do tratamento se os níveis séricos de HBV DNA permanecerem acima de 1.000 cópias/ml.

### Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

A biodisponibilidade oral de adefovir da dose de 10 mg de adefovir dipivoxila é de 59%. Após administração oral de uma dose única de 10 mg de adefovir dipivoxila a pacientes com hepatite B crônica, a concentração sérica máxima mediana (faixa) ( $C_{max}$ ) foi atingida após 1,75h (0,58-4,0h). Os valores medianos de  $C_{max}$  e  $ASC_{0-\infty}$  foram 16,70 (9,66-30,56) ng/ml e 204,40 (109,75-356,05) ng.h/ml, respectivamente. A co-administração de 10 mg de adefovir dipivoxila com alimentos não afetou a exposição sistêmica ao adefovir.

#### Distribuição

Estudos pré-clínicos mostram que após a administração oral de adefovir dipivoxila, o adefovir é distribuído para a maioria dos tecidos, com as concentrações mais altas ocorrendo nos rins, fígado e tecidos intestinais. A ligação *in vitro* de adefovir ao plasma humano ou proteínas séricas humanas é de  $\leq 4\%$ , respectivamente, em concentrações de adefovir de 0,1 a 25  $\mu\text{g/ml}$ . O volume de distribuição no estado de equilíbrio após administração intravenosa de 1,0 ou 3,0 mg/kg/dia é de  $392 \pm 75$  e  $352 \pm 9$  ml/kg, respectivamente.

#### Metabolismo

Após administração oral, adefovir dipivoxila é rapidamente convertido para adefovir. Em concentrações substancialmente mais altas ( $> 4.000$  vezes) do que aquelas observadas *in vivo*, o adefovir não inibiu quaisquer das seguintes isoformas de CYP450: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. O adefovir não é um substrato destas enzimas. Com base nos resultados desses experimentos *in vitro* e da via de eliminação conhecida de adefovir, o potencial para interações mediadas por CYP450 envolvendo adefovir com outros produtos medicinais é baixo.

#### Eliminação

O adefovir é eliminado por via renal, por uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após a administração repetida de 10 mg de adefovir dipivoxila, 45% da dose são recuperados como adefovir na urina durante 24 horas. As concentrações plasmáticas de adefovir diminuíram de maneira biexponencial, com uma meia-vida de eliminação terminal mediana de 7,22h (4,72-10,70h).

Linearidade/não-linearidade: a farmacocinética de adefovir é proporcional à dose ao longo de uma faixa de doses de adefovir

dipivoxila de 10 a 60 mg, e não é influenciada pela administração repetida.

### Populações especiais de pacientes

**Sexo:** a farmacocinética de adefovir foi similar em pacientes de ambos os sexos.

**Idosos:** estudos farmacocinéticos não foram conduzidos em idosos.

**Crianças:** estudos farmacocinéticos não foram conduzidos em crianças.

**Etnia:** os dados disponíveis não parecem indicar nenhuma diferença na farmacocinética com relação à raça.

**Insuficiência renal:** em pacientes com disfunção renal moderada ou grave, ou com doença renal em estágio terminal (ESRD) que necessitam diálise, os valores de  $C_{máx}$ ,  $ASC_{0-\infty}$  e  $t_{1/2}$  de adefovir foram maiores. Recomenda-se que o intervalo de administração de adefovir dipivoxila 10 mg seja modificado em pacientes com *clearance* de creatinina < 50 ml/min ou em pacientes que já têm ESRD e que requerem diálise (ver *Posologia*).

A média (+SD) dos parâmetros farmacocinéticos do adefovir seguiu a administração de 1 dose de **Hepsera**® 10 mg a pacientes com vários níveis de insuficiência renal como descrito na tabela abaixo:

Grupo de função renal	Sem disfunção	Leve	Moderada	Grave
<i>Clearance</i> de creatinina (ml/min) basal	> 80 (n = 7)	50-80 (n = 8)	30-49 (n = 7)	10-29 (n = 10)
$C_{máx}$ (ng/ml)	17,8 + 3,22	22,4 + 4,04	28,5 + 8,57	51,6 + 10,3
$ASC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	201 + 40,8	266 + 55,7	455 + 176	1.240 + 629
CL/F (ml/min)	469 + 99,0	356 + 85,6	237 + 118	91,7 + 51,3
CL renal (ml/min)	231 + 4839	148 + 39,3	83,9 + 27,5	37,0 + 18,4

Uma sessão de 4 horas de hemodiálise remove aproximadamente 35% da dose de adefovir. O efeito da diálise peritoneal na remoção do adefovir não foi avaliado.

**Insuficiência hepática:** as propriedades farmacocinéticas foram similares em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave, em comparação com voluntários sadios (ver *Posologia*).

### Dados clínicos

#### Surgimento de cepas de HBV resistentes ao adefovir durante os estudos clínicos:

##### Monoterapia

Em um estudo controlado com placebo de fase 3, análises genotípicas e fenotípicas foram realizadas em HBV isolados de 271 pacientes com HBeAg positivos ou suspeitos de mutação *pré-core*, tratados com 10 mg de **Hepsera**® por 48 semanas. Não foram identificadas mutações da HBV DNA polimerase associadas à resistência ao adefovir em pacientes em que a genotipagem do HBV foi realizada no início do tratamento e na semana 48.

Em pacientes HBeAg negativos, a probabilidade acumulada de mutações de resistência associadas ao adefovir foi de 3%, 11%, 18% e 29% em 96, 144, 192 e 240 semanas de uso da droga, respectivamente.

Em pacientes HBeAg positivos, a incidência de mutações de resistência associadas ao adefovir foi de 3%, 17%, e 20% após uma exposição de duração média de 135, 189 e 235 semanas, respectivamente.

*Estudos em que **Hepsera**® foi adicionado à lamivudina em pacientes com resistência à lamivudina:*

Em um estudo aberto, pré e pós-transplante de fígado com evidência clínica de HBV resistente à lamivudina, nenhuma mutação de resistência associada ao adefovir foi observada na semana 48.

Com 3 anos de uso, nenhum paciente recebendo **Hepsera**® e lamivudina desenvolveu resistência ao **Hepsera**®. Entretanto, 4 pacientes que descontinuaram o tratamento com lamivudina desenvolveram mutação rT236T enquanto recebiam **Hepsera**® em monoterapia, e em todos o HBV voltou a ser detectado.

## 2. Resultados de eficácia

No que se refere ao parâmetro de eficácia primária, adefovir dipivoxila 10 mg demonstrou melhora histológica estatisticamente significativa em comparação com o placebo. Os pacientes tratados com adefovir dipivoxila tiveram reduções nas necro-inflamações e fibrose em relação ao placebo entre as biópsias pré-tratamento e da semana 48. O tratamento com adefovir dipivoxila foi associado com melhora histológica em todos os subgrupos demográficos e de estado pré-tratamento da doença.

Os níveis séricos de DNA de HBV foram rápida e significativamente reduzidos em pacientes tratados com adefovir dipivoxila 10 mg, em comparação com pacientes que receberam placebo, conforme determinado pela alteração mediana em relação aos valores basais e na proporção de pacientes com DNA de HBV < 400 cópias/ml na semana 48.

Além do benefício antiviral direto, os pacientes tratados com adefovir dipivoxila 10 mg tiveram reduções estatisticamente significativas nos níveis de ALT (ALANINA AMINOTRANSFERASE) e uma proporção mais alta atingiu normalização de ALT, em comparação com pacientes tratados com placebo.

Em pacientes HBeAg positivos, uma proporção significativamente mais alta de pacientes tratados com adefovir dipivoxila 10 mg, em comparação com placebo, atingiu soroconversão de HBeAg e perda de HBeAg.

## 3. Indicações

**Hepsera**® é indicado para o tratamento de hepatite B crônica em adultos, com evidências de replicação viral do HBV.

Reduções na replicação viral e melhora na função hepática também foram demonstradas em estudos de suporte em um número limitado de pacientes com hepatite B crônica, com evidências genotípicas de resistência à lamivudina, incluindo pacientes com doença hepática compensada ou descompensada e pacientes co-infectados com o HIV.

## 4. Contra-indicações

O adefovir dipivoxila é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a adefovir, adefovir dipivoxila ou a qualquer um dos excipientes em **Hepsera**® comprimidos.

## 5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Produto de uso exclusivamente oral. Mantenha o produto na embalagem original. **Hepsera**<sup>®</sup> deve ser conservado abaixo de 30°C.

## 6. Posologia

### Adultos (18-65 anos)

A dose recomendada de adefovir dipivoxila é 10 mg (um comprimido) uma vez ao dia, administrado por via oral com ou sem alimentos.

A indicação foi obtida principalmente com base em estudos clínicos com 48 semanas de duração. A duração ideal do tratamento é desconhecida.

A relação entre a resposta ao tratamento e os resultados a longo prazo como carcinoma hepatocelular ou cirrose descompensada são desconhecidos.

### Crianças e adolescentes (< 18 anos)

A segurança e a eficácia de adefovir dipivoxila em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas (ver *Precauções e Advertências*).

### Idosos (> 65 anos)

A segurança e a eficácia de adefovir dipivoxila em pacientes com idade acima de 65 anos não foram estabelecidas (ver *Precauções e Advertências*). Deve-se tomar cuidado quando **Hepsera**<sup>®</sup> for prescrito para pacientes idosos, já que nestes pacientes observa-se uma frequência maior de disfunção renal e cardíaca e aumento de comorbidades ou do uso de outros medicamentos.

### Insuficiência renal

O adefovir é eliminado por excreção renal. Portanto, ajustes do intervalo de administração são necessários em pacientes com disfunção renal. Nenhum ajuste do intervalo de administração é necessário em pacientes com um *clearance* de creatinina  $\geq$  50 ml/min. Os ajustes do intervalo de administração são necessários em pacientes com um *clearance* de creatinina < 50 ml/min, conforme detalhado na Tabela 1. A frequência de administração recomendada de acordo com a função renal não pode ser excedida (ver *Precauções e Advertências e Farmacocinética, Populações Especiais de Pacientes*). Embora pacientes com insuficiência renal tenham sido incluídos em um estudo farmacocinético, a segurança e a eficácia dos intervalos de doses recomendados não foram avaliadas clinicamente. Dessa forma, a resposta clínica ao tratamento deve ser cuidadosamente monitorada nesses pacientes. Pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 10 ml/min não foram estudados.

### Recomendação de dose em pacientes com insuficiência renal

	<i>Clearance</i> de creatinina (ml/min)		Pacientes submetidos a hemodiálise
	30-49	10-29	
Dose recomendada e intervalo de administração	10 mg a cada 48 horas	10 mg a cada 72 horas	10 mg a cada 7 dias após a diálise

\* Recomendação de administração obtida em estudo no qual a diálise de alto fluxo foi conduzida três vezes por semana.

### Insuficiência hepática

Nenhum ajuste da dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática (ver *Farmacocinética, Populações Especiais de Pacientes*).

## 7. Advertências

Doses mais altas do que aquelas recomendadas não podem ser administradas.

### Função renal

O tratamento com adefovir dipivoxila 10 mg pode resultar em insuficiência renal. Embora o risco global de insuficiência renal em pacientes com função renal normal seja baixo, isso é de especial importância em pacientes sob risco ou aqueles que possuem disfunção renal subjacente e em pacientes em tratamento com drogas que possam afetar a função renal.

É importante monitorar a função renal de todos os pacientes durante o tratamento com adefovir dipivoxila, particularmente aqueles com doença preexistente ou sob risco de insuficiência renal.

Em pacientes que correm o risco ou com um histórico de disfunção renal, recomenda-se o monitoramento de rotina para detecção de alterações tanto nos níveis de creatinina sérica quanto nos níveis de fosfato sérico.

Como adefovir é eliminado por excreção renal, a dose deve ser ajustada em pacientes com um *clearance* de creatinina < 50 ml/min (ver *Posologia*). Pacientes com doença renal em estágio terminal tratados com outras formas de diálise que não a hemodiálise, como por exemplo diálise peritoneal ambulatorial, não foram estudados.

Elevações nos níveis de creatinina sérica e/ou reduções nos níveis de fosfato sérico foram observadas em estudos clínicos, quando adefovir dipivoxila foi administrado em doses três a doze vezes mais altas do que a dose recomendada de 10 mg para o tratamento de hepatite B crônica.

Em pacientes no período pós-transplante de fígado, alterações nos níveis de creatinina sérica foram observadas. Essas alterações foram geralmente leves e foram observadas em pacientes com múltiplos fatores de risco para alterações na função renal (ver *Reações Adversas*).

O adefovir dipivoxila não foi avaliado em pacientes recebendo produtos medicinais nefrotóxicos ou produtos medicinais que são segregados pelo mesmo transportador renal, o Transportador de Ânion Orgânico 1 humano (hOAT1).

Deve-se ter cautela com a co-administração de adefovir dipivoxila 10 mg e produtos medicinais que são eliminados por secreção tubular ativa, porque isso pode levar a um aumento nas concentrações séricas de adefovir ou do produto medicinal co-administrado, devido à competição por esta via de eliminação (ver *Interações Medicamentosas*).

### Função hepática

Os pacientes com doença hepática avançada ou cirrose devem ser rigorosamente monitorados durante o início do tratamento.

Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados por vários meses após descontinuar o tratamento, porque ocorreram exacerbações da hepatite após a descontinuação de adefovir dipivoxila 10 mg. Essas exacerbações ocorreram na ausência de soroconversão do antígeno HBe (HBeAg) e apresentaram-se

como elevações de ALT e aumentos nos níveis séricos do HBV DNA. As elevações nos níveis séricos de ALT que ocorreram em pacientes com função hepática compensada, tratados com adefovir dipivoxila 10 mg não foram acompanhadas por alterações clínicas ou laboratoriais sugestivas de descompensação hepática. A maioria das reações pareceu ser autolimitada. Há relatos de que pacientes com doença hepática avançada ou cirrose apresentam maior risco de descompensação hepática e exacerbação grave da hepatite, incluindo fatalidades.

Há relatos de ocorrência de acidose láctica (na ausência de hipoxemia), algumas vezes fatal, normalmente associada a hepatomegalia grave e esteatose hepática, com o uso de análogos nucleosídeos. O tratamento com análogos nucleosídeos deve ser descontinuado quando os níveis de aminotransferase se elevarem rapidamente, ou se ocorrerem hepatomegalia progressiva ou acidose láctica metabólica de etiologia desconhecida. Deve-se ter cuidado quando análogos nucleosídeos forem prescritos a qualquer paciente (particularmente em mulheres obesas) com hepatomegalia, ou outro fator de risco para doenças hepáticas. Esses pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.

#### Co-infecção com HIV

O tratamento com adefovir dipivoxila 10 mg não se mostrou eficaz contra a replicação do vírus HIV. Pacientes co-infectados por HIV devem ter seus níveis de HIV RNA controlados (< 400 cópias/ml) com terapia antiretroviral efetiva antes do tratamento com adefovir dipivoxila 10 mg para a infecção pelo vírus da hepatite B.

Para pacientes co-infectados por HIV, que não necessitem de tratamento antiviral, há um risco de mutação do HIV ao usar adefovir individualmente para o tratamento de hepatite B crônica.

#### Fertilidade

Estudos em animais não demonstraram nenhum efeito sobre a fertilidade em machos ou fêmeas.

#### Gravidez

Não há dados adequados sobre o uso de adefovir dipivoxila em mulheres grávidas.

Estudos em animais, com adefovir administrado por via intravenosa, demonstraram toxicidade reprodutiva. Estudos em animais com **Hepsera**® por via oral não indicaram efeitos teratogênicos e de toxicidade fetal.

**Hepsera**® só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Não há dados sobre o efeito de adefovir dipivoxila sobre a transmissão de HBV da mãe para o bebê. Portanto, os procedimentos padrão recomendados para imunização de bebês devem ser seguidos para prevenir a transmissão neonatal do HBV.

Considerando-se que os riscos potenciais para os fetos em desenvolvimento são desconhecidos, as mulheres em idade fértil tratadas com adefovir dipivoxila têm de usar métodos eficazes de contracepção.

Categoria "C" de risco na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento ou que estejam amamentando, exceto sob orientação médica.**

#### Lactação

Não se sabe se adefovir é eliminado no leite humano. As mães devem ser instruídas a não amamentar se estiverem tomando **Hepsera**® comprimidos.

#### 8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

A segurança e a eficácia em crianças e adolescentes (menores de 18 anos) e pacientes idosos acima de 65 anos não foram estabelecidas.

Os pacientes devem ser informados de que o tratamento com adefovir dipivoxila não comprovou reduzir o risco de transmissão do vírus da hepatite B para outras pessoas e, portanto, precauções apropriadas ainda devem ser tomadas.

O ácido píválico, um produto do metabolismo *in vivo* de adefovir dipivoxila para adefovir, conjuga-se com carnitina, com posterior excreção renal. Portanto, adefovir dipivoxila deve ser administrado com cautela a pacientes com deficiência (congenita) conhecida de carnitina. A significância clínica da ligação com a carnitina é desconhecida. Não há dados sobre a administração simultânea de adefovir dipivoxila e agentes que possam reduzir os níveis de carnitina, tais como ácido valpróico ou outros compostos que liberam ácido píválico. Em estudos clínicos com adefovir dipivoxila 10 mg ao dia para o tratamento de pacientes com infecção crônica pelo HBV, as alterações nos níveis séricos de carnitina foram similares entre pacientes tratados com adefovir dipivoxila e placebo. Portanto, os pacientes não precisam de suplementação de L-carnitina ou monitoramento dos níveis séricos de carnitina quando tratados com adefovir dipivoxila 10 mg ao dia.

#### Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

Não houve estudos para investigar o efeito de **Hepsera**® sobre a capacidade de dirigir ou de operar máquinas. Um efeito prejudicial sobre tais atividades não seria previsto a partir dos dados de farmacologia da droga.

#### 9. Interações medicamentosas

O adefovir é eliminado por via renal, por uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa (ver *Propriedades Farmacodinâmicas*). Com exceção do ibuprofeno, lamivudina, paracetamol, trimetoprima, sulfametoxazol e tenofovir DF, o efeito da co-administração de 10 mg de **Hepsera**® com medicamentos que são excretados pelos rins e outras drogas conhecidas por afetar a função renal não foi avaliado.

A co-administração de 10 mg de **Hepsera**® com outros produtos medicinais que são eliminados por secreção tubular ou alteram a secreção tubular pode aumentar as concentrações séricas de adefovir ou do produto medicinal co-administrado (ver *Precauções e Advertências*).

O adefovir não altera a farmacocinética do trimetoprim/sulfametoxazol, paracetamol, ibuprofeno e lamivudina.

A administração concomitante de 10 mg de **Hepsera**® e 800 mg de ibuprofeno 3 vezes ao dia resultou no aumento da  $ASC_{0-\infty}$  e  $C_{max}$  do adefovir em 23% e 33%, respectivamente. Estes aumentos são causados mais por uma maior biodisponibilidade do que pelo *clearance* renal do adefovir.

Com base nos resultados de experimentos *in vitro* e a via de eliminação conhecida de adefovir, o potencial para interações mediadas por CYP450 envolvendo adefovir com outros produtos medicinais é baixo.

A co-administração de 10 mg de **Hepsera**<sup>®</sup> e 100 mg de lamivudina não alterou o perfil farmacocinético de nenhum dos dois produtos medicinais.

## 10. Reações adversas a medicamentos

As frequências são definidas como muito comum (> 1/10), comum (> 1/100 e < 1/10) ou incomum (> 1/1.000 e < 1/100).

Dados de estudos clínicos

### Adultos com doença hepática compensada

A avaliação das reações adversas baseia-se em dois estudos, nos quais 522 pacientes com hepatite B crônica e doença hepática compensada receberam tratamento duplo-cego com adefovir dipivoxila 10 mg (n = 294) ou placebo (n = 228) por 48 semanas.

As reações adversas consideradas possivelmente relacionadas ao tratamento, nas 48 primeiras semanas de tratamento estão listadas a seguir, por sistemas orgânicos e frequência absoluta. Reações adversas nos grupos tratados com adefovir dipivoxila 10 mg e placebo ocorreram com frequência similar.

As anormalidades laboratoriais observadas nesses estudos ocorreram com frequência similar nos grupos tratados com **Hepsera**<sup>®</sup> 10 mg e placebo, com exceção de elevações nos níveis de transaminases hepáticas, que ocorreram com mais frequência no grupo que recebeu placebo.

### Distúrbios gastrointestinais

*Comum:* dor abdominal, náuseas, flatulência, diarreia e dispepsia.

### Distúrbios gerais

*Muito comum:* astenia.

### Distúrbios do sistema nervoso

*Comum:* dor de cabeça.

### Distúrbios do sistema renal e urinário

*Incomum:* aumento da creatinina sérica.

Em tratamentos prolongados, com 125 pacientes HBeAg negativos (até 226 semanas de duração), 4 pacientes tiveram aumento da creatinina sérica em, no mínimo, 0,5 mg/dl em relação ao início do tratamento e 1 paciente descontinuou o estudo devido à concentração elevada de creatinina sérica. Nenhum paciente confirmou níveis séricos de fósforo < 2,0 mg/dl.

Em tratamentos prolongados, com 65 pacientes HBeAg negativos (até 234 semanas de duração), 6 pacientes tiveram aumento da creatinina sérica em, no mínimo, 0,5 mg/dl em relação ao início do tratamento e 2 pacientes descontinuaram o estudo devido à concentração elevada de creatinina sérica. Níveis séricos de fósforo < 2,0 mg/dl foram observados em 2 pacientes, nenhum dos dois abandonou o estudo.

### Distúrbios hepatobiliares

*Comum:* elevações pós-tratamento de ALT.

Evidências clínicas e laboratoriais da exacerbação da hepatite foram verificadas após a descontinuação do tratamento com 10 mg de **Hepsera**<sup>®</sup>. Em pacientes acompanhados por até 6 meses após a descontinuação do tratamento, as elevações pós-tratamento em ALT foram observadas com incidência mais alta em pacientes que haviam recebido **Hepsera**<sup>®</sup> 10 mg do que em pacientes que haviam recebido placebo. Essas exacerbações pós-tratamento em ALT foram de natureza autolimitada e não foram associadas com evidências laboratoriais ou clínicas de doença hepática descompensada.

### Doença hepática resistente à lamivudina pré- e pós-transplante

Pacientes pré- (n = 226) e pós-transplante hepático (n = 241) com hepatite B crônica e HBV resistente à lamivudina foram tratados em um estudo aberto com 10 mg de adefovir dipivoxila uma vez ao dia por até 203 semanas com um tempo médio de tratamento de 51 e 99 semanas, respectivamente. As reações adversas consideradas possivelmente relacionadas ao tratamento foram:

### Distúrbios gastrointestinais

*Comum:* dor abdominal, náuseas, vômito, diarreia.

### Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

*Comum:* rash, prurido.

### Distúrbios do metabolismo e nutricionais

*Comum:* hipofosfatemia.

### Distúrbios gerais

*Muito comum:* astenia.

### Distúrbios do sistema nervoso

*Comum:* dor de cabeça.

### Distúrbios do sistema renal e urinário

*Muito comum:* aumento da creatinina.

*Comum:* função renal anormal, insuficiência renal.

Alterações na função renal ocorreram em pacientes pré- e pós-transplante de fígado, com fatores de risco para disfunção renal, incluindo o uso concomitante de ciclosporina e tacrolimus, insuficiência renal no início do tratamento, hipertensão, diabetes e candidatos a transplante. Dos pacientes, 4% (19/467) descontinuaram o tratamento com adefovir devido a reações adversas renais.

### Dados pós-comercialização

Além das reações adversas relatadas nos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas também foram observadas durante o uso de adefovir dipivoxila pós-aprovação. Uma vez que esses eventos foram reportados voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, as estimativas de frequência não puderam ser realizadas.

### Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo:

Miopatia, osteomalácia (ambos associados à tubulopatia renal proximal)

### Distúrbios renais e urinários:

Tubulopatia renal proximal, síndrome de Fanconi

**Atenção este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.**

## **11. Superdose**

### **Sintomas e sinais**

Doses diárias de adefovir, 25-50 vezes mais altas (250 mg e 500 mg ao dia) do que aquelas recomendadas para o tratamento de infecção crônica pelo HBV, administradas por 14 dias a indivíduos HIV-positivos, foram associadas com efeitos gastrointestinais leves a moderados.

### **Tratamento**

Se ocorrer superdosagem, o paciente tem de ser monitorado para verificação de evidências de toxicidade, e o tratamento de suporte padrão deve ser aplicado, se necessário.

O adefovir pode ser removido por hemodiálise. O *clearance* de adefovir por hemodiálise, corrigido para o peso médio, é de 104 ml/min. A eliminação de adefovir por diálise peritoneal não foi estudada.

## **12. Armazenagem**

Mantenha o produto na embalagem original. **Hepsera**<sup>®</sup> deve ser conservado abaixo de 30°C.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **IV) DIZERES LEGAIS**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Fabricado por: Patheon Inc., Mississauga, Ontario – Canadá  
para GileadSciences Inc., Foster City, CA 94404 – EUA

Embalado por: GlaxoSmithKline Inc., Mississauga, Ontario – Canadá

Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

MS: 1.0107.0207

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ N° 5522

Versão: GDS 06 IPI06

Data: 08/08/2007

BL\_hepsera\_GDS06\_IPI06\_V5

**Serviço de Atendimento ao  
Consumidor**  
**0800 701 22 33**  
**Discagem Direta Gratuita**