

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hepsera 10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de adefovir dipivoxil.

Excipiente(s):

Cada comprimido contiene 113 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos o blanquecinos, redondos, de caras planas y bordes biselados, con la inscripción “GILEAD” y “10” en una cara y con el dibujo estilizado de un hígado en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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) elevados persistentemente y evidencia histológica de inflamación hepática activa y fibrosis
- enfermedad hepática descompensada.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo 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 alimentos o sin ellos.

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 monitorizados cada 6 meses para vigilar los marcadores bioquímicos, virológicos y serológicos de la hepatitis B.

La interrupción del tratamiento puede considerarse del siguiente modo:

- En pacientes HBeAg positivo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos durante 6 – 12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida de HBeAg y pérdida del DNA del VHB, con detección de anti-HBe) o hasta la seroconversión de HBs o si se produce una pérdida de eficacia (ver sección 4.4). Los niveles de ALT y de DNA del VHB

en suero deben medirse regularmente tras la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior.

- En pacientes HBeAg negativo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

En pacientes con enfermedad hepática descompensada o cirrosis, no se recomienda suspender el tratamiento (ver sección 4.4).

Niños y adolescentes: Hepsera no está recomendado para uso en niños menores de 18 años de edad debido a los insuficientes datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada: No hay datos disponibles para efectuar recomendaciones posológicas a los pacientes mayores de 65 años (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal: Adefovir se elimina por vía renal y hay que ajustar el intervalo de dosis, según se indica más adelante, cuando se trate a pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o en diálisis. No debe excederse el intervalo posológico recomendado de acuerdo con la función renal (ver secciones 4.4 y 5.2). La modificación del intervalo de dosis propuesta se basa en la extrapolación de los datos limitados en pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) y puede no ser óptima.

Pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min:

En estos pacientes se recomienda administrar adefovir dipivoxil (un comprimido de 10 mg) cada 48 horas. No existen datos suficientes sobre la seguridad y la eficacia en el ajuste del intervalo de la dosis. Por tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben monitorizarse estrechamente en estos pacientes (ver sección 4.4).

Pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y pacientes sometidos a diálisis:

No hay datos de seguridad y eficacia que apoyen el uso de adefovir dipivoxil en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o sometidos a diálisis. Por tanto, no se recomienda usar adefovir dipivoxil en estos pacientes y sólo debe considerarse si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales. En ese caso, los datos limitados disponibles sugieren que para pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 10 y 29 ml/min, puede administrarse adefovir dipivoxil (un comprimido de 10 mg) cada 72 horas; para pacientes sometidos a hemodiálisis, puede administrarse adefovir dipivoxil (un comprimido de 10 mg) cada 7 días tras 12 horas de diálisis continua (ó 3 sesiones de diálisis, cada una de 4 horas de duración). Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente debido a las posibles reacciones adversas y para asegurar que se mantiene la eficacia (ver secciones 4.4 y 4.8). No hay disponibles recomendaciones del intervalo de dosis para otros pacientes sometidos a diálisis (ej.: pacientes de diálisis peritoneal ambulatoria), o pacientes no hemodializados con aclaramiento de creatinina menor de 10 ml/min.

Insuficiencia hepática: No se precisa ajuste de dosis en los pacientes con alteración de la función hepática (ver sección 5.2).

Resistencia clínica: Pacientes refractarios a lamivudina y pacientes que tienen VHB con evidencia de resistencia a lamivudina (mutaciones 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 usarse en combinación con lamivudina en pacientes refractarios a lamivudina y pacientes que tienen VHB con mutaciones rtL180M y/o rtM204I/V. Sin embargo, debe considerarse un régimen alternativo de tratamiento para pacientes que tienen VHB que contiene la mutación rtA181T, debido al riesgo de susceptibilidad reducida a adefovir (ver sección 5.1).

Para reducir el riesgo de resistencia en pacientes que reciben adefovir dipivoxil en monoterapia, debe considerarse una modificación del tratamiento si el DNA del VHB en suero permanece por encima de 1.000 copias/ml al cabo de 1 año o más de tratamiento.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función renal: Adefovir se elimina por vía renal mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. El tratamiento con adefovir dipivoxil puede inducir insuficiencia renal. El 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, los que tengan insuficiencia renal y los tratados con medicamentos que pueden afectar a la función renal.

Se recomienda calcular el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con adefovir dipivoxil.

En pacientes que desarrollan insuficiencia renal y tienen enfermedad hepática avanzada o cirrosis, debería considerarse el ajuste del intervalo de dosis o el cambio a una terapia alternativa para la infección por hepatitis B. No se recomienda cesar el tratamiento para la hepatitis B crónica en estos pacientes.

Pacientes con función renal normal:

En los pacientes con una función renal normal deberían monitorizarse los cambios de la creatinina sérica cada 3 meses y calcular el aclaramiento de creatinina. En pacientes que presenten riesgo de insuficiencia renal (ver sección 4.8), debe considerarse monitorizar la función renal con mayor frecuencia.

Pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min:

En estos pacientes debe ajustarse el intervalo de dosis de adefovir dipivoxil (ver sección 4.2). Además, debe monitorizarse estrechamente la función renal, con una frecuencia que depende del estado clínico del enfermo.

Pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y pacientes sometidos a diálisis:

Adefovir dipivoxil no está recomendado en pacientes con un aclaramiento de creatinina de < 30 ml/min o sometidos a diálisis. Sólo debe considerarse la administración de adefovir dipivoxil en estos pacientes si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales. Si el tratamiento con adefovir dipivoxil se considera esencial, entonces debe ajustarse el intervalo de dosis (ver sección 4.2). Estos pacientes precisan una monitorización estrecha, tanto para detectar las posibles reacciones adversas como para asegurar que se mantiene la eficacia.

Pacientes que están tomando medicamentos que pueden afectar a la función renal:

Adefovir dipivoxil no debe administrarse conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato (Viread).

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

Para seguridad renal en pacientes pre- y post-trasplante con VHB resistente a lamivudina, ver sección 4.8.

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 DNA de VHB. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos de la ALT sérica no van generalmente acompañados por un aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina ni por descompensación hepática (ver sección 4.8). Los pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis pueden tener más riesgo de descompensación hepática tras la reagudización de la hepatitis que puede ser fatal. En estos pacientes, incluyendo los que tienen enfermedad hepática compensada, no se recomienda suspender el tratamiento, y estos pacientes deberían ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento.

En el caso de que estos pacientes desarrollen insuficiencia renal, ver más arriba *Función renal*.

Si es necesario suspender el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente durante varios meses después de interrumpir el tratamiento, 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 aumentos de la ALT sérica y del DNA del VHB en el suero. Las elevaciones de la ALT sérica en los pacientes con función hepática compensada tratados con 10 mg de adefovir dipivoxil no se acompañaron de las alteraciones clínicas ni de laboratorio propias de la descompensación hepática. Los pacientes deberían ser monitorizados 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 retirar 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 los 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 de náuseas, vómitos y dolor abdominal pueden indicar la aparición de acidosis láctica. Los casos graves, a veces con desenlace mortal, se asociaron con pancreatitis, fallo hepático/esteatosis hepática, fallo renal y valores más elevados de lactato sérico. Cuando se prescriben análogos de los nucleósidos a los pacientes (en particular, a las mujeres obesas) debe tenerse precaución con 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 los 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 RNA de VIH esté controlado. No se ha observado que el tratamiento con 10 mg de adefovir dipivoxil resulte eficaz contra la replicación del VIH y, por consiguiente, no debe utilizarse para controlar la infección por VIH.

Pacientes de edad avanzada: La experiencia clínica en pacientes > 65 años es muy limitada. Así pues, se recomienda prudencia al prescribir adefovir dipivoxil a los pacientes de edad avanzada, dada la mayor frecuencia con que estos pacientes sufren disminución de la función renal o cardíaca así como

el aumento en el número de enfermedades asociadas, o el uso concomitante de otra medicación en los pacientes de edad avanzada.

Resistencia: La resistencia a adefovir dipivoxil (ver sección 5.1) puede causar un rebrote en la carga viral lo cual puede ocasionar una exacerbación de la hepatitis B y, en el marco de una función hepática disminuida, llevar a una descompensación hepática y a un posible resultado de muerte. La respuesta virológica debe ser monitorizada estrechamente en pacientes tratados con adefovir dipivoxil, con mediciones cada 3 meses del DNA del VHB. Si ocurre un rebrote virológico, deben realizarse test de resistencias. En caso de que aparezca resistencia, debe modificarse el tratamiento.

Aspectos generales: Hay que advertir a los pacientes de que el tratamiento con adefovir dipivoxil no ha demostrado reducir el riesgo de contagio del virus de la hepatitis B a otras personas, por lo que éstas deben tomar las precauciones adecuadas.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo 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 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. Un ensayo clínico en pacientes con trasplante hepático ha mostrado que no ocurren interacciones farmacocinéticas cuando se administra adefovir dipivoxil 10 mg una vez al día concomitantemente con tacrolimus, un inmunosupresor que es metabolizado predominantemente a través del sistema CYP450. Una interacción farmacocinética entre adefovir y el inmunosupresor ciclosporina, también se considera poco probable ya que ciclosporina comparte la misma vía metabólica que tacrolimus. Sin embargo, dado que tacrolimus y ciclosporina pueden afectar la función renal, se recomienda una estrecha monitorización cuando alguno de estos agentes se coadministra con adefovir dipivoxil (ver sección 4.4).

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

Adefovir se excreta por vía renal, a través de una combinación de filtración glomerular y de secreción tubular activa. La administración concomitante de 10 mg de adefovir dipivoxil con otros medicamentos que son eliminados por secreción tubular o que alteran la función tubular puede incrementar las concentraciones séricas de adefovir o del medicamento coadministrado (ver sección 4.4).

Debido a la elevada variabilidad farmacocinética del interferón pegilado, no se pueden sacar conclusiones definitivas en relación al efecto de la coadministración de adefovir e interferón pegilado en el perfil farmacocinético de ninguno de estos medicamentos. Aunque es poco probable una interacción farmacocinética ya que los dos productos se eliminan por vías diferentes, se recomienda precaución si ambos se coadministran.

4.6 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 sección 5.3). Los estudios con animales tratados por vía oral no revelaron efectos teratogénos 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 del adefovir dipivoxil en la transmisión del VHB de la madre al 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 en edad de riesgo de embarazo 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 den de mamar a sus hijos si están tomando comprimidos de adefovir dipivoxil.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, basándonos en el perfil de seguridad y mecanismo de acción, cabe esperar que adefovir dipivoxil tenga una influencia nula o insignificante sobre estas capacidades.

4.8 Reacciones adversas

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

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

- dos ensayos 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 ensayo abierto en el cual pacientes pre- (n=226) y post- (n=241) trasplante hepático, con VHB resistente a lamivudina, fueron tratados con 10 mg de adefovir dipivoxil una vez al día, por un periodo de duración de hasta 203 semanas (con una mediana de 51 y 99 semanas, respectivamente).

Las reacciones adversas que se consideraron, al menos, posiblemente relacionadas con el tratamiento se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y aparatos y según su frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La frecuencia se define como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$), o frecuencia no conocida (identificada a través de la vigilancia de la seguridad post-comercialización, y la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): cefalea.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, flatulencia.

Frecuencia no conocida: pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): exantema, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuencia no conocida: miopatía, osteomalacia (ambas asociadas con tubulopatía renal proximal).

Trastornos renales y urinarios:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): aumento de la creatinina.

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): insuficiencia renal, función renal anormal, hipofosfatemia.

Frecuencia no conocida: síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): astenia.

Exacerbación de la hepatitis:

Han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio de exacerbación de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento con 10 mg de adefovir dipivoxil (ver sección 4.4).

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

En un ensayo de seguridad a largo plazo con 125 pacientes HBeAg negativo con enfermedad hepática compensada, el perfil de reacciones adversas en general no cambió tras una exposición media de 226 semanas. No se observaron cambios clínicamente significativos en la función renal. No obstante, durante la ampliación del tratamiento, se notificaron incrementos de leves a moderados en las concentraciones de creatinina sérica, hipofosfatemia y una disminución en las concentraciones de carnitina, en el 3 %, 4 % y 6 % de los pacientes, respectivamente.

En un ensayo de seguridad a largo plazo con 65 pacientes HBeAg positivo con enfermedad hepática compensada (tras una exposición media de 234 semanas), 6 pacientes (9 %) confirmaron incrementos de creatinina sérica de al menos 0,5 mg/dl respecto al nivel basal, con 2 pacientes que interrumpieron el ensayo debido a la elevada concentración de creatinina sérica. Los pacientes con un incremento confirmado de creatinina de $\geq 0,3$ mg/dl en la semana 48 tuvieron un riesgo mayor estadísticamente significativo de un posterior incremento confirmado de creatinina de $\geq 0,5$ mg/dl. Hipofosfatemia y disminución en las concentraciones de carnitina, se notificaron cada uno en el 3 % de los pacientes con tratamiento ampliado.

Seguridad en pacientes con enfermedad descompensada:

En pacientes con enfermedad hepática descompensada, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con adefovir dipivoxil hasta 203 semanas fueron incremento de la creatinina (7 %) y astenia (5 %). La toxicidad renal es un aspecto importante del perfil de seguridad de adefovir dipivoxil en pacientes con enfermedad hepática descompensada. En ensayos clínicos con pacientes en lista de espera y post-trasplante hepático, el cuatro por ciento (19/467) de los pacientes interrumpieron el tratamiento con adefovir dipivoxil debido a los acontecimientos adversos renales.

4.9 Sobredosis

La administración de 500 mg de adefovir dipivoxil al día durante 2 semanas y de 250 mg al día durante 12 semanas se ha asociado con los trastornos gastrointestinales enumerados con anterioridad, y anorexia.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AF08.

Adefovir dipivoxil, es un profármaco de adefovir de administración oral, nucleótido fosfonato acíclico análogo del monofosfato de adenosina, que es transportado de forma activa al interior de las células de los mamíferos, donde se convierte en difosfato de adefovir por mediación enzimática. El difosfato de adefovir inhibe las polimerasas víricas al competir por la unión directa con el sustrato natural (trifosfato de deoxiadenosina) y, después de incorporarse al DNA vírico, produce la interrupción de la cadena de DNA. El difosfato de adefovir inhibe de modo selectivo las polimerasas del DNA de VHB a concentraciones 12, 700 y 10 veces menores que las necesarias para inhibir las polimerasas α , β y γ , respectivamente del DNA humano. La semivida intracelular del difosfato de adefovir en linfocitos activados y en reposo es de 12 a 36 horas.

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

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

- hepatitis B crónica HBeAg-positiva o HBeAg-negativa y enfermedad hepática compensada.
- VHB resistente a lamivudina, con enfermedad hepática compensada o descompensada, incluyendo pacientes pre- y post-transplante hepático, o coinfectados con VIH. En la mayoría de estos estudios se añadió adefovir dipivoxil 10 mg al tratamiento en curso con lamivudina, en los pacientes que no respondían al tratamiento con lamivudina.

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

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

La evaluación de los cambios en la fibrosis tras 48 semanas de tratamiento con 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 DNA de VHB en el suero (3,52 y 3,91 log₁₀ copias/ml, respectivamente, frente a 0,55 y 1,35 log₁₀ copias/ml), un mayor porcentaje de normalizaciones de ALT (48 y 72 % frente a 16 y 29 %) y un mayor porcentaje de valores de DNA de VHB en el suero por debajo de los límites de cuantificación (< 400 copias/ml valoración PCR Monitor Roche Amplicor) (21 y 51 % frente a 0 %) en comparación con el placebo. En el estudio de los pacientes HBeAg positivos se observaron seroconversión frente a HBeAg (12 %) y desaparición de HBeAg (24 %) de un número significativamente mayor de pacientes tratados con 10 mg de adefovir dipivoxil, en comparación con el placebo (6 % y 11 %, respectivamente), tras 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 DNA de VHB en el suero, e incrementos en la proporción de pacientes con normalización de ALT, pérdida de HBeAg y seroconversión.

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

El tratamiento con adefovir dipivoxil dió 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 DNA de 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-trasplante hepático con VHB resistente a lamivudina: En un estudio clínico en 394 pacientes con hepatitis B crónica con VHB resistente a lamivudina (pre-trasplante hepático (n=186) y post-trasplante hepático (n=208), el tratamiento con adefovir dipivoxil 10 mg dio como resultado una reducción mediana del DNA del VHB en suero de 4,1 y 4,2 log₁₀ 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 DNA del VHB en la semana 48 (< 1.000 copias/ml técnica PCR Monitor Roche Amplicor). El tratamiento con adefovir dipivoxil 10 mg mostró una eficacia similar independientemente de los tipos de mutaciones de la DNA polimerasa del VHB resistentes a lamivudina en el momento basal. Se observaron mejorías o estabilización en el índice de Child-Pugh-Turcotte. En la semana 48 se observó la normalización de ALT, albúmina, bilirrubina y tiempo de protrombina en 51–85 % de los pacientes.

En la cohorte pre-trasplante hepático, 25 de 33 pacientes (76 %) alcanzaron niveles indetectables de DNA 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 DNA del VHB a 96 y 144 semanas, respectivamente, y el 70 % y 58 % de los

pacientes tuvo una normalización de ALT en estas visitas del estudio. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos en relación con la mejoría histológica.

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática compensada y VHB resistente a lamivudina: En un estudio doble ciego y comparativo de pacientes con hepatitis B crónica y resistencia del VHB a lamivudina (n=58) no se observó ninguna reducción mediana del DNA de VHB tras 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 medianos del DNA de VHB en el suero, con relación al valor basal (4,04 log₁₀ copias/ml y 3,59 log₁₀ copias/ml, respectivamente). No se ha establecido la significación clínica de estos cambios hallados en el DNA de VHB.

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática descompensada y VHB resistente a lamivudina: La adición de 10 mg de adefovir dipivoxil durante 52 semanas al tratamiento con 100 mg de lamivudina en 40 pacientes con hepatopatía descompensada, VHB resistente a lamivudina, HBeAg-positivos o HBeAg-negativos, determinó una reducción mediana del DNA de VHB de 4,6 log₁₀ copias/ml. Después de un año de tratamiento se observó, además, una mejoría de la función hepática.

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

En un segundo ensayo de diseño abierto y de un solo brazo, se añadieron 10 mg de adefovir dipivoxil e interferón alfa-2a pegilado, al tratamiento en curso con lamivudina en 18 pacientes coinfectados con VIH/VHB, con VHB resistente a lamivudina. Los pacientes eran todos HBeAg-positivo y tenían una mediana de recuento de células CD4 de 441 células/mm³ (ningún paciente tenía un recuento de CD4 < 200 células/mm³). Durante el tratamiento, los niveles del DNA del VHB en suero fueron menores significativamente en comparación con los niveles basales hasta las 48 semanas de tratamiento, mientras que los niveles de ALT disminuyeron progresivamente desde la semana 12. Sin embargo, la respuesta del DNA del VHB no se mantuvo sin tratamiento, ya que todos los pacientes tuvieron un rebrote del DNA del VHB tras dejar el tratamiento con adefovir dipivoxil e interferón alfa-2a pegilado. Ningún paciente se volvió HBsAg- o HBeAg-negativo durante el ensayo. Debido al diseño del ensayo en particular a la falta de un brazo de tratamiento con interferón alfa-2a pegilado en monoterapia y con adefovir en monoterapia y al pequeño tamaño de muestra, no es posible sacar conclusiones formales sobre la mejor estrategia terapéutica para pacientes coinfectados de VIH con VHB resistente a lamivudina.

Población pediátrica: En un ensayo en pacientes pediátricos controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, se examinó la eficacia y seguridad de una dosis diaria de 0,25 mg/kg a 10 mg de adefovir dipivoxil, en 173 pacientes pediátricos (115 con adefovir dipivoxil, 58 con placebo), que tenían hepatitis B crónica HBeAg positivo, niveles de ALT en el suero $\geq 1,5$ x límite superior de normalidad (LSN) y enfermedad hepática compensada. En la semana 48, en niños de 2 a 11 años de edad, entre el brazo con placebo y el brazo con adefovir dipivoxil, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las proporciones de pacientes que alcanzaron el objetivo primario de valor del DNA del VHB en el suero < 1.000 copias/ml y niveles normales de ALT. En la población adolescente (n=83) (edades desde 12 a < 18 años de edad), significativamente más pacientes tratados con adefovir dipivoxil alcanzaron el objetivo primario de eficacia y obtuvieron reducciones significativas del DNA del VHB en el suero (23 %), en comparación con los pacientes tratados con placebo (0 %). Sin embargo, en pacientes adolescentes, las proporciones de sujetos que alcanzaron seroconversión de HBeAg en la semana 48, fueron similares (11 %) entre el brazo de placebo y el brazo de adefovir dipivoxil 10 mg.

En conjunto, el perfil de seguridad de adefovir dipivoxil en pacientes pediátricos fue coherente con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos. Sin embargo, se observó una señal hacia una mayor proporción de disminución del apetito y/o ingesta de alimentos en el brazo de adefovir en comparación

con el brazo de placebo. En la semana 48 y 96, los cambios medios desde el nivel basal en los índices Z de peso y de masa corporal tendieron a disminuir en los pacientes tratados con adefovir dipivoxil. No hay datos disponibles de seguridad a largo plazo o de resistencia a largo plazo con adefovir dipivoxil en pacientes pediátricos.

Los datos clínicos disponibles son insuficientes para sacar conclusiones definitivas sobre el balance beneficio/riesgo del tratamiento con adefovir en pacientes pediátricos con hepatitis B crónica (ver sección 4.2).

Resistencia clínica en pacientes que reciben adefovir dipivoxil como monoterapia y en combinación con lamivudina: En varios ensayos clínicos (pacientes HBeAg positivo, HBeAg negativo, pre y post-transplante hepático con VHB resistente a lamivudina y pacientes con VHB resistente a lamivudina coinfectados con VIH), se llevaron a cabo análisis genotípicos de cepas de VHB de 379 de un total de 629 pacientes, tratados durante 48 semanas con adefovir dipivoxil. No se encontraron mutaciones de la polimerasa del DNA de 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 DNA de VHB en el suero por debajo del límite de cuantificación (< 1.000 copias/ml) en la semana 48, frente a pacientes con DNA de 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-transplante 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 resistencias 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 clínicos preliminares, sugieren que la mutación de resistencia asociada a adefovir rtA181V puede conferir una susceptibilidad reducida a lamivudina, y la mutación rtA181T asociada a lamivudina puede conferir una susceptibilidad reducida a adefovir dipivoxil.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Adefovir dipivoxil es un profármaco (éster dipivaloiloimetílico) del principio activo adefovir. La biodisponibilidad de adefovir, por vía oral, a partir de 10 mg de adefovir dipivoxil es del 59 %. Tras la administración oral de una sola dosis de 10 mg de adefovir dipivoxil a pacientes con hepatitis B crónica, la concentración sérica máxima (C_{max}) mediana (intervalo) se obtuvo al cabo de 1,75 horas (0,58-4,0 h). Las medianas de los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ alcanzaron 16,70 (9,66-30,56) ng/ml y 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml, respectivamente. En principio, no se

modificó la exposición sistémica a adefovir después de administrar 10 mg de adefovir dipivoxil con una comida rica en grasas. El valor de t_{max} se retrasó dos horas.

Distribución: Los estudios preclínicos muestran que tras la administración oral de adefovir dipivoxil, el adefovir se distribuye por la mayoría de los tejidos, alcanzándose las concentraciones máximas en los riñones, hígado e intestinos. El adefovir se une $\leq 4\%$ a las proteínas del plasma o del suero humanos 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 o de 3,0 mg/kg/día es de 392 ± 75 y 352 ± 9 ml/kg, respectivamente.

Biotransformación: Después de su administración oral, adefovir dipivoxil se convierte enseguida en adefovir. En concentraciones considerablemente mayores (> 4.000 veces superiores) a las halladas *in vivo*, adefovir no inhibe ninguna de las isoenzimas humanas del citocromo CYP450, es decir, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Habida cuenta de los resultados de estos experimentos *in vitro* y de la vía excretora conocida del adefovir, la posibilidad de que ocurran interacciones entre el adefovir y otros medicamentos, mediadas por el citocromo CYP450, es baja.

Eliminación: Adefovir se elimina por vía renal a través de una combinación de filtración glomerular y de secreción tubular activa. La depuración renal mediana (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 aclaramiento calculado de creatinina (método de Cockcroft-Gault). Después de la administración repetida de 10 mg de adefovir dipivoxil, el 45 % de la dosis se recupera en forma de adefovir en la orina de 24 horas. Las concentraciones plasmáticas de adefovir disminuyen de forma biexponencial, con una semivida de eliminación terminal mediana de 7,22 horas (4,72-10,70 horas).

Linealidad/ausencia de linealidad: La farmacocinética de adefovir es proporcional a la dosis si se administra como adefovir dipivoxil en el intervalo posológico de 10 a 60 mg. La administración de dosis múltiples de 10 mg de adefovir dipivoxil al día no modifica la farmacocinética del adefovir.

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

La farmacocinética de adefovir dipivoxil se estudió en un ensayo de eficacia y seguridad con una dosis diaria de 0,25 mg/kg a 10 mg de adefovir dipivoxil en pacientes pediátricos (de edades de 2 a < 18 años). Los análisis farmacocinéticos revelaron que la exposición a adefovir fue comparable entre tres grupos de edad, de 2 a 6 años (0,3 mg/kg), de 7 a 11 años (0,25 mg/kg) y de 12 a 17 años (10 mg) y todos los grupos alcanzaron una exposición a adefovir en la proporción prevista (para resultados de eficacia ver sección 5.1), que estaba basada en las concentraciones plasmáticas de adefovir en pacientes adultos con hepatitis B crónica con los perfiles de seguridad y eficacia establecidos.

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

Grupo de función renal	Sin alteraciones	Leve	Moderada	Grave
Aclaramiento basal de creatinina (ml/min)	> 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
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	201 \pm 40,8	266 \pm 55,7	455 \pm 176	1240 \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 de adefovir.

Se recomienda modificar el intervalo posológico de 10 mg de adefovir dipivoxil en los pacientes con aclaramientos de creatinina entre 30 y 49 ml/min. Adefovir dipivoxil no se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina de < 30 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 4.2 y 4.4).

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 sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El principal efecto tóxico, limitante de la dosis aplicada de adefovir dipivoxil a los animales (ratones, ratas y monos), consistió en nefropatía tubular caracterizada por alteraciones histológicas y/o por aumentos del nitrógeno ureico 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 que entrañan 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 casi 12 veces mayores a las obtenidas con las dosis terapéuticas humanas.

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

Adefovir no resultó mutagénico en los análisis de mutagenia microbiana con *Salmonella typhimurium* (Ames) ni con *Escherichia coli*, tanto en presencia de activación metabólica como en su ausencia. Adefovir indujo aberraciones cromosómicas de los linfocitos de 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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Almidón pregelatinizado
Croscarmelosa sódica
Lactosa monohidratada
Talco
Estearato magnésico

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Hepsera se presenta en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad a prueba de niños. Cada frasco contiene 30 comprimidos, un desecante (gel de sílice) y material de acondicionamiento de fibra.

Se encuentran disponibles las siguientes presentaciones: envase que contiene un frasco de 30 comprimidos y envase que contiene 3 frascos de 30 comprimidos cada uno. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/251/001
EU/1/03/251/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06 Marzo 2003
Fecha de la última renovación: 06 Marzo 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Gilead Sciences Limited
13 Stillorgan Industrial Park
Blackrock Co. Dublin
Irlanda

Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill Co. Cork
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

El titular de la autorización de comercialización remitirá los informes periódicos de seguridad (IPS) anualmente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETADO DEL EMBALAJE Y DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hepsera 10 mg comprimidos
Adefovir dipivoxil

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de adefovir dipivoxil.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato, para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos.
3x30 comprimidos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(E)S, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/251/001 30 comprimidos
EU/1/03/251/002 3x30 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Hepsera
[sólo en el embalaje exterior]

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACION PARA EL USUARIO

Hepsera 10 mg comprimidos Adefovir dipivoxil

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Hepsera y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Hepsera
3. Cómo tomar Hepsera
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hepsera
6. Información adicional

1. QUÉ ES HEPSERA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Hepsera

Hepsera pertenece al grupo de medicamentos denominado antivirales.

Para qué se utiliza

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

La infección con el virus de la hepatitis B daña el hígado. Hepsera reduce la cantidad de virus en su organismo y se ha visto que reduce el daño hepático.

2. ANTES DE TOMAR HEPSERA

No tome Hepsera:

- **si es alérgico** (hipersensible) a adefovir, adefovir dipivoxil o a cualquiera de los demás componentes de Hepsera.

Informe a su médico inmediatamente si usted pudiera ser alérgico (hipersensible) a adefovir, adefovir dipivoxil o a cualquiera de los demás componentes de Hepsera.

Tenga especial cuidado con Hepsera

- **Informe a su médico si ha tenido alguna enfermedad de los riñones**, o si los análisis han mostrado problemas con sus riñones. Hepsera puede afectar al funcionamiento de sus riñones. Su médico debe realizarle análisis para verificar que sus riñones y su hígado funcionan correctamente, antes y durante su tratamiento. Dependiendo de los resultados, su médico puede cambiar la frecuencia con la que usted tome Hepsera.
- **No use Hepsera en niños** o adolescentes menores de 18 años de edad. Si es usted mayor de 65 años puede que su médico vigile su salud cuidadosamente.
- **No deje de tomar Hepsera** sin que su médico se lo diga.

- **Si deja de tomar Hepsera informe a su médico inmediatamente** acerca de cualquier novedad, síntomas inusuales o de empeoramiento que note tras suspender el tratamiento. Algunos pacientes han tenido síntomas o análisis de sangre que indicaban que su hepatitis había empeorado tras suspender el tratamiento con Hepsera. Es mejor que su médico haga un seguimiento de su salud tras suspender el tratamiento con Hepsera. Usted puede necesitar análisis de sangre durante algunos meses tras el tratamiento.
- **En cuanto empiece a tomar Hepsera:**
 - **esté al tanto por posibles síntomas de acidosis láctica** – ver sección 4, Posibles efectos adversos.
 - **su médico debe mandarle análisis de sangre cada tres meses** para comprobar que su tratamiento está manteniendo bajo control su infección crónica de hepatitis B.
- **Tenga cuidado para no infectar a otras personas.** Hepsera no reduce el riesgo de transmisión del VHB a otros a través de contacto sexual o contaminación sanguínea. Usted debe seguir tomando precauciones para evitarlo. Hay disponible una vacuna para proteger a los que estén en riesgo de ser infectados con VHB.
- Si usted es VIH positivo este medicamento no controlará su infección con VIH.

Uso de otros medicamentos

- **Informe a su médico o farmacéutico** si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y los medicamentos a base de plantas.
- **Es especialmente importante que informe a su médico** si usted si usted está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos que pueden dañar sus riñones, o interactuar con Hepsera:
 - vancomicina y aminoglucósidos, utilizados para infecciones bacterianas
 - anfotericina B, para infecciones fúngicas
 - foscarnet, cidofovir o tenofovir disoproxil fumarato, para infecciones víricas
 - pentamidina, para otros tipos de infección.

Toma de Hepsera con los alimentos y bebidas

Hepsera se puede tomar con los alimentos o sin ellos.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

- **Informe a su médico inmediatamente si usted está embarazada** o planea quedarse embarazada. No se sabe si es seguro utilizar Hepsera durante el embarazo humano.
- **Utilice un método anticonceptivo eficaz** para evitar quedarse embarazada si es usted una mujer en edad fértil que está tomando Hepsera.
- **No de el pecho mientras esté tomando Hepsera.** No se sabe si el principio activo de este medicamento pasa a la leche humana.

Hepsera contiene lactosa

Si usted es intolerante a la lactosa, o si le han dicho que usted tiene intolerancia a algunos azúcares, informe a su médico antes de tomar Hepsera.

3. CÓMO TOMAR HEPSERA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Hepsara indicadas por su médico para asegurar que su medicamento es completamente efectivo y para reducir el desarrollo de resistencias al tratamiento. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas sobre cómo tomar Hepsara.

- **La dosis normal** es un comprimido de 10 mg al día, tomado con o sin alimentos.
- Puede darse **una dosis diferente** a pacientes con **problemas en sus riñones**.

Si toma más Hepsara del que debiera

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

Si usted no tomó una dosis o la vomitó

Es importante que no omita una dosis.

- **Si usted no toma alguna dosis** de Hepsara, tómela lo antes posible y tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- **Si la hora de la siguiente dosis está próxima**, no tome la dosis omitida. Espere y tome la dosis siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis próximas juntas).
- **Si usted está mareado (vomita) en menos de 1 hora después de tomar Hepsara**, tome otro comprimido. Usted no necesita tomar otro comprimido si se marea más de una hora después de tomar Hepsara.

Efectos que se dan cuando se interrumpe el tratamiento con Hepsara

No deje de tomar Hepsara sin consultar con su médico.

Informe a su médico inmediatamente sobre cualquier síntoma nuevo, extraño, o de empeoramiento, que usted sienta después de interrumpir el tratamiento. Ver sección 2 para más detalles.

Si tiene cualquier pregunta sobre cómo usar Hepsara, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Hepsara puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos muy raros

(Estos pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas que toman Hepsara)

- **La acidosis láctica es un efecto adverso grave pero muy raro al tomar Hepsara.** Puede causar mucho ácido láctico en la sangre y aumento del tamaño del hígado. La acidosis láctica ocurre más frecuentemente en mujeres, particularmente si tienen mucho sobrepeso. También pueden estar en riesgo las personas con enfermedad hepática.

Algunos de los signos de acidosis láctica son:

- Sensación de malestar (náuseas) y mareos (vómitos)
- Dolor de estómago

Contacte con su médico inmediatamente si usted tiene alguno de estos síntomas. Son iguales a algunos de los efectos adversos frecuentes de Hepsera. Si usted tiene alguno de ellos, es poco probable que sea grave, pero es necesario comprobarlo. Su médico le controlará regularmente mientras usted tome Hepsera.

Efectos adversos frecuentes

(Estos pueden ocurrir en al menos 1 de cada 100 personas que toman Hepsera)

- Dolor de cabeza
- Sensación de malestar (náuseas)
- Diarrea
- Problemas digestivos incluyendo gases o incomodidad después de las comidas
- Dolor de estómago
- Problemas con los riñones, observados mediante análisis de sangre

Informe a su médico o farmacéutico si usted está preocupado por algo de esto.

Efectos adversos muy frecuentes

(Estos pueden ocurrir en al menos 1 de cada 10 personas que toman Hepsera)

- Debilidad

Informe a su médico o farmacéutico si usted está preocupado por esto.

Efectos adversos antes o después de recibir un trasplante hepático

Algunos pacientes han experimentado:

- Erupción y picor – frecuente
- Sensación de malestar (náuseas), o vómitos – frecuente
- Fallo renal – frecuente
- Problemas renales – muy frecuente

Informe a su médico o farmacéutico si usted está preocupado por algo de esto.

- Además, los análisis pueden mostrar disminuciones de fosfato (frecuente) o aumentos de creatinina (muy frecuente) en la sangre.

Otros posibles efectos adversos

Algunos pacientes pueden experimentar también:

- Insuficiencia renal

- Daño en las células del túbulo renal
- Dolor muscular o debilidad y reblandecimiento de los huesos (ambos asociados a problemas renales)
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)

Si usted nota cualquier otro efecto, incluso aquellos que no están mencionados en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**

5. CONSERVACIÓN DE HEPSERA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en el cartón después de {CAD}. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Devuelva a su farmacéutico cualquier comprimido sobrante. Consérvelos únicamente si su médico se lo dice. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura – esto ayuda a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Hepsera

- **El principio activo** en Hepsera es adefovir dipivoxil. Cada comprimido contiene 10 mg de adefovir dipivoxil.
- Los demás componentes son: almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, talco y estearato magnésico.

Aspecto de Hepsera y contenido del envase

Los comprimidos de Hepsera 10 mg, son redondos, de color blanco o blanquecino. Los comprimidos están marcados con “GILEAD” y “10” en una cara y un dibujo estilizado de un hígado en la otra. Hepsera 10 mg comprimidos se presenta en frascos conteniendo 30 comprimidos con un desecante de gel de sílice. El desecante de gel de sílice se encuentra o en una bolsita separada o en un pequeño bote y no se debe tragar.

Se encuentran disponibles las siguientes presentaciones: envase que contiene un frasco de 30 comprimidos y envase que contiene 3 frascos de 30 comprimidos cada uno. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

Fabricante:

Gilead Sciences Limited
13 Stillorgan Industrial Park
Blackrock
County Dublin
Irlanda

o

Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 3698

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Eesti

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Polska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 42 73 70 70

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Lietuva

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.