

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hepsera 10 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de adefovir dipivoxil.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido contém 107,4 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

Comprimidos brancos a esbranquiçados, redondos, achatados, com margens biseladas, com 7 mm de diâmetro, com a gravação “GILEAD” e “10” num lado e a forma estilizada de um fígado no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Hepsera é indicado em adultos para o tratamento de hepatite B crónica com:

- doença hepática compensada com evidência de replicação viral ativa, elevação persistente dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e evidência histológica de inflamação ativa e fibrose. Só se deve considerar iniciar o tratamento com Hepsera quando não for possível ou apropriada a utilização de um agente antiviral alternativo com uma barreira genética mais elevada à resistência (ver secção 5.1).
- doença hepática descompensada em associação a um segundo agente sem resistência cruzada a Hepsera.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da hepatite B crónica.

Posologia

Adultos

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

Não devem ser administradas doses superiores às recomendadas.

Desconhece-se a duração ótima do tratamento. A relação entre a resposta ao tratamento e a evolução a longo prazo, como por exemplo para carcinoma hepatocelular ou cirrose descompensada, é ainda desconhecida.

Em doentes com doença hepática descompensada, deve utilizar-se adefovir sempre em associação a um segundo agente, sem resistência cruzada ao adefovir, para reduzir o risco de resistência e para se atingir uma rápida supressão viral.

Os doentes devem ser monitorizados semestralmente para parâmetros bioquímicos, virológicos e serológicos de infeção a vírus da hepatite B (VHB).

Pode-se considerar a interrupção do tratamento quando:

- Nos doentes positivos para AgHBe sem cirrose, o tratamento deve ser administrado durante pelo menos 6-12 meses após a confirmação de seroconversão para anti-HBe (perda de AgHBe e indetetabilidade de ADN-VHB com deteção de anti-HBe) ou até seroconversão para anti-HBs ou no caso de perda de eficácia (ver secção 4.4). A ALT sérica e os níveis de ADN-VHB deverão ser avaliados regularmente após a interrupção do tratamento para detetar qualquer recidiva virológica tardia.
- Nos doentes negativos para AgHBe sem cirrose, o tratamento deve ser administrado pelo menos até seroconversão para anti-HBs ou se há evidência de perda de eficácia. Com o tratamento prolongado para mais de 2 anos, é recomendada uma reavaliação regular para confirmar que a continuação da terapêutica selecionada se mantém apropriada para o doente.

Nos doentes com doença hepática descompensada ou cirrose, não se recomenda terminar o tratamento (ver secção 4.4).

População idosa

Não há dados disponíveis que apoiem a recomendação de uma dose para doentes com idade superior a 65 anos (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal

O adefovir é eliminado por excreção renal e é necessário ajustar o intervalo de dosagem em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min ou em diálise. A frequência de dosagem recomendada de acordo com a função renal não deve ser ultrapassada (ver secções 4.4 e 5.2). O intervalo de dosagem proposto foi baseado numa extrapolação de dados, limitados, obtidos em doentes com doença renal em fase terminal (ESRD) e pode não ser o intervalo ótimo.

Doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min

Nestes doentes, recomenda-se administrar adefovir dipivoxil (1 comprimido de 10 mg) a cada 48 horas. Existem apenas dados limitados de segurança e eficácia desta diretriz relativa ao ajuste do intervalo entre doses. Por conseguinte, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser cuidadosamente monitorizadas nestes doentes (ver secção 4.4).

Doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min e doentes em diálise

Não existem dados de segurança e eficácia que fundamentem a utilização de adefovir dipivoxil em doentes com uma depuração da creatinina < 30 ml/min ou em diálise. Por conseguinte, não se recomenda a utilização de adefovir dipivoxil nestes doentes e esta deve apenas ser considerada se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais. Nesse caso, os dados limitados disponíveis sugerem que em doentes com uma depuração da creatinina entre 10 e 29 ml/min, o adefovir dipivoxil (1 comprimido de 10 mg) pode ser administrado a cada 72 horas; em doentes em hemodiálise, o adefovir dipivoxil (1 comprimido de 10 mg) pode ser administrado a cada 7 dias após 12 horas de diálise contínua (ou 3 sessões de diálise, com 4 horas de duração cada). Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a possíveis reações adversas e de forma a garantir a manutenção da eficácia (ver secções 4.4 e 4.8). Não estão disponíveis recomendações relativas ao ajuste do intervalo entre doses para outros doentes em diálise (e.g. doentes em diálise peritoneal ambulatoria) ou doentes não hemodializados com uma depuração da creatinina inferior a 10 ml/min.

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Doentes com resistência clínica

Os doentes refratários à lamivudina e os doentes portadores do VHB com evidência de resistência à lamivudina (mutações no rtL180M, rtA181T e/ou rtM204I/V) não devem ser tratados com monoterapia de adefovir dipivoxil de forma a reduzir o risco de resistência ao adefovir. Adefovir pode ser usado em associação com lamivudina nos doentes refratários à lamivudina e nos doentes portadores do VHB com mutações no rtL180M e/ou rtM204I/V. No entanto, para doentes portadores do VHB que apresentem a mutação rtA181T, devem ser tidos em consideração regimes de tratamento alternativos devido ao risco de suscetibilidade reduzida ao adefovir (ver secção 5.1).

De forma a reduzir o risco de resistências em doentes a receber adefovir dipivoxil em monoterapia, deverá ser considerada uma alteração do tratamento se o ADN-VHB sérico se mantiver acima de 1.000 cópias/ml no final ou depois de um ano de tratamento.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Hepsera em crianças com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1. Hepsera não é recomendado para utilização em crianças com menos de 18 anos.

Modo de administração

Hepsera comprimidos deve ser tomado uma vez ao dia por via oral, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Os doentes devem ser advertidos que o tratamento com adefovir dipivoxil não provou reduzir o risco de transmissão do vírus da hepatite B a outras pessoas, pelo que devem ser tomadas as precauções adequadas.

Função renal

O adefovir é excretado por via renal, através de uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. O tratamento com adefovir dipivoxil pode originar compromisso renal. O tratamento prolongado com adefovir dipivoxil pode aumentar o risco de compromisso renal. Não obstante o risco de compromisso renal em doentes com função renal adequada ser baixo, este é especialmente importante tanto em doentes de risco, ou em doentes que apresentem uma disfunção renal subjacente, como também em doentes que estão a tomar medicamentos que possam afetar a função renal.

Recomenda-se que a depuração da creatinina seja calculada em todos os doentes antes do início da terapêutica com adefovir dipivoxil e que a função renal (depuração da creatinina e fosfato sérico) seja monitorizada de quatro em quatro semanas durante o primeiro ano e de três em três meses daí em diante. Nos doentes em risco de compromisso renal, deverá ser tida em consideração uma monitorização mais frequente da função renal.

Em doentes que desenvolvam insuficiência renal e tenham doença hepática avançada ou cirrose, deve considerar-se o ajuste do intervalo de dosagem de adefovir ou o tratamento com uma terapêutica alternativa para a hepatite B. Não se recomenda terminar o tratamento da hepatite B crónica nestes doentes.

Doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min

Nestes doentes, o intervalo entre doses de adefovir dipivoxil deve ser ajustado (ver secção 4.2). Para além disso, a função renal deve ser cuidadosamente monitorizada, com uma frequência adaptada ao estado clínico do doente.

Doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min e doentes em diálise

Não se recomenda adefovir dipivoxil em doentes com uma depuração da creatinina < 30 ml/min ou em diálise. Nestes doentes, a administração de adefovir dipivoxil deve apenas ser considerada se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais. Caso o tratamento com adefovir dipivoxil seja considerado essencial, então o intervalo entre doses deve ser ajustado (ver secção 4.2). Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a possíveis reações adversas e de forma a garantir a manutenção da eficácia.

Doentes que estejam sob medicação que possa afetar a função renal

O adefovir dipivoxil não deve ser administrado concomitantemente com tenofovir disoproxil fumarato (Viread).

Aconselha-se a atuar com precaução em doentes que estejam sob outra medicação que possa afetar a função renal ou que são excretados por via renal (por ex. ciclosporina e tacrolimus, aminoglicosídeos administrados por via intravenosa, anfotericina B, foscarneto, pentamidina, vancomicina, ou medicamentos secretados pelo mesmo transportador renal, o transportador humano de aniões orgânicos 1 (hOAT1), como por exemplo o cidofovir). Nestes doentes, a administração concomitante de 10 mg de adefovir dipivoxil com medicamentos pode originar um aumento das concentrações séricas de adefovir ou dos medicamentos administrados concomitantemente. A função renal destes doentes deve ser cuidadosamente monitorizada, com uma frequência adaptada ao estado clínico do doente.

Para segurança renal em doentes com VHB resistente à lamivudina pré e pós-transplante, ver secção 4.8.

Função hepática

As exacerbações espontâneas da hepatite B crónica são relativamente frequentes e caracterizam-se por aumentos transitórios da ALT sérica. Após o início da terapêutica antiviral, os níveis séricos de ALT podem aumentar em alguns doentes à medida que os níveis séricos de ADN-VHB diminuem. Em doentes com doença hepática compensada, estes aumentos séricos de ALT não são normalmente acompanhados de aumento dos níveis séricos de bilirrubina nem de descompensação hepática (ver secção 4.8).

Os doentes com doença hepática avançada ou cirrose podem estar em maior risco de descompensação hepática após exacerbação da hepatite, a qual pode ser fatal. Nestes doentes, incluindo doentes com doença hepática descompensada, não se recomenda terminar o tratamento e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.

Caso estes doentes desenvolvam insuficiência renal, ver acima *Função renal*.

Caso seja necessário terminar o tratamento, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante vários meses após paragem do tratamento, uma vez que foram observadas exacerbações da hepatite após descontinuação de adefovir dipivoxil 10 mg. Estas exacerbações ocorreram na ausência de seroconversão para anti-HBe e apresentaram-se sob a forma de aumento dos níveis de ALT e de ADN-VHB no soro. O aumento dos níveis séricos de ALT que ocorreram em doentes com função hepática compensada tratados com 10 mg de adefovir dipivoxil não foi acompanhado de alterações clínicas e laboratoriais associadas a descompensação hepática. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados após paragem do tratamento. A maior parte das exacerbações da hepatite após paragem do tratamento verificaram-se nas 12 semanas após a descontinuação de adefovir dipivoxil 10 mg.

Acidose láctica e hepatomegália grave com esteatose

A ocorrência de acidose láctica (na ausência de hipoxémia), por vezes fatal, normalmente associada a hepatomegália grave e esteatose hepática, foi notificada em doentes medicados com análogos nucleósidos. Uma vez que o adefovir dipivoxil é estruturalmente semelhante a análogos nucleósidos este risco não pode ser excluído. O tratamento com análogos nucleósidos deve ser interrompido caso ocorra um aumento rápido dos níveis de aminotransferase, hepatomegália progressiva ou acidose metabólica/láctica de etiologia desconhecida. Sintomas digestivos benignos, como por exemplo

náuseas, vômitos e dor abdominal podem indicar o desenvolvimento de acidose láctica. Casos graves, por vezes fatais, estiveram associados a pancreatite, falência e esteatose hepáticas, falência renal e níveis séricos elevados de lactato. Deve-se atuar com precaução quando se prescrevem análogos nucleósidos a doentes (principalmente mulheres obesas) com hepatomegália, hepatite ou outros fatores de risco conhecidos para doença hepática. Estes doentes devem ser cuidadosamente observados.

Para diferenciar entre aumento dos níveis de aminotransferases devido a resposta ao tratamento e aumento potencialmente relacionado com acidose láctica, os médicos devem confirmar se as alterações da função hepática estão ou não associadas a melhorias de outros marcadores laboratoriais de hepatite B crônica.

Co-infecção com hepatite C ou D

Não existem dados sobre a eficácia do adefovir dipivoxil em doentes co-infetados com hepatite C nem com hepatite D.

Co-infecção com VIH

Os dados disponíveis sobre a segurança e eficácia de 10 mg de adefovir dipivoxil em doentes com hepatite B crônica co-infetados com VIH são limitados. Até à data, não existem evidências de que a dosagem diária de 10 mg de adefovir dipivoxil resulte no aparecimento de mutações de resistência na transcriptase reversa do VIH associadas ao adefovir. No entanto, existe um risco potencial de seleção de estirpes de VIH resistentes ao adefovir com possível resistência cruzada para outros fármacos.

Tanto quanto possível, o tratamento da hepatite B com adefovir dipivoxil em doentes co-infetados com VIH deve ser reservado àqueles cujo ARN-VIH esteja controlado. O tratamento com 10 mg de adefovir dipivoxil não demonstrou ser eficaz contra a replicação do VIH, pelo que não deve ser utilizado para controlar uma infecção por VIH.

Idosos

A experiência clínica em indivíduos com > 65 anos de idade é muito limitada. Deve-se atuar com precaução quando se prescreve adefovir dipivoxil a idosos, tendo em conta a maior frequência de insuficiência renal ou cardíaca nestes doentes, o aumento de doenças concomitantes e a utilização de outros medicamentos concomitantemente.

Resistência

Resistência ao adefovir dipivoxil (ver secção 5.1) pode resultar num aumento da carga viral a qual poderá resultar numa exacerbação da hepatite B e, no caso de função hepática diminuída, levar a descompensação hepática e a possível resultado fatal. A resposta virológica poderá ser monitorizada cuidadosamente nos doentes tratados com adefovir dipivoxil, com determinações de ADN-VHB cada 3 meses. Deverão ser efetuados testes de resistência se ocorrer um aumento viral. No caso de emergência de resistência, o tratamento deverá ser modificado.

Hepsera contém lactose mono-hidratada. Por conseguinte, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tendo como base os resultados das experiências *in vitro*, nas quais o adefovir não influenciou nenhuma das isoformas comuns do sistema CYP, que se sabe estarem envolvidas no metabolismo de fármacos nos seres humanos e com base no mecanismo de eliminação conhecido do adefovir, a possibilidade de ocorrência de interações entre o adefovir e outros medicamentos, mediadas pelo sistema CYP450, é baixa. Um estudo clínico em doentes com transplante hepático demonstrou que não ocorre interação farmacocinética quando o adefovir dipivoxil 10 mg uma vez ao dia é

administrado concomitantemente com o tacrolímus, um imunossupressor que é predominantemente metabolizado via o sistema CYP450. Uma interação farmacocinética entre o adefovir e o imunossupressor, ciclosporina, é também considerada pouco provável uma vez que a ciclosporina partilha a mesma via metabólica do tacrolímus. No entanto, dado que o tacrolímus e a ciclosporina podem afetar a função renal, recomenda-se a monitorização cuidadosa quando qualquer um destes fármacos é coadministrado com o adefovir dipivoxil (ver secção 4.4).

A administração concomitante de 10 mg de adefovir dipivoxil e 100 mg de lamivudina não alterou o perfil de farmacocinética de nenhum dos medicamentos.

O adefovir é excretado por via renal, através de uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. A administração concomitante de 10 mg de adefovir dipivoxil com outros medicamentos que são eliminados por secreção tubular ou que alteram a função tubular pode aumentar as concentrações séricas do adefovir ou do medicamento coadministrado (ver secção 4.4).

Devido à elevada variabilidade farmacocinética do interferão peguilado, não é possível obter uma conclusão definitiva relativamente ao efeito da administração concomitante do adefovir e do interferão peguilado no perfil de farmacocinética de ambos os medicamentos. Apesar de ser improvável uma interação farmacocinética porque os dois medicamentos são eliminados por diferentes vias, recomenda-se precaução quando os dois medicamentos forem coadministrados.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A utilização de adefovir dipivoxil deve ser acompanhada pela utilização de métodos contraceptivos eficazes.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de adefovir dipivoxil em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais nos quais se administrou adefovir por via intravenosa em doses tóxicas revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Os estudos em animais realizados com doses por via oral não indicaram efeitos teratogénicos nem efeitos tóxicos para o feto.

Adefovir dipivoxil não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. O adefovir dipivoxil só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Não existem dados sobre o efeito do adefovir dipivoxil na transmissão de VHB da mãe para o filho. Assim, de forma a prevenir a aquisição de VHB neonatal devem ser seguidos os procedimentos-padrão recomendados relativamente a imunização dos recém-nascidos.

Amamentação

Desconhece-se se adefovir dipivoxil é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Recomenda-se que as mães que estão a ser tratadas com adefovir dipivoxil não amamentem os seus filhos.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito de adefovir dipivoxil na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos de adefovir dipivoxil sobre a fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Espera-se que os efeitos de Hepsera sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezáveis. Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em doentes com doença hepática compensada, as reações adversas notificadas com maior frequência durante 48 semanas de tratamento com adefovir dipivoxil foram astenia (13 %), cefaleias (9 %), dor abdominal (9 %) e náuseas (5 %).

Em doentes com doença hepática descompensada, as reações adversas notificadas mais frequentemente durante e até 203 semanas de tratamento com adefovir dipivoxil, foram aumento da creatinina (7 %) e astenia (5 %).

Resumo tabulado das reações adversas

A avaliação das reações adversas baseia-se na experiência da vigilância pós-comercialização e em três estudos clínicos principais em doentes com hepatite B crónica:

- dois estudos controlados com placebo, nos quais 522 doentes com hepatite B crónica e doença hepática compensada receberam um tratamento, em dupla ocultação, de 10 mg de adefovir dipivoxil (n=294) ou placebo (n=228) durante 48 semanas.
- um estudo aberto, em doentes pré (n=226) e pós-transplante hepático (n=241) com VHB resistente à lamivudina foram tratados com 10 mg de adefovir dipivoxil uma vez ao dia, até às 203 semanas (mediana de 51 e de 99 semanas, respetivamente).

As reações adversas consideradas pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento estão indicadas a seguir, por classes de sistemas de órgãos e por frequência (ver Tabela 1). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) ou desconhecido (identificadas através de vigilância de segurança pós-comercialização e a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Resumo tabulado das reações adversas associadas ao adefovir dipivoxil baseado em estudo clínico e experiência de pós-comercialização

Frequência	Adefovir dipivoxil
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Frequentes:	Cefaleias
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Frequentes:	Diarreia, vómitos, dor abdominal, dispepsia, náuseas, flatulência
Desconhecido:	Pancreatite
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes:	Erupção cutânea, prurido
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Desconhecido:	Osteomalacia (manifestada como dores ósseas e contribuindo infrequentemente para fraturas) e miopatia, ambos associados com tubulopatia renal proximal
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	
Muito frequentes:	Aumento da creatinina
Frequentes:	Falência renal, alteração da função renal, hipofosfatemia
Pouco frequentes:	Tubulopatia renal proximal (incluindo síndrome de Fanconi)
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Muito frequentes:	Astenia

Descrição de reações adversas selecionadas

Exacerbação de hepatite

Após a interrupção do tratamento com 10 mg de adefovir dipivoxil, ocorreram evidências clínicas e laboratoriais de exacerbação de hepatite (ver secção 4.4).

Dados de segurança a longo prazo em doentes com doença hepática compensada

Num estudo de segurança a longo prazo de 125 doentes com doença hepática compensada, negativos para AgHBe, o perfil de acontecimentos adversos em geral não foi alterado após uma exposição mediana de 226 semanas. Não foram observadas alterações clinicamente significativas na função renal. No entanto, foram notificados aumentos médios a moderados nas concentrações de creatinina sérica, hipofosfatemia e uma diminuição das concentrações de carnitina em 3 %, 4 % e 6 % dos doentes, respetivamente, em tratamento prolongado.

Num estudo de segurança a longo prazo de 65 doentes com doença hepática compensada, positivos para AgHBe (após uma exposição mediana de 234 semanas), 6 doentes (9 %) apresentavam aumentos confirmados na creatinina sérica de pelo menos 0,5 mg/dl em relação aos valores basais, tendo 2 dos doentes interrompido o estudo devido a concentrações de creatinina sérica elevadas. Os doentes com um aumento confirmado de creatinina de $\geq 0,3$ mg/dl na semana 48 apresentavam um risco superior estatisticamente significativo de um aumento subsequente confirmado na creatinina de $\geq 0,5$ mg/dl. Foram notificadas hipofosfatemia e diminuição nas concentrações de carnitina, ambas em 3 % dos doentes em tratamento prolongado.

Com base nos dados pós-comercialização, o tratamento prolongado com adefovir dipivoxil pode levar a uma alteração progressiva da função renal resultando em compromisso renal (ver secção 4.4).

Dados de segurança em doentes com doença hepática descompensada

A toxicidade renal é um aspeto importante do perfil de segurança do adefovir dipivoxil em doentes com doença hepática descompensada. Em estudos clínicos com doentes em lista de espera para transplante ou pós-transplante hepático, quatro por cento (19/467) dos doentes interromperam o tratamento com adefovir dipivoxil devido a acontecimentos adversos renais.

População pediátrica

Como os dados de segurança e eficácia são insuficientes, Hepsera não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 18 anos (ver secções 4.2 e 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

*Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)*

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A administração diária de 500 mg de adefovir dipivoxil durante 2 semanas e de 250 mg durante 12 semanas esteve associada aos distúrbios gastrointestinais indicados anteriormente e anorexia.

Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser vigiado e monitorizado para sinais de toxicidade e deve ser instituído um tratamento de suporte adequado, caso seja necessário.

O adefovir pode ser removido através de hemodiálise; a depuração média do adefovir por hemodiálise é de 104 ml/min. Não foi estudada a eliminação do adefovir por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Análogos nucleósidos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AF08.

Mecanismo de ação

O adefovir dipivoxil é um pró-fármaco oral do adefovir, um nucleótido fosfonado acíclico, análogo do monofosfato de adenosina, que é transportado de forma ativa para o interior das células de mamíferos, onde é convertido em difosfato de adefovir pelas enzimas do hospedeiro. O difosfato de adefovir inibe a polimerase do VHB ao competir com o substrato natural (trifosfato de desoxiadenosina) e, após incorporação no ADN viral, origina a terminação da cadeia de ADN.

Efeitos farmacodinâmicos

O difosfato de adefovir inibe a polimerase do ADN-VHB de forma seletiva em concentrações 12, 700 e 10 vezes inferiores às necessárias para inibir as polimerases de ADN humanas α , β e γ , respetivamente. O difosfato de adefovir possui uma semi-vida intracelular de 12 a 36 horas em linfócitos ativados e não ativados, respetivamente.

O adefovir é ativo *in vitro* contra hepadnavírus, incluindo estirpes de VHB com mutações de resistência para a lamivudina (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), para o famciclovir (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S ou rtV207I) e estirpes com mutações de escape da imunoglobulina da hepatite B (rtT128N e rtW153Q), e *in vivo* em modelos animais de replicação do hepadnavírus.

Eficácia e segurança clínicas

A demonstração do benefício da utilização de adefovir dipivoxil baseia-se na avaliação das respostas histológica, virológica, serológica e bioquímica de adultos com:

- hepatite B crónica, AgHBe positivo e AgHBe negativo, e doença hepática compensada.
- hepatite B crónica com resistência a lamivudina e doença hepática compensada e descompensada, incluindo doentes pré e pós-transplante hepático e doentes co-infetados com VIH. Na maioria dos estudos, nos doentes que apresentavam falência à terapêutica com lamivudina, o adefovir dipivoxil, 10 mg, foi adicionado à terapêutica com lamivudina.

Nestes estudos clínicos os doentes apresentavam replicação viral ativa (ADN-VHB $\geq 100\,000$ cópias/ml) e níveis séricos de ALT elevados ($\geq 1,2$ x limite superior do normal (ULN-Upper Limit of Normal)).

Dados de doentes com doença hepática compensada

Em dois estudos controlados com placebo envolvendo doentes com hepatite B crónica, AgHBe positivo e AgHBe negativo, com doença hepática compensada (total n=522), um número significativamente superior de doentes ($p < 0,001$) dos grupos de 10 mg de adefovir dipivoxil (53 % e 64 %, respetivamente) apresentou melhoria histológica à 48ª semana em comparação com os grupos de placebo (25 % e 33 %). A melhoria foi definida como uma redução de dois pontos ou mais da pontuação necro-inflamatória do Índice de Knodell, sem agravamento simultâneo da pontuação da fibrose do Índice Knodell. A melhoria histológica observada foi independente das características demográficas e da hepatite B no início, incluindo tratamento anterior com interferão alfa. Níveis basais

elevados de ALT ($\geq 2 \times \text{ULN}$) e de pontuação do Índice de Atividade Histológica (IAH) de Knodell (≥ 10) e níveis basais baixos de ADN-VHB ($< 7,6 \log_{10}$ cópias/ml) mostraram estar associados a aumento da melhoria histológica. As avaliações, realizadas em ocultação, da pontuação da atividade necro-inflamatória e de fibrose nas biópsias hepáticas, basal e à 48ª semana, demonstraram que houve uma melhoria das gradações necro-inflamatórias e fibrose nos doentes tratados com 10 mg de adefovir dipivoxil em comparação com os doentes tratados com placebo.

A avaliação da alteração da fibrose após 48 semanas de tratamento utilizando a classificação de Knodell confirmou que os doentes tratados com 10 mg de adefovir dipivoxil apresentaram uma maior regressão e menor progressão da fibrose do que os doentes tratados com placebo.

Nos dois estudos acima mencionados, o tratamento com 10 mg de adefovir dipivoxil mostrou estar associado a reduções significativas do ADN-VHB no soro ($3,52 \log_{10}$ e $3,91 \log_{10}$ cópias/ml, respetivamente, *versus* $0,55 \log_{10}$ e $1,35 \log_{10}$ cópias/ml), a aumento da proporção de doentes com normalização dos níveis séricos de ALT (48 % e 72 % *versus* 16 % e 29 %) ou a aumento da proporção de doentes com níveis séricos de ADN-VHB inferiores ao limite de quantificação (< 400 cópias/ml teste Roche Amplicor Monitor PCR) (21 % e 51 % *versus* 0 %), quando comparados com o placebo. No estudo envolvendo doentes AgHBe positivo, após 48 semanas de tratamento, a seroconversão para anti-HBe (12 %) e a perda do AgHBe (24 %) foram observadas com uma frequência significativamente superior nos doentes que receberam 10 mg de adefovir dipivoxil comparativamente aos doentes que receberam placebo (6 % e 11 %, respetivamente).

No estudo que envolveu doentes AgHBe positivo, o tratamento para além das 48 semanas resultou em reduções adicionais nos níveis séricos de ADN-VHB e aumentos na proporção de doentes com normalização da ALT, perda de AgHBe e seroconversão para anti-HBe.

No estudo que envolveu doentes AgHBe negativo, os doentes medicados com adefovir dipivoxil (0-48 semanas) foram re-aleatorizados em ocultação para continuarem medicados com adefovir dipivoxil ou placebo por mais 48 semanas. À 96ª semana os doentes que continuaram medicados com adefovir dipivoxil 10 mg mantiveram níveis indetetáveis de VHB sérico com manutenção da redução observada à 48ª semana. Em mais de dois terços dos doentes a supressão do ADN-VHB esteve associada à normalização dos níveis de ALT. Na maioria dos doentes que pararam o tratamento com adefovir dipivoxil, os níveis de ALT e ADN-VHB regressaram aos níveis basais.

O tratamento com adefovir dipivoxil originou uma melhoria na fibrose hepática desde o início do tratamento até às 96 semanas de terapêutica quando analisado pelo índice de Ishak (alteração mediana: $\Delta = -1$). Não foram encontradas diferenças na mediana da pontuação de fibrose entre os grupos que utilizaram o índice de fibrose de Knodell.

Aos doentes que completaram as primeiras 96 semanas do estudo que envolveu doentes AgHBe negativo e que receberam o tratamento com adefovir dipivoxil no período compreendido entre as semanas 49 a 96, foi dada a oportunidade de receberem tratamento com adefovir dipivoxil em fase aberta desde a semana 97 até à semana 240. Os níveis séricos de ADN-VHB mantiveram-se indetetáveis e os níveis de ALT normalizaram em aproximadamente dois terços dos doentes após tratamento com adefovir dipivoxil até às 240 semanas. Uma melhoria estatisticamente e clinicamente significativa na fibrose do Índice de Ishak foi observada desde o início do tratamento com adefovir dipivoxil até ao final do estudo (semana 240) (alteração mediana: $\Delta = -1$). No fim do estudo, 7 dos 12 doentes (58 %) com fibrose em ponte ou cirrose no início, tiveram uma melhoria da fibrose no Índice de Ishak ≥ 2 pontos. Cinco doentes atingiram e mantiveram a seroconversão do AgHBs (AgHBs negativo/Anti-HBs positivo).

Dados em doentes com hepatite B crónica resistente à lamivudina e pré e pós-transplante hepático
Num ensaio clínico envolvendo 394 doentes com hepatite B crónica resistente à lamivudina (pré-transplante hepático (n=186) e pós-transplante (n=208)), o tratamento com 10 mg de adefovir dipivoxil originou, à 48ª semana, uma redução média dos níveis séricos de ADN-VHB de $4,1 \log_{10}$ e $4,2 \log_{10}$ cópias/ml, respetivamente. Nas coortes pré-transplante hepático e pós-transplante hepático dos 109 (71 %) doentes e 64 dos 159 (40 %) doentes, respetivamente, atingiram níveis indetetáveis de

ADN-VHB à 48ª semana (< 1000 cópias/ml teste Roche Amplicor Monitor PCR). O tratamento com 10 mg de adefovir dipivoxil mostrou eficácia semelhante e independente do padrão basal de mutações de resistência para a lamivudina detetado na polimerase do VHB. Foram observadas melhoria ou estabilização da pontuação do Índice de Child-Pugh Turcotte. À 48ª semana foram observadas a normalização do tempo de protrombina e dos níveis séricos de ALT, albumina e bilirrubinas em 51-85 % dos doentes.

Na coorte pré-transplante hepático, 25 dos 33 (76 %) doentes atingiram níveis indetetáveis de ADN-VHB e 84 % dos doentes obtiveram normalização dos níveis séricos de ALT à 96ª semana. Na coorte pós-transplante hepático, 61 dos 94 (65 %) e 35 dos 45 (78 %) doentes atingiram níveis indetetáveis de ADN-VHB à 96ª e 144ª semanas, respetivamente, e 70 % e 58 % dos doentes obtiveram normalização dos níveis séricos de ALT nestas avaliações de monitorização. Desconhece-se qual a co-relação entre estes parâmetros e a melhoria histológica.

Dados em doentes com hepatite B crónica resistente à lamivudina e doença hepática compensada

Num estudo comparativo, em dupla ocultação, envolvendo doentes com hepatite B crónica com VHB resistente à lamivudina (n=58), a manutenção do tratamento com lamivudina durante 48 semanas não originou redução dos níveis médios de ADN-VHB. Entre os doentes tratados durante 48 semanas com 10 mg de adefovir dipivoxil, isoladamente ou associado à lamivudina, observou-se uma diminuição significativa, e idêntica nos dois grupos, dos níveis séricos médios do ADN-VHB (4,04 log₁₀ cópias/ml e 3,59 log₁₀ cópias/ml, respetivamente). O significado clínico destas variações do ADN-VHB não foi estabelecido.

Dados em doentes com hepatite B crónica resistente à lamivudina e doença hepática descompensada

Em 40 doentes com hepatite B crónica, AgHBe positivo ou AgHBe negativo, com VHB resistente à lamivudina e doença hepática descompensada tratados com 100 mg de lamivudina, a adição de 10 mg de adefovir dipivoxil ao tratamento durante 52 semanas resultou numa redução média do ADN-VHB de 4,6 log₁₀ cópias/ml. Foi também observada melhoria da função hepática após um ano de tratamento.

Dados em doentes com hepatite B crónica resistente à lamivudina e co-infetados com VIH

Num estudo aberto com 35 doentes com hepatite B crónica com VHB resistente à lamivudina e co-infetados com VIH, o tratamento continuado com 10 mg de adefovir dipivoxil originou uma progressiva redução dos níveis séricos do ADN-VHB e níveis de ALT ao longo do curso de tratamento, com duração até 144 semanas.

Num segundo estudo aberto, de um braço, foram adicionados adefovir dipivoxil 10 mg e interferão alfa-2a peguilado à terapêutica a decorrer com lamivudina em 18 doentes co-infetados com VIH/VHB, com VHB resistente à lamivudina. Os doentes eram todos AgHBe-positivo e tinham uma mediana da contagem de células CD4 de 441 células/mm³ (nenhum doente tinha uma contagem de CD4 < 200 células/mm³). Durante a terapêutica, os níveis séricos de ADN-VHB foram significativamente inferiores quando comparados com os níveis basais até às 48 semanas de tratamento, enquanto que os níveis de ALT desceram progressivamente a partir da semana 12. Contudo, a resposta de ADN-VHB em tratamento não foi mantida sem a terapêutica uma vez que todos os doentes tiveram um aumento no ADN-VHB após a interrupção de adefovir dipivoxil e interferão alfa-2a peguilado. Durante o estudo, nenhum doente se tornou AgHBs- ou AgHBe-negativo. Devido à pequena dimensão da amostra e ao desenho do estudo, em particular à ausência de braços de tratamento com interferão alfa-2a peguilado em monoterapia e com adefovir em monoterapia, não é possível elaborar conclusões formais sobre a melhor estratégia terapêutica em doentes VIH co-infetados com VHB resistente à lamivudina.

Resistência clínica em doentes em tratamento com adefovir dipivoxil em monoterapia e em associação com lamivudina

Em vários ensaios clínicos (doentes AgHBe positivos, AgHBe negativos, pré- e pós-transplante hepático com VHB resistente à lamivudina e doentes co-infetados com VIH e VHB resistente à lamivudina), foram realizadas análises genóticas em isolados de VHB de 379 de um total de 629 doentes, tratados com adefovir dipivoxil durante 48 semanas. Não foram detetadas mutações na polimerase do VHB associadas a resistência ao adefovir na análise genotípica das estirpes de VHB,

nem no início nem à 48ª semana. Após 96, 144, 192 e 240 semanas de tratamento com adefovir dipivoxil, foram efetuados testes de resistência em 293, 221, 116 e 64 doentes, respetivamente. Foram identificadas duas novas mutações no gene da polimerase do VHB (rtN236T e rtA181V), as quais conferiram resistência clínica ao adefovir dipivoxil. As probabilidades cumulativas de desenvolvimento destas mutações de resistência associadas ao adefovir em todos os doentes tratados com adefovir dipivoxil foram 0 % às 48 semanas e aproximadamente 2 %, 7 %, 14 % e 25 % após 96, 144, 192 e 240 semanas, respetivamente.

Resistência clínica em estudos de doentes em monoterapia sem tratamento prévio com nucleósidos
Nos doentes em tratamento com adefovir dipivoxil em monoterapia (estudo que envolveu doentes AgHBe negativo), a probabilidade cumulativa de desenvolvimento de mutações de resistência associadas ao adefovir foi 0 %, 3 %, 11 %, 18 % e 29 % às 48, 96, 144, 192 e 240 semanas, respetivamente. Além disso, o desenvolvimento de resistência ao adefovir dipivoxil a longo prazo (4 a 5 anos) foi significativamente inferior em doentes que tinham níveis séricos de ADN-VHB abaixo do limite de quantificação (< 1.000 cópias/ml) à semana 48 comparativamente aos doentes com níveis séricos de ADN-VHB acima das 1.000 cópias/ml à semana 48. Nos doentes AgHBe positivo, a incidência de mutações de resistência associadas ao adefovir foi 3 % (2/65), 17 % (11/65) e 20 % (13/65) após exposição com uma duração mediana de 135, 189 e 235 semanas, respetivamente.

Resistência clínica em estudos nos quais o adefovir dipivoxil foi adicionado à terapêutica com lamivudina em doentes com resistência à lamivudina
Num estudo aberto com doentes pré e pós-transplante hepático com evidência clínica de VHB resistente à lamivudina, não foram observadas mutações de resistência associadas ao adefovir à semana 48. Após 3 anos de exposição, nenhum doente em tratamento com adefovir dipivoxil e lamivudina desenvolveu resistência ao adefovir dipivoxil. No entanto, 4 doentes que descontinuaram o tratamento com lamivudina desenvolveram a mutação rtN236T durante o tratamento com adefovir dipivoxil em monoterapia e em todos ocorreu aumento do VHB sérico.

Os dados atualmente disponíveis, quer *in vitro* quer em doentes, sugerem que o VHB que expressa a mutação de resistência associada ao adefovir, rtN236T, é suscetível à lamivudina. Dados clínicos preliminares sugerem que a mutação de resistência associada ao adefovir, rtA181V, pode conferir uma suscetibilidade reduzida à lamivudina, e que a mutação associada à lamivudina, rtA181V pode conferir uma suscetibilidade reduzida ao adefovir dipivoxil.

População pediátrica

A eficácia e a segurança numa dose diária de 0,25 mg/kg a 10 mg de adefovir dipivoxil em crianças (com idades de 2 a < 18 anos) foram examinadas num estudo em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo em 173 doentes pediátricos (115 em adefovir dipivoxil, 58 em placebo) que tinham hepatite B crónica, AgHBe positivo, níveis séricos de ALT $\geq 1,5$ x limite superior do normal (ULN) e doença hepática compensada. Na semana 48, em crianças entre os 2 e os 11 anos de idade, não foi observada diferença estatisticamente significativa nas proporções de doentes que atingiram o objetivo primário de níveis séricos ADN-VHB < 1.000 cópias/ml e níveis normais de ALT entre o braço placebo e o braço adefovir dipivoxil. Na população adolescente (n=83) (com idades de 12 a < 18 anos), um número significativamente superior de doentes tratados com adefovir dipivoxil atingiram o objetivo primário de eficácia e obtiveram reduções significativas nos níveis séricos de ADN-VHB (23 %) comparado com os doentes tratados com placebo (0 %). No entanto, as proporções de indivíduos que atingiram seroconversão para anti-HBe na semana 48 foram semelhantes (11 %) entre o braço placebo e o braço adefovir dipivoxil 10 mg em doentes adolescentes.

No geral, o perfil de segurança de adefovir dipivoxil em crianças foi consistente com o perfil de segurança conhecido em adultos. No entanto, foi observado um sinal indicativo de uma taxa mais elevada de diminuição do apetite e/ou ingestão de alimentos no braço de adefovir quando comparado com braço placebo. Na semana 48 e 96, a alteração média aos valores iniciais do *score z* do IMC tendeu a descer nos doentes tratados com adefovir dipivoxil. Na semana 48, ofereceu-se a todos os indivíduos tratados com placebo que não apresentavam seroconversão para anti-HBe ou anti-HBs mais todos os indivíduos tratados com adefovir dipivoxil a oportunidade de receberem adefovir dipivoxil

em fase aberta desde a semana 49 do estudo até à semana 240. Foi notificada uma taxa elevada (30 %) de crises hepáticas após a descontinuação do adefovir dipivoxil durante a fase aberta do estudo de 3 anos. Além disso, nos poucos doentes que continuaram o tratamento com o medicamento na semana 240 (n=12), o *score z* do IMC foi inferior ao habitual para as respetivas idades e sexos. Muito poucos doentes desenvolveram mutações associadas ao adefovir até 5 anos; contudo, o número de doentes que continuou o tratamento com os medicamentos para além da semana 96 foi limitado. Devido às suas limitações, os dados clínicos disponíveis não permitem tirar conclusões definitivas relativamente à razão benefício/risco do tratamento com adefovir em crianças com hepatite B crónica (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O adefovir dipivoxil é um pró-fármaco éster dipivaloiloximetilo do ingrediente ativo adefovir, um análogo nucleótido acíclico que é transportado de forma ativa para o interior das células, onde é convertido em difosfato de adefovir pelas enzimas do hospedeiro.

Absorção

A biodisponibilidade oral do adefovir a partir de 10 mg de adefovir dipivoxil é de 59 %. Após administração oral de uma dose única de 10 mg de adefovir dipivoxil a doentes com hepatite B crónica, o pico médio (intervalo) de concentração sérica (C_{max}) ocorreu após 1,75 h (0,58-4,0 h). Os valores médios de C_{max} e de $AUC_{0-\infty}$ foram de 16,70 (9,66-30,56) ng/ml e de 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml, respetivamente. A exposição sistémica ao adefovir não foi afetada quando se tomou 10 mg de adefovir dipivoxil com uma refeição com alto teor em lípidos. O t_{max} atrasou duas horas.

Distribuição

Estudos pré-clínicos demonstram que, após administração oral de adefovir dipivoxil, o adefovir é distribuído pela maior parte dos tecidos, ocorrendo as concentrações mais elevadas nos rins, fígado e tecidos intestinais. A ligação *in vitro* do adefovir ao plasma humano ou às proteínas séricas humanas é $\leq 4\%$, no intervalo de concentração 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 ± 75 e de 352 ± 9 ml/kg, respetivamente.

Biotransformação

Após administração oral, o adefovir dipivoxil é rapidamente convertido em adefovir. Em concentrações substancialmente superiores (> 4.000 vezes) às observadas *in vivo*, o adefovir não inibiu nenhuma das seguintes isoformas do sistema CYP450 humano: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Com base nos resultados destas experiências *in vitro* e no mecanismo conhecido de eliminação do adefovir, o potencial para interações, que envolvam enzimas do sistema CYP450, entre o adefovir e outros medicamentos é baixo.

Eliminação

O adefovir é excretado por via renal através de uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. A depuração renal média (mín-máx) do adefovir em indivíduos com função renal normal ($Cl_{cr} > 80$ ml/min) é de 211 ml/min (172-316 ml/min), cerca de duas vezes a depuração da creatinina (método de Cockcroft-Gault). Após administração repetida de 10 mg de adefovir dipivoxil, 45 % da dose é recuperada sob a forma de adefovir na urina em 24 horas. As concentrações plasmáticas de adefovir diminuíram de forma biexponencial, com uma semi-vida terminal de eliminação média de 7,22 h (4,72-10,70 h).

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética do adefovir é proporcional à dose quando administrado sob a forma de adefovir dipivoxil no intervalo de dose de 10 a 60 mg. A dosagem repetida de 10 mg de adefovir dipivoxil por dia não influenciou a farmacocinética do adefovir.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Sexo, idade e etnia

A farmacocinética do adefovir foi idêntica nos doentes do sexo masculino e nos do sexo feminino. Não foram realizados estudos de farmacocinética em idosos. Os estudos de farmacocinética foram realizados principalmente em doentes caucasianos. Os dados disponíveis parecem indicar não haver qualquer diferença de farmacocinética relacionada com a raça.

Compromisso renal

Os parâmetros médios (\pm SD) de farmacocinética do adefovir após administração de uma dose única de 10 mg de adefovir dipivoxil a doentes com vários graus de compromisso renal encontram-se descritos no seguinte quadro:

Grupo de Função Renal	Sem compromisso	Ligeiro	Moderado	Grave
Depuração basal da 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-∞} (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

Um período de quatro horas de hemodiálise removeu cerca de 35 % da dose de adefovir. Não foi avaliado o efeito da diálise peritoneal sobre a remoção do adefovir.

É aconselhável alterar o intervalo de dosagem de 10 mg de adefovir dipivoxil em doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min. Não se recomenda adefovir dipivoxil em doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min ou em doentes em diálise (ver secção 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Os parâmetros farmacocinéticos em doentes com compromisso hepático moderado e grave foram semelhantes aos obtidos em voluntários saudáveis (ver secção 4.2).

População pediátrica

A farmacocinética de adefovir dipivoxil foi estudada num estudo de eficácia e segurança numa dose diária de 0,25 mg/kg a 10 mg de adefovir dipivoxil em crianças (com idades de 2 a < 18 anos). A análise farmacocinética revelou que a exposição ao adefovir foi comparável entre os três grupos etários, 2 a 6 anos (0,3 mg/kg), 7 a 11 anos (0,25 mg/kg) e 12 a 17 anos (10 mg) e todos os grupos etários atingiram a exposição a adefovir no intervalo alvo (resultados de eficácia ver secção 5.1), que foi baseado nas concentrações de adefovir plasmático em doentes adultos com hepatite B crónica com perfis de segurança e eficácia estabelecidos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O principal efeito tóxico limitador da dose associado à administração de adefovir dipivoxil a animais (ratinhos, ratos e macacos) foi nefropatia tubular renal, caracterizada por alterações histológicas e/ou aumentos da ureia e da creatinina séricas. Foi observada nefrotoxicidade em animais com exposições sistémicas pelo menos 3-10 vezes superiores às obtidas nos seres humanos com a dose terapêutica recomendada de 10 mg/dia.

Não ocorreram efeitos sobre a fertilidade nem sobre a capacidade reprodutiva dos machos e das fêmeas de rato e não se observou embriotoxicidade nem teratogenicidade em ratos nem em coelhos que receberam adefovir dipivoxil por via oral.

Quando se administrou adefovir por via intravenosa a ratos fêmea em gestação em doses associadas a toxicidade materna notável (exposição sistémica 38 vezes a obtida nos seres humanos com a dose terapêutica), observou-se embriotoxicidade e um aumento da incidência de malformações fetais (anasarca, depressão da protuberância ocular, hérnia umbilical e cauda retorcida). Não foram

observados efeitos adversos sobre o desenvolvimento com exposições sistêmicas cerca de 12 vezes superiores às obtidas nos seres humanos com a dose terapêutica.

O adefovir dipivoxil foi mutagênico no teste *in vitro* de células de linfoma do ratinho (com ou sem ativação metabólica), mas não foi clastogênico no teste *in vivo* do micronúcleo do ratinho.

O adefovir não foi mutagênico nos testes de mutagenicidade microbiana envolvendo *Salmonella typhimurium* (Ames) e *Escherichia coli*, na presença e na ausência de ativação metabólica. O adefovir induziu alterações cromossômicas no teste *in vitro* de linfócitos de sangue periférico humano sem ativação metabólica.

Nos estudos de longo termo de carcinogenicidade realizado com o adefovir dipivoxil em ratos e ratinhos, não foi encontrado qualquer aumento da incidência de tumores relacionado com o tratamento nem em ratinhos nem em ratos (exposições sistêmicas cerca de 10 e 4 vezes superiores às obtidas nos seres humanos com a dose terapêutica de 10 mg/dia, respetivamente).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Amido pré-gelificado
Croscarmelose sódica
Lactose mono-hidratada
Talco
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O Hepsera é fornecido em frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 30 comprimidos, excicante de sílica-gel e material de embalagem de fibra.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens exteriores contendo 1 frasco de 30 comprimidos e embalagens exteriores contendo 90 (3 frascos de 30) comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 06 de março 2003
Data da última renovação: 06 de março de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2021

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.