



## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### Hepsera®

adefovir dipivoxila

## APRESENTAÇÃO

Hepsera® é apresentado na forma de comprimidos para uso oral, que contêm 10 mg de adefovir dipivoxila, em embalagens com 30 unidades.

### USO ORAL.

### USO ADULTO (A PARTIR DE 18 ANOS).

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

adefovir dipivoxila ..... 10,0 mg

Excipientes\* ..... q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, lactose, talco, estearato de magnésio

\* Não contém glúten.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

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

Reduções da replicação viral e melhora da função hepática também foram demonstradas em estudos de suporte feitos com número limitado de pacientes com hepatite B crônica que apresentavam evidências genotípicas de resistência à lamivudina, incluindo-se pacientes com doença hepática compensada ou descompensada e ainda pacientes coinfectados com o HIV.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No que se refere ao parâmetro de eficácia primária, adefovir dipivoxila 10 mg demonstrou melhora histológica estatisticamente significativa em comparação com placebo. Os pacientes tratados com esse medicamento tiveram reduções de necroinflamações e fibrose em relação a placebo entre a biópsia pré-tratamento e a da semana 48. A terapia com adefovir dipivoxila associou-se com melhora histológica em todos os subgrupos demográficos e de estado pré-tratamento da doença.

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

Além do benefício antiviral direto, os pacientes tratados com a dose de 10 mg tiveram reduções estatisticamente significativas dos níveis de ALT (alanina aminotransferase), e uma proporção mais alta deles atingiu a normalização de ALT em comparação com os que receberam placebo.

Entre os pacientes HBeAg positivos, uma proporção significativamente mais alta dos que receberam tratamento com adefovir dipivoxila 10 mg, em comparação com placebo, atingiu soroconversão de HBeAg e perda de HBeAg.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

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

##### Efeitos farmacodinâmicos

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

Demonstrou-se que 2 mutações (rtN236T e rtA181V) no domínio da transcriptase reversa do HBV estão associadas à resistência a adefovir.

*In vitro*, a mutação rtN236T reduz de 4 a 14 vezes a suscetibilidade a adefovir, enquanto com a mutação TTA181V a diminuição é de 2,5 a 4,2 vezes.

*In vitro*, a mutação rtN236T reduz de 2 a 3 vezes a suscetibilidade a lamivudina, ao passo que com a mutação rtA181V a diminuição é de 1 a 14 vezes.

A resistência a adefovir pode resultar em rebote de carga viral, que por sua vez pode ocasionar exacerbação da hepatite B e, em um cenário de função hepática diminuída, levar à descompensação hepática, com possíveis consequências fatais.

Para reduzir o risco de resistência em pacientes que não respondem à lamivudina, deve-se utilizar o adefovir dipivoxila em associação com a lamivudina, e não como monoterapia.

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

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

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

##### Distribuição

Estudos pré-clínicos mostram que, após a administração oral do adefovir dipivoxila, o adefovir é distribuído para a maioria dos tecidos, com as concentrações mais altas ocorrendo nos rins, fígado e tecidos intestinais. A ligação *in vitro* de adefovir ao plasma humano ou às proteínas séricas humanas

é  $\leq 4\%$  em concentrações da droga de 0,1 a 25  $\mu\text{g/ml}$ . O volume de distribuição no estado de equilíbrio após administração intravenosa de 1,0 mg/kg/dia é de  $392 \pm 75$  ml/kg e na dose de 3,0 mg/kg/dia é de  $352 \pm 9$  ml/kg.

#### Metabolismo

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

#### Eliminação

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

Quanto à linearidade/não-linearidade, a farmacocinética de adefovir é proporcional à dose, ao longo de uma faixa de doses de adefovir dipivoxila de 10 a 60 mg, e não é influenciada pela administração repetida.

#### Populações especiais de pacientes

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

**Idosos:** não se conduziram estudos farmacocinéticos em idosos.

**Crianças:** não se conduziram estudos farmacocinéticos em crianças.

**Etnia:** os dados disponíveis não parecem indicar nenhuma diferença de farmacocinética relacionada à raça.

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

A média (+SD) dos parâmetros farmacocinéticos de adefovir baseou-se na administração de 1 dose de **Hepsera**<sup>®</sup> 10 mg a pacientes com vários níveis de insuficiência renal, como descrito na tabela abaixo.

Grupo de função renal	Sem disfunção	Leve	Moderada	Grave
<i>Clearance</i> de creatinina (ml/min) basal	$>80$ (n = 7)	50-80 (n = 8)	30-49 (n = 7)	10-29 (n = 10)
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	17,8 + 3,22	22,4 + 4,04	28,5 + 8,57	51,6 + 10,3
$ASC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	201 + 40,8	266 + 55,7	455 + 176	1.240 + 629
CL/F (ml/min)	469 + 99,0	356 + 85,6	237 + 118	91,7 + 51,3
CL renal (ml/min)	231 + 48,9	148 + 39,3	83,9 + 27,5	37,0 + 18,4

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

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

#### Dados clínicos

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

Resistência observada em monoterapia

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

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

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

Resistência em estudos em que **Hepsera**<sup>®</sup> foi adicionado à lamivudina em pacientes resistentes à lamivudina

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

Após 3 anos de uso, nenhum paciente em tratamento com **Hepsera**<sup>®</sup> e lamivudina desenvolveu resistência a **Hepsera**<sup>®</sup>. Entretanto, 4 pacientes que descontinuaram o tratamento com lamivudina desenvolveram mutação rtN236T enquanto recebiam **Hepsera**<sup>®</sup> em monoterapia, e em todos eles o HBV voltou a ser detectado.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O adefovir dipivoxila é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a adefovir, adefovir dipivoxila ou qualquer um dos excipientes de **Hepsera**<sup>®</sup> comprimidos.

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

Os pacientes devem ser informados de que o tratamento com adefovir dipivoxila não comprovou reduzir o risco de transmissão do vírus da hepatite B para outras pessoas e, portanto, eles devem tomar as precauções necessárias para evitar a transmissão.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

O ácido píválico, um produto do metabolismo *in vivo* de adefovir dipivoxila para adefovir, conjuga-se com carnitina, com posterior excreção renal.

Portanto, adefovir dipivoxila deve ser administrado com cautela a pacientes com deficiência (congenita) conhecida de carnitina. A significância clínica da ligação com a carnitina é desconhecida. Não há dados sobre a administração simultânea de adefovir dipivoxila com agentes que possam reduzir os níveis de carnitina, tais como ácido valproico ou outros compostos que liberam ácido píválico. Em estudos clínicos com adefovir dipivoxila na dose diária de 10 mg para o tratamento de pacientes com infecção crônica por HBV, as alterações dos níveis séricos de carnitina foram similares entre pacientes tratados com adefovir dipivoxila e placebo. Portanto, os pacientes não precisam de suplementação de L-carnitina ou monitoramento dos níveis séricos de carnitina quando tratados com adefovir dipivoxila 10 mg ao dia.

### Função renal

O tratamento com adefovir dipivoxila 10 mg pode resultar em insuficiência renal. Embora essa possibilidade seja pequena em termos de risco global em pacientes com função renal normal, ganha especial importância em pacientes com risco de disfunção renal, naqueles em que essa disfunção é subjacente e em indivíduos em tratamento com drogas que possam afetar a função renal. É recomendado que o *clearance* de creatinina seja calculado em todos os pacientes antes do início do tratamento com Hepsersa.

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

Naqueles que correm risco de disfunção renal ou têm histórico da doença, recomenda-se o monitoramento de rotina para detecção de alterações tanto nos níveis de creatinina sérica quanto nos de fosfato sérico.

Como adefovir é eliminado por excreção renal, deve-se ajustar a dose em pacientes com *clearance* de creatinina <50 ml/min (ver Posologia e Modo de Usar). Indivíduos com doença renal em estágio terminal tratados com outras formas de diálise que não a hemodiálise (por exemplo a diálise peritoneal ambulatorial) não foram estudados.

Elevações dos níveis de creatinina sérica e/ou reduções dos níveis de fosfato sérico foram observadas em estudos clínicos quando adefovir dipivoxila foi administrado em doses 3 a 12 vezes mais altas do que a dose recomendada, de 10 mg, para o tratamento de hepatite B crônica.

Em pacientes no período pós-transplante de fígado, observaram-se alterações – geralmente leves – dos níveis de creatinina sérica. Esses pacientes apresentavam múltiplos fatores de risco e alterações da função renal (ver o item Reações Adversas).

O adefovir dipivoxila não foi avaliado em pacientes em tratamento com produtos medicinais nefrotóxicos ou produtos medicinais que são segregados pelo mesmo transportador renal, o transportador de ânion orgânico 1 humano (hOAT1).

Deve-se ter cautela na administração de adefovir dipivoxila 10 mg com produtos medicinais eliminados por secreção tubular ativa. A coadministração, pode levar a um aumento das concentrações séricas de adefovir ou do outro produto medicinal, devido à competição por esta via de eliminação (ver Interações Medicamentosas).

### Função hepática

Os pacientes com doença hepática avançada ou cirrose devem ser rigorosamente monitorados no início do tratamento.

Após descontinuação do uso do medicamento, deve-se fazer um monitoramento rigoroso por vários meses, porque ocorreram exacerbações da hepatite após a suspensão de adefovir dipivoxila 10 mg. Essas exacerbações foram observadas na ausência de soroconversão do antígeno HBe (HBeAg) e apresentaram-se como elevações de ALT e aumentos dos níveis séricos do HBV DNA. As elevações dos níveis séricos de ALT em pacientes com função hepática compensada tratados com adefovir dipivoxila 10 mg não foram acompanhadas de alterações clínicas ou laboratoriais sugestivas de descompensação hepática. A maioria das reações pareceu ser autolimitada. Há relatos de que pacientes com doença hepática avançada ou cirrose apresentam maior risco de descompensação hepática e exacerbação grave de hepatite, o que inclui fatalidades.

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

### Co-infecção com HIV

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

Nos coinfectados que não necessitam de tratamento antiviral, há o risco de mutação do HIV com o uso de adefovir individualmente para tratamento de hepatite B crônica.

Hepsersa não deve ser administrado concomitantemente com tenofovir ou com outros medicamentos que contenham tenofovir, incluindo o Truvada.

### Fertilidade

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

### Gravidez

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

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

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

Não há dados a respeito do efeito de adefovir dipivoxila na transmissão do HBV da mãe para o bebê. Portanto, deve-se seguir os procedimentos padrão recomendados para imunização de bebês de forma a prevenir a transmissão neonatal desse vírus.

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

### Categoria C de risco de uso na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### Lactação

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

### Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não houve estudos para investigar o efeito de Hepsersa® sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Com base nos dados farmacológicos da droga, não se preveria um efeito prejudicial sobre tais atividades.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

O adefovir não altera a farmacocinética de sulfametoxazol/trimetoprima, paracetamol, ibuprofeno e lamivudina.

A administração concomitante de 10 mg de **Hepsera**<sup>®</sup> com 800 mg de ibuprofeno 3 vezes ao dia resultou no aumento de 23% na  $ASC_{0-\infty}$  e de 33% na  $C_{max}$  de adefovir. Tais aumentos são causados mais pela maior biodisponibilidade do que pela redução do *clearance* renal do adefovir.

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

A coadministração de 10 mg de **Hepsera**<sup>®</sup> com 100 mg de lamivudina não alterou o perfil farmacocinético desses produtos medicinais.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Cuidados de conservação

Os comprimidos de **Hepsera**<sup>®</sup> têm prazo de validade de 24 meses, a contar da data da fabricação, quando armazenados em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Aspecto físico/características organolépticas

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve-se ingerir 1 comprimido de **Hepsera**<sup>®</sup> 10 mg 1 vez ao dia (a cada 24 horas) com um copo de água. Pode ser ingerido com ou sem alimentos. A duração ideal do tratamento ainda é desconhecida.

### Adultos (18-65 anos)

A dose recomendada de adefovir dipivoxila é 10 mg (1 comprimido) 1 vez ao dia; a administração deve ser feita por via oral, com ou sem alimentos.

Obteve-se a indicação principalmente com base em estudos clínicos com duração de 48 semanas. O tempo ideal de tratamento é desconhecido.

A relação entre a resposta ao tratamento e os resultados de longo prazo, como no carcinoma hepatocelular e na cirrose descompensada, é desconhecida.

### Crianças e adolescentes (< 18 anos)

A segurança e a eficácia de adefovir dipivoxila em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

### Idosos (> 65 anos)

A segurança e a eficácia de adefovir dipivoxila em pacientes com mais de 65 anos de idade não foram estabelecidas. Deve-se tomar cuidado ao prescrever **Hepsera**<sup>®</sup> para pacientes idosos, já que neles a frequência de disfunção renal e cardíaca é maior e há aumento de comorbidades e do uso de outros medicamentos.

### Insuficiência renal

O adefovir é excretado pelos rins. Portanto, devem ser feitos ajustes do intervalo de administração em pacientes com disfunção renal. Nenhum ajuste do intervalo de administração é necessário em indivíduos com *clearance* de creatinina  $\geq 50$  ml/min. Já em pacientes valores  $< 50$  ml/min há necessidade de ajustes, conforme detalhado na Tabela abaixo. Não se deve exceder a frequência de administração recomendada de acordo com a função renal (ver os itens Advertências e Precauções e Propriedades Farmacocinéticas). Embora pacientes com insuficiência renal tenham sido incluídos em um estudo farmacocinético, a segurança e a eficácia dos intervalos de dose recomendados não foram avaliadas clinicamente. Portanto, nesses casos a resposta clínica ao tratamento deve ser monitorada com cuidado. Pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 10 ml/min não foram estudados.

Recomendação de dose em pacientes com insuficiência renal.

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

\* Recomendação de administração obtida em estudo no qual a diálise de alto fluxo foi conduzida 3 vezes por semana.

### Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática (ver o item Propriedades Farmacocinéticas).

### Descontinuação do tratamento em pacientes com Hepatite B crônica

O tratamento com **Hepsera** deve ser descontinuado caso haja perda de HBsAg ou soroconversão de HBsAg, uma vez que a duração ótima do tratamento é desconhecida.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

De acordo com a frequência, essas reações são definidas como muito comuns ( $> 1/10$ ), comuns ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ) ou incomuns ( $> 1/1.000$  e  $< 1/100$ ).

Dados de estudos clínicos

### Adultos com doença hepática compensada

A avaliação das reações adversas baseia-se em 2 estudos, nos quais 522 pacientes com hepatite B crônica e doença hepática compensada receberam tratamento duplo-cego com adefovir dipivoxila 10 mg (n = 294) ou placebo (n = 228) por 48 semanas.

As reações adversas consideradas possivelmente relacionadas ao tratamento nas 48 primeiras semanas estão listadas a seguir, por frequência absoluta e sistema orgânico. A frequência das reações adversas observadas no grupo tratado com adefovir dipivoxila 10 mg foi similar à observada com placebo. Nesses estudos a frequência das anormalidades laboratoriais foi similar entre os dois grupos, com exceção das elevações dos níveis de transaminases hepáticas, que ocorreram mais vezes no grupo que recebeu placebo.

**Reação muito comum (>1/10):** astenia

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):** dor abdominal, náuseas, flatulência, diarreia, dispepsia, dor de cabeça, elevação de ALT pós-tratamento. Houve evidências clínicas e laboratoriais de exacerbação da hepatite após a descontinuação do tratamento com **Hepsera**® 10 mg. Em pacientes acompanhados por até 6 meses depois da descontinuação, a incidência das elevações de ALT mostrou-se mais alta entre os tratados com **Hepsera**® 10 mg do que naqueles que haviam recebido placebo. Essas exacerbações foram de natureza autolimitada e não estavam associadas com evidências laboratoriais ou clínicas de doença hepática descompensada.

**Reação incomum (>1/1.000 e <1/100):** aumento da creatinina sérica

Creatinina aumentada foi identificada como uma reação adversa com o tratamento open-label estendido em dois estudos.

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

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

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

Um total de 226 pacientes pré transplante hepático e outros 241 em período pós-transplante hepático, todos com hepatite B crônica e HBV resistente à lamivudina, receberam tratamento em um estudo aberto que utilizou 10 mg de adefovir dipivoxila 1 vez ao dia por até 203 semanas. O tempo médio de tratamento dos 2 grupos foi de 51 e 99 semanas, respectivamente. As reações adversas consideradas possivelmente relacionadas ao tratamento foram:

**Reações muito comuns (>1/10):** aumento da creatinina

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):** astenia, dor abdominal, náuseas, vômito, diarreia, *rash*, prurido, dor de cabeça, hipofosfatemia, função renal anormal, insuficiência renal

Ocorreram alterações da função renal em pacientes pré e pós-transplante de fígado com os seguintes fatores de risco de disfunção renal: uso concomitante de ciclosporina e tacrolimo, presença de insuficiência renal no início do tratamento, hipertensão, diabetes e o fato de o paciente ser candidato a transplante. Quatro por cento (19/467) dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a reações adversas renais.

**Dados pós-comercialização**

Além das relatadas nos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas também foram observadas durante o uso de adefovir dipivoxila pós-aprovação:

- miopatia e osteomalácia (que se manifesta como dor óssea e que, com pouca frequência, pode contribuir para fraturas), ambas associadas à tubulopatia renal proximal;
- tubulopatia renal proximal, síndrome de Fanconi.
- hipofosfatemia
- pancreatite

Uma vez que esses eventos foram reportados voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, as estimativas de frequência não puderam ser realizadas.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

**Sintomas e sinais**

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

**Tratamento**

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

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

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0207

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado e embalado por: GlaxoSmithKline (Tianjin) Co., Ltd.

65 Fifth Avenue, TEDA Tianjin 300457 - República Popular da China.

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Hepsera\_com\_101070207\_GCCDS2.IPI08.P05\_VPS02

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12/04/2013**





LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Hepsera<sup>®</sup>**

adefovir dipivoxila

### APRESENTAÇÃO

**Hepsera<sup>®</sup>** é apresentado na forma de comprimidos para uso oral, que contêm 10 mg de adefovir dipivoxila, em embalagens com 30 unidades.

### USO ORAL.

**USO ADULTO (A PARTIR DE 18 ANOS).**

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

adefovir dipivoxila ..... 10,0 mg

Excipientes\* ..... q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, lactose, talco, estearato de magnésio.

\* Não contém glúten.

## II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

**Hepsera<sup>®</sup>** é indicado para o tratamento da hepatite B crônica em adultos nos casos em que há evidência de multiplicação do vírus que causa a doença (processo que chamamos de replicação viral)

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use **Hepsera<sup>®</sup>** caso você tenha hipersensibilidade (alergia) conhecida ao adefovir, ao adefovir dipivoxila ou a qualquer componente da fórmula (ver os componentes no item Composição). A segurança e a eficácia de **Hepsera<sup>®</sup>** em pacientes menores de 18 anos e maiores de 65 anos não estão bem estabelecidas.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

### 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Atenção: este medicamento é de uso exclusivamente oral (pela boca).

Se você tem ou teve disfunção renal, outra doença dos rins, doença do fígado avançada ou cirrose, informe imediatamente seu médico.

**Hepsera<sup>®</sup>** não irá curar a sua hepatite B crônica. Este medicamento pode ajudar a diminuir a quantidade de vírus da hepatite B em seu corpo e a capacidade deste vírus de se multiplicar e de infectar novas células hepáticas.

Não se sabe se **Hepsera<sup>®</sup>** reduzirá suas chances de ter câncer de fígado ou danos neste (cirrose hepática) decorrentes da hepatite B crônica.

Também não se sabe por quanto tempo **Hepsera<sup>®</sup>** poderá ajudar no tratamento de sua hepatite. Às vezes os vírus podem sofrer mudanças em seu corpo e os medicamentos não mais funcionarem (perdem a eficácia), o que é chamado de resistência ao fármaco.

Algumas pessoas que param de tomar **Hepsera**<sup>®</sup> apresentam uma hepatite muito grave. Isto acontece geralmente dentro de 12 semanas após a interrupção do tratamento. Neste caso, você terá que fazer exames de sangue regulares para avaliar o funcionamento do seu fígado (função hepática) e os níveis do vírus da hepatite B em seu corpo.

Se você é portador do HIV e não está fazendo o tratamento medicamentoso correto, o uso de **Hepsera**<sup>®</sup> pode aumentar as chances do tratamento de sua infecção pelo HIV não apresentar sucesso com medicamentos convencionais anti-HIV. Isto pode acontecer se você for portador do vírus e não ter o conhecimento, ou se o HIV não está sendo tratado devidamente enquanto estiver fazendo uso de **Hepsera**<sup>®</sup>. Você deve fazer um teste de HIV antes do início do tratamento com **Hepsera**<sup>®</sup> e a qualquer momento após a possibilidade de ter sido exposto ao HIV.

Algumas pessoas que tomaram medicamentos como **Hepsera**<sup>®</sup> (chamados análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos) têm desenvolvido uma doença grave chamada acidose láctica (acúmulo de ácido láctico no sangue).

A acidose láctica é uma emergência médica e deve ser tratada no hospital. Entre em contato com seu médico **IMEDIATAMENTE** se você apresentar algum dos seguintes sinais de acidose láctica:

- Você se sente muito fraco (a) ou cansado (a)?
- Você tem dores musculares incomuns?
- Você tem dificuldade para respirar?
- Você tem dores no estômago, com náuseas e vômitos?
- Você está sentindo frio, especialmente nos braços e pernas?
- Você está sentindo tonturas ou vertigens?
- Você apresenta batimentos cardíacos rápidos ou irregulares?

Algumas pessoas que tomaram medicamentos como **Hepsera**<sup>®</sup> desenvolveram uma grave doença no fígado chamada hepatotoxicidade, com aumento do fígado (hepatomegalia) e acúmulo de gordura neste órgão (esteatose hepática). Entre em contato com seu médico **IMEDIATAMENTE** se você apresentar algum dos seguintes sinais de problemas hepáticos:

- A sua pele ou a parte branca dos olhos está amarela (icterícia)?
- A sua urina está escura (colúria)?
- As suas fezes estão pálidas (acolia)?
- Você está sem fome há vários dias (hiporexia)?
- Você está se sentindo mal do estômago ou com náuseas?
- Você está sentindo dor na parte inferior do estômago?

A probabilidade de você ter acidose láctica ou problemas graves no fígado é maior se você estiver muito acima do peso (obeso) ou estiver tomando, por um longo tempo, medicamentos análogos de nucleosídeos como: associação de efavirenz com emtricitabina e tenofovir disoproxila fumarato; associação de zidovudina e lamivudina (**Biovir**<sup>®</sup>); emtricitabina; lamivudina (**Epivir**<sup>®</sup>); associação de abacavir e lamivudina; zalcitabina; zidovudina (**Retrovir**<sup>®</sup>); associação de zidovudina, lamivudina e abacavir (**Triovir**<sup>®</sup>); associação de emtricitabina e tenofovir disoproxila fumarato; didanosina; tenofovir disoproxila fumarato; estavudina; abacavir (**Ziagenavir**<sup>®</sup>).

**Hepsera**<sup>®</sup> pode causar uma doença grave nos rins chamada nefrotoxicidade, que geralmente ocorre em pessoas que já têm alguma doença renal, mas pode ocorrer em qualquer pessoa em uso de **Hepsera**<sup>®</sup>.

Você terá que fazer exames de sangue regularmente para verificar o funcionamento dos seus rins durante o tratamento com **Hepsera**<sup>®</sup>.

Avise ao seu médico se você tem ou já teve algum problema da função renal (insuficiência renal). Pode ser que ele recomende a redução da dose e reavalie o esquema de **Hepsera**<sup>®</sup>. Exames de sangue deverão ser feitos regularmente para avaliar o funcionamento de seus rins.

Alguns medicamentos podem afetar a ação de **Hepsera**<sup>®</sup>, em especial os medicamentos que afetam o funcionamento dos rins. **Hepsera**<sup>®</sup> pode alterar o funcionamento de outros medicamentos.

A dose **Hepsera**<sup>®</sup> e de outros medicamentos podem ser alteradas, a critério de seu médico.

Não tome outros medicamentos enquanto estiver fazendo uso de **Hepsera**<sup>®</sup>, a menos que seu médico recomende.

O tratamento com **Hepsera**<sup>®</sup> não reduz o risco de transmissão da hepatite B para outras pessoas através do sexo e pelo sangue, portanto não tenha qualquer tipo de sexo sem proteção. Pratique sexo seguro, usando camisinha. Não compartilhe agulhas e outros materiais de injeção, nem objetos pessoais que possam ter sangue ou fluidos corporais como escovas de dente e lâminas de barbear.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não houve estudos para investigar o efeito de **Hepsera**<sup>®</sup> sobre a capacidade de dirigir ou de operar máquinas. Caso você observe alguma alteração dessa capacidade, avise seu médico.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Interações medicamentosas**

A administração de **Hepsera**<sup>®</sup> com outros medicamentos eliminados por secreção tubular ou que alteram a secreção tubular pode aumentar a concentração tanto de **Hepsera**<sup>®</sup> quanto desses outros medicamentos no sangue. Portanto:

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

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

#### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

##### **Cuidados de conservação**

Os comprimidos de **Hepsera**<sup>®</sup> devem ser armazenados na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

##### **Aspecto físico/características organolépticas**

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico.**

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

#### **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Você deve ingerir 1 comprimido de **Hepsera**<sup>®</sup> 10 mg, 1 vez ao dia (a cada 24 horas), com um copo de água. O medicamento pode ser ingerido com ou sem alimentos. A duração ideal do tratamento ainda é desconhecida. Não altere a dosagem de **Hepsera**<sup>®</sup> ou pare de tomar este medicamento sem falar com o seu médico, pois sua hepatite pode piorar.

Após o término do tratamento com **Hepsera**<sup>®</sup>, seu médico irá verificar suas condições de saúde e recomendar, por alguns meses, a realização de exames de sangue para avaliar o funcionamento do seu fígado.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

#### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se você se esquecer de tomar **Hepsera**<sup>®</sup>, tome-o assim que se lembrar. Não tome mais de uma dose de **Hepsera**<sup>®</sup> por dia. Não tome duas doses ao mesmo tempo.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.**

#### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

O uso de **Hepsera**<sup>®</sup> pode provocar reações adversas, entretanto nem todas as pessoas apresentam esses efeitos. De acordo com a frequência, apresentada em estudos clínicos, essas reações são definidas como muito comuns (>10%), comuns (> 1% e <10%) ou incomuns (>0,1% e <1%).

**Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** ausência ou perda de força muscular

**Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** dor abdominal, náusea, flatulência (desconforto intestinal/gases), diarreia, má digestão, dor de cabeça.

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

- fraqueza muscular e dores nos ossos, devido a um tipo de enfraquecimento que pode ocorrer no osso chamado de osteomalácia (com pouca frequência, pode contribuir para fraturas). Ambas estão associadas à tubulopatia renal proximal
- tubulopatia renal proximal, síndrome de Fanconi.



O uso de **Hepsera**<sup>®</sup> também pode provocar:

- Hepatite muito grave se você parar de tomá-lo;
- Uma doença grave nos rins chamada nefrotoxicidade
- Aumento do risco de desenvolver uma forma de HIV que não pode ser tratada com os medicamentos habituais para tratar esta doença.
- Acidose láctica e problemas no fígado (hepáticos)
- Inflamação no pâncreas (pancreatite)

Efeitos colaterais adicionais foram observados em pacientes com hepatite B crônica que fizeram transplante de fígado, como vômitos, erupções cutâneas e prurido. Alguns pacientes transplantados também apresentaram mal funcionamento dos rins (insuficiência renal).

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) pelo telefone 0800 701 22 33.**

### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

Se você ingerir uma quantidade excessiva de **Hepsera**<sup>®</sup> de uma só vez, procure socorro médico.

Doses diárias 25 à 50 vezes maiores do que as doses recomendadas de **Hepsera**<sup>®</sup> foram associadas à sintomas gastrointestinais leves a moderados, em pacientes HIV positivos, quando administradas por 14 dias, **Hepsera**<sup>®</sup> pode ser removido por hemodiálise.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

### **III) DIZERES LEGAIS**

MS: 1.0107.0207

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875 Fabricado e embalado por: GlaxoSmithKline (Tianjin) Co., Ltd.

65 Fifth Avenue, TEDA Tianjin 300457 - República Popular da China.

Registrado e Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Hepsera\_com\_101070207\_GCCDS2.IPI08.P06\_VP02

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12/04/2013**



 **SAC**  
Serviço de Atendimento ao Consumidor  
0800 701 22 33