

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hepsera 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di adefovir dipivoxil.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 107,4 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse da bianco a bianco avorio, rotonde, piatte, dai bordi smussati, con diametro di 7 mm, impresse con "GILEAD" e "10" su un lato e una forma stilizzata di un fegato sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Hepsera è indicato negli adulti per il trattamento dell'epatite cronica B con:

- epatopatia compensata con evidenza di replicazione virale attiva, livelli sierici persistentemente elevati di alanina aminotransferasi (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e fibrosi epatica. L'inizio del trattamento con Hepsera deve essere preso in considerazione solo quando non è disponibile o appropriato l'uso di un agente antivirale alternativo, con una barriera genetica alla resistenza più elevata (vedere paragrafo 5.1).
- epatopatia scompensata in associazione con un secondo agente che non presenta resistenza crociata a Hepsera.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'epatite cronica B.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di Hepsera è di 10 mg (una compressa) una volta al giorno assunta per via orale con o senza cibo.

Non devono essere somministrate dosi superiori.

Non è nota la durata ottimale del trattamento. Non è nota la relazione tra la risposta al trattamento e gli esiti a lungo termine, quali carcinoma epatocellulare o cirrosi scompensata.

In pazienti con epatopatia scompensata, adefovir deve sempre essere usato in associazione con un secondo agente che non presente resistenza crociata ad adefovir, per ridurre il rischio di resistenza e ottenere una rapida soppressione virale.

I pazienti devono essere controllati ogni sei mesi per verificare la presenza di marker biochimici, virologici e sierologici dell'epatite B.

Può essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento:

- Nei pazienti HBeAg positivi senza cirrosi, il trattamento deve essere somministrato per almeno 6-12 mesi dopo conferma di sieroconversione HBe (perdita di HBeAg e HBV DNA con rilevazione anti-HBe) o fino a sieroconversione HBs o in caso di perdita di efficacia (vedere paragrafo 4.4). I livelli sierici delle ALT e dell'HBV DNA devono essere monitorati regolarmente dopo l'interruzione del trattamento per rilevare recidive virologiche tardive.
- Nei pazienti HBeAg negativi senza cirrosi, il trattamento deve essere somministrato almeno fino a sieroconversione HBs o in caso di evidenza di perdita di efficacia. Con un trattamento prolungato oltre i 2 anni, si raccomanda di rivalutare con regolarità l'appropriatezza per il paziente della terapia selezionata.

Nei pazienti con malattia epatica scompensata o cirrosi, non è raccomandata l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Non sono disponibili dati che sostengano una raccomandazione di dosaggio per i pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione renale

Adefovir viene eliminato per escrezione renale e si richiede un adeguamento dell'intervallo tra le somministrazioni in pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min o in dialisi. Non deve essere superata la frequenza di somministrazione raccomandata in base alla funzionalità renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La modifica dell'intervallo di somministrazione proposto è basata sull'estrapolazione di limitati dati da pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease (ESRD)*) e può non essere ottimale.

Pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min

In questi pazienti si raccomanda la somministrazione di adefovir dipivoxil (una compressa da 10 mg) ogni 48 ore. Sono disponibili solo dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia di questi aggiustamenti dell'intervallo tra le somministrazioni di farmaco. Pertanto, in tali pazienti la risposta clinica al trattamento e la funzionalità renale devono essere tenute sotto stretta osservazione (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min e pazienti in dialisi

Non sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia a supporto dell'impiego di adefovir dipivoxil nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min o in dialisi. Pertanto l'utilizzo di adefovir dipivoxil in questi pazienti non è raccomandato e deve essere preso in considerazione solo se i benefici superano i rischi potenziali. In tal caso, gli scarsi dati disponibili suggeriscono che nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 10 e 29 ml/min, adefovir dipivoxil (una compressa da 10 mg) può essere somministrato ogni 72 ore; nei pazienti in emodialisi, adefovir dipivoxil (una compressa da 10 mg) può essere somministrato ogni 7 giorni dopo 12 ore continue di dialisi (o 3 sedute di dialisi, ciascuna della durata di 4 ore). Questi pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la comparsa di possibili reazioni avverse e per assicurarsi il mantenimento dell'efficacia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Per altri pazienti in dialisi (per es. pazienti ambulatoriali in dialisi peritoneale) o per i pazienti non emodializzati con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min, non sono disponibili raccomandazioni sull'intervallo delle somministrazioni.

Pazienti con compromissione epatica

Non è richiesto un adeguamento del dosaggio in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con resistenza clinica

Per ridurre il rischio di resistenza ad adefovir i pazienti refrattari alla lamivudina e i pazienti che ospitano il virus HBV con evidenza di resistenza alla lamivudina (mutazioni rtL180M, rtA181T e/o rtM204I/V) non devono essere trattati con adefovir dipivoxil in monoterapia. Adefovir può essere impiegato in associazione con lamivudina nei pazienti refrattari alla lamivudina e nei pazienti ospitanti il virus HBV con mutazioni rtL180M e/o rtM204I/V. Comunque, si devono prendere in considerazione regimi terapeutici alternativi per i pazienti ospitanti il virus HBV con mutazione rtA181T per il rischio di ridotta sensibilità ad adefovir (vedere paragrafo 5.1).

Per ridurre il rischio di resistenza in pazienti che assumono adefovir dipivoxil in monoterapia, qualora i livelli sierici di HBV DNA rimangano oltre le 1.000 copie/ml ad un anno od oltre di trattamento, deve essere presa in considerazione una modifica della terapia.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Hepsera nei bambini al di sotto di 18 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1. L'uso di Hepsera non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni di età.

Modo di somministrazione

Le compresse di Hepsera devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

I pazienti devono essere informati che la terapia con adefovir dipivoxil non ha dimostrato di essere in grado di ridurre il rischio di trasmissione del virus dell'epatite B. Pertanto, devono continuare a essere adottate opportune precauzioni.

Funzionalità renale

Adefovir viene escreto per via renale, attraverso una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. Il trattamento con adefovir dipivoxil può comportare una compromissione della funzione renale. Il trattamento a lungo termine con adefovir dipivoxil può aumentare il rischio di compromissione della funzione renale. Anche se è basso il rischio generale di compromissione della funzione renale in pazienti con funzionalità renale adeguata, ciò riveste una particolare importanza sia in pazienti a rischio di o con pre-esistente alterazione della funzionalità renale sia in pazienti che assumono farmaci che possono influire sulla funzionalità renale stessa.

Si raccomanda la misurazione della creatinina in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con adefovir dipivoxil e il monitoraggio della funzione renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) ogni quattro settimane il primo anno e, in seguito, ogni tre mesi. Nei pazienti a rischio di compromissione della funzione renale si deve prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della funzione renale.

Nei pazienti che sviluppano insufficienza renale e con epatopatia avanzata o cirrosi, si deve valutare la necessità di adattare l'intervallo tra le somministrazioni di adefovir o di trattare con terapie alternative per l'infezione da epatite B. Non è raccomandata, in questi pazienti, l'interruzione del trattamento per l'epatite B cronica.

Pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min

L'intervallo delle somministrazioni di adefovir dipivoxil in questi pazienti deve essere adattato (vedere paragrafo 4.2). Inoltre, la funzionalità renale di questi pazienti deve essere tenuta sotto stretta osservazione, con frequenza adatta alle condizioni cliniche del singolo paziente.

Pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min e pazienti in dialisi

L'impiego di adefovir dipivoxil non è raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min o in dialisi. La somministrazione di adefovir dipivoxil in questi pazienti deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali. Nel caso in cui si ritenga essenziale il trattamento con adefovir dipivoxil, occorre adattare l'intervallo delle somministrazioni (vedere paragrafo 4.2). Questi pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per rilevare possibili reazioni avverse e per assicurare che sia mantenuta l'efficacia del trattamento.

Pazienti trattati con medicinali che possono influire sulla funzionalità renale

Adefovir dipivoxil non deve essere somministrato con tenofovir disoproxil fumarato (Viread).

Si deve porre cautela nella somministrazione a pazienti che sono trattati con altri medicinali che possono influire sulla funzionalità renale o che sono escreti per via renale (es. ciclosporina e tacrolimus, aminoglicosidi per endovena, amfotericina B, foscarnet, pentamidina, vancomicina, o medicinali secreti dallo stesso trasportatore renale, *human Organic Anion Transporter 1 (hOAT1)*, quale cidofovir). In questi pazienti, la somministrazione contemporanea di 10 mg di adefovir dipivoxil può comportare un aumento delle concentrazioni sieriche di adefovir o del medicinale co-somministrato. La funzionalità renale di questi pazienti deve essere tenuta sotto stretta osservazione, con frequenza adatta alle condizioni cliniche del singolo paziente.

Per la sicurezza renale nei pazienti in fase di pre- e post-trapianto con HBV resistente alla lamivudina, vedere paragrafo 4.8.

Funzione epatica

Aggravamenti spontanei nell'epatite cronica B sono relativamente comuni e sono caratterizzati da aumenti transitori dell'ALT sierica. Una volta iniziata la terapia antivirale, l'ALT sierica può aumentare in alcuni pazienti, parallelamente alla diminuzione dei livelli di HBV DNA nel siero. In pazienti con malattia epatica compensata, questi aumenti dell'ALT sierica non si accompagnano in genere a un aumento delle concentrazioni di bilirubina sierica o a scompenso epatico (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti affetti da malattia epatica avanzata o da cirrosi possono presentare un rischio più elevato di scompenso epatico a seguito di aggravamento dell'epatite che può essere fatale. In questi pazienti, inclusi quelli con malattia epatica scompensata, non è raccomandata la sospensione del trattamento e questi pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione durante la terapia.

Nel caso in cui questi pazienti sviluppino insufficienza renale, vedere sopra *Funzionalità renale*.

Qualora risulti necessario sospendere il trattamento, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per diversi mesi una volta interrotto il trattamento, in quanto si sono verificati esacerbazioni dell'epatite dopo la sospensione di adefovir dipivoxil 10 mg. Tali aggravamenti si sono verificati in assenza di sieroconversione HBeAg e si sono presentati sotto forma di innalzamento dell'ALT sierica e aumenti dell'HBV DNA nel siero. Gli aumenti dell'ALT sierica in pazienti con funzionalità epatica compensata trattati con adefovir dipivoxil 10 mg non si accompagnavano a variazioni cliniche e di laboratorio associate a scompenso epatico. I pazienti devono essere posti sotto stretta osservazione dopo l'interruzione del trattamento. La maggior parte degli aggravamenti dell'epatite successivi all'interruzione del trattamento è stata osservata nell'arco di 12 settimane dalla sospensione di adefovir dipivoxil 10 mg.

Acidosi lattica ed epatomegalia grave con steatosi

Episodi di acidosi lattica (in assenza di ipossiemia), talvolta fatali, di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica, sono stati riferiti con l'uso di analoghi nucleosidici. Non si può escludere questo rischio essendo adefovir strutturalmente correlato agli analoghi nucleosidici. Il trattamento con analoghi nucleosidici deve essere interrotto nel caso in cui si verifichi un rapido innalzamento dei livelli di aminotransferasi, epatomegalia progressiva o acidosi metabolica/lattica di eziologia sconosciuta. Sintomi digestivi di natura benigna, quali nausea, vomito e dolori addominali,

possono essere indicativi dello sviluppo di acidosi lattica. Casi gravi, talvolta con esito fatale, sono stati associati a pancreatite, insufficienza epatica/steatosi epatica, insufficienza renale e livelli più elevati di lattato sierico. Deve essere usata cautela nel prescrivere analoghi nucleosidici a pazienti (in particolare donne obese) che presentano epatomegalia, epatite o altri noti fattori di rischio di malattia epatica. Questi pazienti devono essere seguiti attentamente.

Per differenziare tra gli aumenti della transaminasi dovuti alla risposta al trattamento e gli aumenti potenzialmente legati ad acidosi lattica, il medico deve assicurarsi che le variazioni dell'ALT siano associate a un miglioramento di altri marker di laboratorio dell'epatite cronica B.

Co-infezione da epatite C o D

Non esistono dati sull'efficacia di adefovir dipivoxil in pazienti co-infetti da epatite C o epatite D.

Co-infezione da HIV

Sono disponibili pochi dati sulla sicurezza e l'efficacia di adefovir dipivoxil 10 mg in pazienti con epatite cronica B co-infetti da HIV. A tutt'oggi non esistono prove che la somministrazione giornaliera di adefovir dipivoxil 10 mg induca l'insorgenza di mutazioni di resistenza associate ad adefovir nella transcriptasi inversa dell'HIV. Tuttavia, esiste un rischio potenziale di selezione di ceppi di HIV resistenti ad adefovir con possibile resistenza crociata ad altri medicinali antivirali.

Per quanto possibile, il trattamento dell'epatite B con adefovir dipivoxil in un paziente co-infetto da HIV deve essere riservato a pazienti il cui HIV RNA sia sotto controllo. Il trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg non si è dimostrato efficace contro la replicazione dell'HIV e pertanto non deve essere utilizzato per controllare l'infezione da HIV.

Anziani

L'esperienza clinica in soggetti di età superiore a 65 anni è molto limitata. Deve essere usata cautela nella prescrizione di adefovir dipivoxil a pazienti anziani, tenendo presente, in tali pazienti, la maggiore frequenza di riduzione della funzionalità renale e cardiaca e l'aumento di malattie concomitanti o l'uso concomitante di altri farmaci.

Resistenza

La resistenza ad adefovir dipivoxil (vedere paragrafo 5.1) può comportare la ripresa della carica virale con conseguente esacerbazione dell'epatite B e, nelle condizioni di una funzionalità epatica ridotta, condurre a decompensazione epatica e ad un possibile esito fatale. La risposta virologica deve essere strettamente monitorata nei pazienti trattati con adefovir dipivoxil, misurando l'HBV DNA ogni 3 mesi. Test di resistenza devono essere eseguiti in caso di innalzamento della carica virale. In caso di comparsa di resistenza, il trattamento deve essere modificato.

Hepsera contiene lattosio monoidrato. Pertanto, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sulla base dei risultati degli esperimenti *in vitro*, nei quali adefovir non ha influito su alcuna delle isoforme comuni CYP note per essere coinvolte nel metabolismo umano del farmaco e sulla base della nota via di eliminazione di adefovir, è basso il potenziale di interazioni mediate da CYP450 riguardanti adefovir con altri medicinali. Uno studio clinico in pazienti sottoposti a trapianto di fegato ha mostrato che non si verifica alcuna interazione farmacocinetica quando adefovir dipivoxil 10 mg viene somministrato una volta al giorno in concomitanza con tacrolimus, farmaco immunosoppressore che viene metabolizzato principalmente mediante il sistema CYP450. È da considerare altrettanto improbabile l'interazione farmacocinetica tra adefovir e il farmaco immunosoppressore ciclosporina,

in quanto la ciclosporina condivide la stessa via metabolica del tacrolimus. Ciò nonostante, dato che tacrolimus e ciclosporina possono avere effetti sulla funzionalità renale, si raccomanda uno stretto monitoraggio quando uno di questi agenti viene somministrato con adefovir dipivoxil (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di adefovir dipivoxil 10 mg e di lamivudina 100 mg non ha alterato il profilo farmacocinetico di nessuno dei due medicinali.

Adefovir viene escreto per via renale, tramite una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. La somministrazione contemporanea di adefovir dipivoxil 10 mg e altri medicinali che vengono eliminati tramite secrezione tubulare o che alterano la funzione tubulare può aumentare le concentrazioni sieriche di adefovir o del farmaco co-somministrato (vedere paragrafo 4.4).

A causa dell'elevata variabilità farmacocinetica di interferone peghilato, non possono essere tratte conclusioni definitive circa l'effetto della co-somministrazione di adefovir e interferone peghilato sul profilo farmacocinetico di entrambi i medicinali. Nonostante un'interazione farmacocinetica sia improbabile dato che i due prodotti vengono eliminati per differenti vie, si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di adefovir dipivoxil deve essere accompagnato dall'uso di misure contraccettive efficaci.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di adefovir dipivoxil in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali a cui è stato somministrato adefovir per via endovenosa a dosi tossiche hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Gli studi su animali a cui il farmaco è stato somministrato per via orale non indicano effetti teratogeni o fetotossici.

Adefovir dipivoxil non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Adefovir dipivoxil deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non esistono dati sull'effetto di adefovir dipivoxil sulla trasmissione dell'HBV da madre a figlio. Pertanto, devono essere seguite le procedure standard raccomandate per l'immunizzazione dei neonati al fine di prevenire l'acquisizione neonatale dell'HBV.

Allattamento

Non è noto se adefovir dipivoxil è escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si raccomanda che le madri trattate con adefovir dipivoxil non allattino al seno i loro bambini.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di adefovir dipivoxil sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di adefovir dipivoxil sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ci si aspetta che Hepsara non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Nei pazienti con malattia epatica compensata, le reazioni avverse riportate con maggior frequenza durante 48 settimane di terapia con adefovir dipivoxil sono state astenia (13%), cefalea (9%), dolori addominali (9%) e nausea (5%).

Nei pazienti con malattia epatica scompensata, le reazioni avverse riportate con maggior frequenza durante una terapia con adefovir dipivoxil di 203 settimane sono state: aumento della creatinina (7%) e astenia (5%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse si basa sull'esperienza della sorveglianza post-marketing e da tre studi clinici pilota in pazienti con epatite cronica B:

- due studi controllati verso placebo in cui 522 pazienti con epatite cronica B e malattia epatica compensata hanno ricevuto il trattamento in doppio cieco con 10 mg di adefovir dipivoxil (n=294) o placebo (n=228) per 48 settimane.
- uno studio in aperto nel quale pazienti in pre-(n= 226) e post-(n=241) trapianto di fegato con HBV resistente alla lamivudina sono stati trattati con 10 mg di adefovir dipivoxil una volta al giorno, per un periodo fino a 203 settimane (con una media di 51 e 99 settimane, rispettivamente).

Le reazioni avverse considerate quanto meno possibilmente correlate al trattamento sono elencate di seguito, secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza (vedere Tabella 1). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze vengono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) o non nota (reazione avversa identificata tramite sorveglianza post-marketing la cui frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Tabella di sintesi delle reazioni avverse associate a adefovir dipivoxil sulla base degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing

Frequenza	Adefovir dipivoxil
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Comune:	Cefalea
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Comune:	Diarrea, vomito, dolori addominali, dispepsia, nausea, flatulenza
Non nota:	Pancreatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune:	Eruzione cutanea (rash), prurito
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Non nota:	Osteomalacia (che si è manifestata come dolore osseo e poco frequentemente ha contribuito a fratture) e miopatia, entrambe associate a tubulopatia renale prossimale
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Molto comune:	Aumento della creatinina
Comune:	Insufficienza renale, anomalie della funzionalità renale, ipofosfatemia
Non comune:	Tubulopatia renale prossimale (inclusa sindrome di Fanconi)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comune:	Astenia

Descrizione di alcune reazioni avverse

Esacerbazioni dell'epatite

Evidenze cliniche e di laboratorio di esacerbazioni dell'epatite sono comparse dopo l'interruzione del trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg (vedi paragrafo 4.4).

Dati di sicurezza a lungo termine in pazienti con malattia compensata

In uno studio di sicurezza a lungo termine con 125 pazienti HBeAg negativi con malattia epatica compensata, il profilo degli eventi avversi è rimasto complessivamente invariato dopo un'esposizione media di 226 settimane. Non sono state osservate variazioni significative della funzionalità renale. Tuttavia, con trattamenti prolungati, sono stati riportati incrementi da lievi a moderati delle concentrazioni sieriche di creatinina, ipofosfatemia e una riduzione delle concentrazioni di carnitina, rispettivamente, nel 3%, 4% e 6% dei pazienti.

In uno studio di sicurezza a lungo termine in 65 pazienti HBeAg positivi con malattia epatica compensata (dopo un'esposizione media di 234 settimane), 6 pazienti (9%) hanno avuto la conferma di un aumento della creatinina sierica di almeno 0,5 mg/dl rispetto al basale con 2 pazienti che hanno interrotto lo studio a causa delle concentrazioni elevate di creatinina sierica. I pazienti con aumento confermato della creatinina $\geq 0,3$ mg/dl alla 48^a settimana hanno mostrato un aumento statisticamente significativo del rischio di un incremento successivo confermato di creatinina $\geq 0,5$ mg/dl. Ipofosfatemia e diminuzione delle concentrazioni di carnitina sono state riportate nel 3% dei pazienti in trattamento prolungato.

In base ai dati post-marketing, il trattamento a lungo termine con adefovir dipivoxil può causare un'alterazione progressiva della funzione renale con conseguente compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Profilo di sicurezza nei pazienti con malattia scompensata

La tossicità renale è un aspetto importante del profilo di sicurezza di adefovir dipivoxil nei pazienti con scompenso epatico. Negli studi clinici in pazienti in lista di attesa o in fase post-trapianto di fegato, il quattro per cento (19/467) dei pazienti ha sospeso il trattamento con adefovir dipivoxil a causa di eventi avversi a livello renale.

Popolazione pediatrica

Poiché non sono disponibili dati sufficienti sulla sicurezza e sull'efficacia, Hepsara non deve essere usato nei bambini al di sotto di 18 anni di età (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di 500 mg di adefovir dipivoxil al giorno per 2 settimane e di 250 mg al giorno per 12 settimane è stata associata ai disturbi gastrointestinali sopracitati e anoressia.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per rilevare evidenze di tossicità e sottoposto, se necessario, a un trattamento di supporto standard.

Adefovir può essere eliminato per emodialisi; la clearance di emodialisi media di adefovir è di 104 ml/min. Non è stata studiata l'eliminazione di adefovir tramite dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF08.

Meccanismo d'azione

Adefovir dipivoxil è un profarmaco orale di adefovir, un analogo aciclico fosfonato nucleotidico dell'adenosina monofosfato, che viene trasportato attivamente nelle cellule dei mammiferi in cui viene convertito dagli enzimi ospiti in adefovir difosfato. Adefovir difosfato inibisce la polimerasi virale mediante competizione per i siti di legami diretti con il substrato naturale (deossadenosina trifosfato) e, dopo l'incorporazione nel DNA virale, causa l'interruzione della catena del DNA.

Effetti farmacodinamici

Adefovir dipivoxil inibisce selettivamente l'HBV DNA polimerasi a concentrazioni di 12, 700 e 10 volte inferiori a quelle necessarie per inibire rispettivamente la DNA polimerasi α , β e γ nell'uomo. Adefovir ha un'emivita intracellulare di 12-36 ore nei linfociti attivati e a riposo.

Adefovir è attivo *in vitro* nei confronti degli epadnavirus, incluse tutte le forme comuni di HBV resistente a lamivudina (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), mutazioni associate a famciclovir (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S o rtV207I) e *escape mutants* dell'immunoglobulina dell'epatite B (rtT128N e rtW153Q) e nei modelli animali *in vivo* di replicazione dell'epadnavirus.

Efficacia e sicurezza clinica

La dimostrazione dei benefici di adefovir dipivoxil si basa sulle risposte istologiche, virologiche, biochimiche e sierologiche in adulti con:

- epatite cronica B HBeAg positiva e HBeAg negativa, con malattia epatica compensata.
- HBV resistente alla lamivudina con malattia epatica compensata o scompensata, inclusi i pazienti pre- e post-trapianto di fegato o co-infetti con HIV. Nella maggioranza di questi studi, adefovir dipivoxil 10 mg è stato aggiunto al trattamento in corso con lamivudina nei pazienti che mostravano un fallimento della terapia con lamivudina.

In questi studi clinici i pazienti presentavano replicazione virale attiva (HBV DNA ≥ 100.000 copie/ml) ed elevati livelli di ALT ($\geq 1,2$ x il limite superiore della norma (*Upper Limit of Normal*) (ULN)).

Esperienza in pazienti con malattia epatica compensata

In due studi controllati da placebo (totale n=522), in pazienti con epatite cronica B HBeAg positivi e HBeAg negativi con malattia epatica compensata, un numero significativamente maggiore di pazienti ($p < 0,001$) nei gruppi trattati con adefovir dipivoxil 10 mg (rispettivamente il 53 e il 64%) ha evidenziato un miglioramento istologico rispetto al basale alla 48^a settimana, rispetto ai gruppi del placebo (25 e 33%). Il miglioramento è stato definito come riduzione dal basale di due punti o più nell'indice (*score*) dell'attività necroinfiammatoria di Knodell, senza contemporaneo peggioramento dell'indice di fibrosi Knodell. È stato osservato un miglioramento istologico indipendentemente dalle caratteristiche demografiche e di epatite B di base, inclusa una precedente terapia con alfa-interferone. Alti livelli basali di ALT (≥ 2 x ULN) e punteggi (≥ 10) dell'indice di attività istologica di Knodell (*Knodell Histology Activity Index (HAI)*) e bassi livelli di HBV DNA ($< 7,6 \log_{10}$ copie/ml) sono stati associati ad un miglioramento istologico maggiore. Valutazioni classificate, in cieco, sia dell'attività necroinfiammatoria sia della fibrosi al basale e alla 48^a settimana, hanno dimostrato che i pazienti trattati con adefovir dipivoxil 10 mg mostravano un miglioramento degli indici di attività necroinfiammatoria e di fibrosi rispetto ai pazienti trattati con placebo.

La valutazione della variazione nella fibrosi dopo 48 settimane di trattamento, utilizzando gli indici di fibrosi di Knodell, conferma che i pazienti trattati con adefovir dipivoxil 10 mg mostravano una maggiore regressione e una minore progressione della fibrosi rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Nei due studi sopra menzionati, il trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg è stato associato a riduzioni significative dell'HBV DNA nel siero (rispettivamente 3,52 e 3,91 \log_{10} copie/ml rispetto a 0,55 e 1,35 \log_{10} copie/ml), a un aumento della percentuale di pazienti con normalizzazione dell'ALT (48 e 72% rispetto a 16 e 29%) o un aumento della percentuale di pazienti con HBV DNA sierico al di sotto dei limiti di quantificazione (< 400 copie/ml Roche Amplicor Monitor PCR assay) (21 e 51%

rispetto a 0%) rispetto al placebo. Nello studio su pazienti HBeAg positivi, si sono osservate sierconversione HBeAg (12%) e perdita di HBeAg (24%) con frequenza significativamente maggiore nei pazienti che hanno ricevuto adefovir dipivoxil 10 mg rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 6% e 11%) dopo 48 settimane di trattamento.

Nello studio su pazienti HBeAg positivi, il trattamento oltre le 48 settimane ha indotto ulteriori riduzioni nei livelli sierici di HBV DNA e aumenti della percentuale di pazienti con normalizzazione dell'ALT, scomparsa di HBeAg e sierconversione.

Nello studio con HBeAg negativi, i pazienti trattati con adefovir dipivoxil (0-48 settimane) sono stati re-randomizzati in cieco per continuare con adefovir dipivoxil o ricevere placebo per ulteriori 48 settimane. Alla 96^a settimana, i pazienti che hanno continuato con adefovir dipivoxil 10 mg hanno presentato una sostenuta soppressione dell'HBV sierico con il mantenimento della riduzione osservata alla 48^a settimana. In oltre due terzi dei pazienti la soppressione dell'HBV DNA sierico è stata associata alla normalizzazione dei livelli di ALT. Nella maggior parte dei pazienti che hanno terminato il trattamento con adefovir dipivoxil, i livelli di HBV DNA e di ALT sono tornati ai livelli basali.

Il trattamento con adefovir dipivoxil ha provocato un miglioramento nella fibrosi del fegato dal basale alla 96^a settimana di trattamento quando analizzata utilizzando la scala di Ishak (variazione mediana $\Delta = -1$). Non sono state osservate differenze tra i gruppi nei valori mediani del punteggio della fibrosi utilizzando lo *Knodell fibrosis score*.

Ai pazienti che hanno completato le prime 96 settimane dello studio in pazienti HBeAg negativi e hanno ricevuto il trattamento con adefovir dipivoxil durante il periodo compreso tra la 49^a e la 96^a settimana, è stata offerta l'opportunità di ricevere il trattamento in aperto con adefovir dipivoxil dalla 97^a settimana fino alla 240^a settimana. In circa i due terzi dei pazienti che hanno seguito il trattamento con adefovir dipivoxil fino alla 240^a settimana, i livelli di HBV DNA sierici sono rimasti al di sotto dei limiti di quantificazione e normalizzati quelli delle ALT. In base alle variazioni della scala di Ishak si è osservato un miglioramento significativo dal punto di vista clinico e statistico delle fibrosi dall'inizio della terapia con adefovir dipivoxil fino al termine dello studio (240^a settimana) (variazione mediana $\Delta = -1$). Entro la fine dello studio, in 7 dei 12 pazienti (58%) con fibrosi a ponte o cirrosi al basale, si è verificato un miglioramento ≥ 2 punti della scala di Ishak. Cinque pazienti hanno raggiunto e mantenuto la sierconversione HBsAg (HBsAg-negativo/HBsAb-positivo).

Esperienza in pazienti pre- e post-trapianto di fegato con HBV resistente alla lamivudina

In uno studio clinico su 394 pazienti affetti da epatite cronica B, con HBV resistente alla lamivudina (prima del trapianto di fegato (n=186) e successivamente al trapianto di fegato (n=208), il trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg ha evidenziato una riduzione media dell'HBV DNA sierico rispettivamente di 4,1 e 4,2 log₁₀ copie/ml, alla 48^a settimana. Nelle coorti di pazienti in pre- e post-trapianto di fegato, 77 di 109 pazienti (71%) e 64 di 159 pazienti (40%) rispettivamente, hanno raggiunto alla 48^a settimana, livelli di HBV DNA non misurabili (< 1.000 copie/ml Roche Amplicor Monitor PCR assay). Il trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg ha mostrato efficacia analoga, indipendentemente dai modelli di mutazioni dell'HBV DNA polimerasi resistente alla lamivudina presenti al basale. Si sono osservati miglioramenti o stabilizzazione nella classificazione di Child-Pugh-Turcotte. Sono state osservate normalizzazione di ALT, albumina, bilirubina e tempo di protrombina alla 48^a settimana in 51-85% dei pazienti.

Nella coorte di pazienti in pre-trapianto di fegato, 25 di 33 pazienti (76%) hanno raggiunto livelli di HBV DNA non misurabili e nel 84% di essi si è registrata la normalizzazione delle ALT alla 96^a settimana. Nella coorte di pazienti in post-trapianto di fegato, 61 di 94 pazienti (65%) e 35 di 45 pazienti (78%) hanno raggiunto livelli non misurabili di HBV DNA alla 96^a e 144^a settimana, rispettivamente, e nel 70% e 58% di essi si è registrata, nel corso di queste visite di controllo, la normalizzazione delle ALT. Non è nota l'importanza clinica di questi risultati nella loro relazione al miglioramento istologico.

Esperienza in pazienti con malattia epatica compensata e HBV resistente alla lamivudina

In uno studio comparativo in doppio cieco su pazienti affetti da epatite cronica B con HBV resistente alla lamivudina (n=58), non vi è stata riduzione media dell'HBV DNA dal basale dopo 48 settimane di trattamento con lamivudina. Quarantotto settimane di trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg da solo o in associazione con lamivudina hanno prodotto una diminuzione significativa simile nei livelli di HBV DNA sierici medi dal basale (rispettivamente 4,04 log₁₀ copie/ml e 3,59 log₁₀ copie/ml). L'importanza clinica di queste variazioni osservate nell'HBV DNA non è stata stabilita.

Esperienza in pazienti con malattia epatica scompensata e HBV resistente alla lamivudina

In 40 pazienti HBeAg positivi o HBeAg negativi, con HBV resistente alla lamivudina e malattia epatica scompensata, sottoposti a trattamento con lamivudina 100 mg, l'aggiunta del trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg per 52 settimane ha prodotto una riduzione media dell'HBV DNA di 4,6 log₁₀ copie/ml. È stato riscontrato anche un miglioramento della funzionalità epatica dopo un anno di terapia.

Esperienza in pazienti con co-infezione HIV e HBV resistente alla lamivudina

In uno studio spontaneo in aperto su 35 pazienti affetti da epatite cronica B, con HBV resistente alla lamivudina e co-infetti da HIV, il trattamento continuato con adefovir dipivoxil 10 mg ha evidenziato riduzioni progressive nei livelli di HBV DNA sierici e nei livelli di ALT per tutta la durata del trattamento fino a 144 settimane.

In un secondo studio in aperto a braccio singolo, adefovir dipivoxil 10 mg e peginterferone alfa-2a sono stati aggiunti alla terapia in corso con lamivudina in 18 pazienti co-infetti HIV/HBV con HBV resistente alla lamivudina. I pazienti erano tutti HBeAg positivi con una conta media di cellule CD4 di 441 cellule/mm³ (nessun paziente aveva una conta CD4 inferiore a 200 cellule/mm³). Durante la terapia, fino alla 48^a settimana di trattamento, i livelli sierici di HBV DNA, rispetto al basale si sono significativamente ridotti, mentre i livelli di ALT sono progressivamente diminuiti a partire dalla 12^a settimana. Comunque, la risposta HBV DNA in trattamento non si è mantenuta fuori terapia dal momento che in tutti i pazienti si è verificato un "rebound" dell'HBV DNA dopo interruzione del trattamento con adefovir dipivoxil e peginterferone alfa-2a. Durante lo studio nessun paziente è diventato HBsAg o HBeAg negativo. Considerato il disegno dello studio, le ridotte dimensioni del campione, in particolare l'assenza di bracci di trattamento con peginterferone alfa-2a in monoterapia e con adefovir in monoterapia, non è possibile trarre conclusioni sulla strategia terapeutica migliore nei pazienti co-infetti con HIV e con HBV resistente alla lamivudina.

Resistenza clinica nei pazienti trattati con adefovir dipivoxil sia in monoterapia che in terapia combinata con lamivudina

Nel corso di diversi studi clinici (in pazienti HBeAg positivi, HBeAg negativi, pre e post trapianto di fegato con HBV resistente alla lamivudina e pazienti co-infetti HIV e HBV lamivudina-resistente), sono state condotte analisi genotipiche su ceppi HBV isolati da 379 pazienti su un totale di 629 pazienti trattati con adefovir dipivoxil per 48 settimane. Non sono state individuate mutazioni dell'HBV DNA polimerasi associate a resistenza ad adefovir, quando i pazienti sono stati genotipizzati al basale e alla 48^a settimana. Dopo 96, 144, 192 e 240 settimane di trattamento con adefovir dipivoxil, è stata condotta un'indagine sull'insorgenza di resistenza su 293, 221, 116 e 64 pazienti, rispettivamente. Due nuovi siti protetti di mutazione sono stati identificati nel gene dell'HBV polimerasi (rtN236T e rtA181V), che hanno conferito resistenza clinica ad adefovir dipivoxil. Le probabilità cumulative di sviluppare queste mutazioni causa di resistenza associata ad adefovir in tutti i pazienti trattati con adefovir dipivoxil sono state dello 0% a 48 settimane e approssimativamente del 2%, 7% e 14% e 25% dopo 96, 144, 192 e 240 settimane, rispettivamente.

Resistenza clinica negli studi in monoterapia su pazienti non precedentemente trattati con nucleosidici (naïve)

Nei pazienti trattati con adefovir dipivoxil in monoterapia (studio in pazienti HBeAg negativi) la probabilità cumulativa di sviluppare mutazioni associate a resistenza ad adefovir è stata dello 0%, 3%, 11%, 18% e 29% a, rispettivamente, 48, 96, 144, 192 e 240 settimane. Inoltre, lo sviluppo a lungo termine (da 4 a 5 anni) di resistenze ad adefovir dipivoxil è risultato essere significativamente inferiore nei pazienti con livelli sierici di HBV DNA al di sotto dei limiti di quantificazione (< 1.000 copie/ml)

alla 48^a settimana rispetto a pazienti con livelli sierici di HBV DNA superiori a 1.000 copie/ml alla 48^a settimana. Nei pazienti HBeAg positivi, l'incidenza di mutazioni associate a resistenza ad adefovir è stata del 3% (2/65), del 17% (11/65) e del 20% (13/65) dopo una durata media di esposizione al farmaco di 135, 189 e 235 settimane, rispettivamente.

Resistenza clinica in studi dove adefovir dipivoxil è stato aggiunto alla terapia in corso con lamivudina in pazienti con resistenza alla lamivudina

In uno studio in aperto con pazienti in fase di pre- e post-trapianto di fegato con evidenza clinica di HBV resistente alla lamivudina, alla 48^a settimana non sono state osservate mutazioni associate a resistenza ad adefovir. Con un'esposizione al farmaco fino a 3 anni, nessun paziente in terapia, sia con adefovir dipivoxil che con lamivudina, ha sviluppato resistenza ad adefovir dipivoxil. Tuttavia, 4 pazienti, dopo aver sospeso il trattamento con lamivudina, hanno sviluppato la mutazione rtN236T in corso di trattamento con adefovir dipivoxil in monoterapia e in tutti i pazienti si è verificato un nuovo aumento dell'HBV sierico (rebound).

I dati attualmente disponibili sia *in vitro* che in pazienti, indicano come l'HBV con mutazione rtN236T, causa di resistenza ad adefovir, sia sensibile alla lamivudina. Dati clinici preliminari, suggeriscono che la mutazione rtA181V causa di resistenza associata ad adefovir può conferire una ridotta sensibilità alla lamivudina e la mutazione associata a lamivudina rtA181T può conferire una ridotta sensibilità ad adefovir dipivoxil.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di una dose giornaliera di 0,25 mg/kg fino a 10 mg di adefovir dipivoxil nei bambini (di età compresa tra 2 e < 18 anni) sono state esaminate in uno studio controllato vs placebo, in doppio cieco, randomizzato, condotto in 173 pazienti pediatrici (115 trattati con adefovir dipivoxil, 58 con placebo) con epatite cronica B HBeAg positivi, livelli sierici di ALT \geq 1,5 oltre il limite normale (ULN) ed epatopatia compensata. Alla 48^a settimana, nei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni, nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo primario di HBV DNA sierico < 1.000 copie/ml e livelli normali di ALT, non è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra il braccio trattato con placebo e il braccio trattato con adefovir dipivoxil. Nella popolazione adolescente (n=83) (di età compresa tra 12 e < 18 anni), un numero significativamente più elevato di pazienti in trattamento con adefovir dipivoxil ha raggiunto l'obiettivo primario di efficacia con una riduzione significativa dei livelli sierici di HBV DNA (23%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (0%). Comunque, nei pazienti adolescenti, la percentuale di soggetti che hanno raggiunto la sieroconversione HBeAg alla 48^a settimana è risultata simile (11%) nel braccio trattato con placebo e nel braccio trattato con adefovir dipivoxil 10 mg.

Complessivamente il profilo di sicurezza di adefovir dipivoxil nei bambini è risultato coerente con il profilo noto nei pazienti adulti. Tuttavia, nel braccio adefovir, rispetto al braccio placebo, è stato identificato il segnale verso una più alta percentuale di riduzione dell'appetito e/o di assunzione di cibo. Alla 48^a e 96^a settimana, la variabilità media rispetto al basale in peso e *BMI Z score* tende a decrescere nei pazienti trattati con adefovir dipivoxil. Alla settimana 48, a tutti i soggetti trattati con placebo che non avevano presentato sieroconversione HBeAg o HBsAg e a tutti i soggetti trattati con adefovir dipivoxil è stata offerta la possibilità di ricevere in aperto adefovir dipivoxil dalla settimana 49 alla settimana 240. Durante la fase di 3 anni in aperto dello studio, è stato riferito un tasso elevato (30%) di esacerbazioni epatiche in seguito all'interruzione di adefovir dipivoxil. Inoltre, nei pochi pazienti che continuavano ad assumere il medicinale alla settimana 240 (n=12), il *BMI Z score* era inferiore al valore tipico per la loro età e il loro sesso. Un numero molto limitato di pazienti ha sviluppato mutazioni associate ad adefovir dopo 5 anni; il numero di pazienti ancora in trattamento con medicinali dopo la settimana 96 era però limitato. Poiché i dati clinici disponibili sono limitati, non è possibile trarre conclusioni definitive sul rapporto beneficio/rischio del trattamento con adefovir nei bambini con epatite cronica B (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adefovir dipivoxil è il profarmaco di un estere dipivaloillossimetilico del principio attivo adefovir, un analogo aciclico nucleotidico che viene trasportato attivamente nelle cellule in cui viene convertito dagli enzimi ospiti in adefovir difosfato.

Assorbimento

La biodisponibilità orale di adefovir da adefovir dipivoxil 10 mg è del 59%. A seguito di somministrazione orale di un'unica dose di adefovir dipivoxil 10 mg a pazienti affetti da epatite cronica B, la concentrazione sierica di picco media (range) (C_{max}) è stata raggiunta dopo 1,75 ore (0,58-4,0 h). I valori medi di C_{max} e $AUC_{0-\infty}$ erano rispettivamente di 16,70 (9,66-30,56) ng/ml e 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml. L'esposizione sistemica ad adefovir non è stata influenzata quando adefovir dipivoxil 10 mg è stato assunto con un pasto ad alto contenuto di grassi. Il t_{max} è stato ritardato di due ore.

Distribuzione

Gli studi preclinici dimostrano che, a seguito di somministrazione orale di adefovir dipivoxil, adefovir viene distribuito alla maggior parte dei tessuti con le concentrazioni massime nei reni, nel fegato e nei tessuti intestinali. Il legame *in vitro* di adefovir al plasma umano o alle proteine sieriche umane è $\leq 4\%$, per il range di concentrazione di adefovir da 0,1 a 25 $\mu\text{g/ml}$. Il volume di distribuzione allo *steady state* a seguito di somministrazione endovenosa di 1,0 o 3,0 mg/kg/giorno è rispettivamente 392 ± 75 e 352 ± 9 ml/kg.

Biotrasformazione

A seguito di somministrazione orale, adefovir dipivoxil è rapidamente convertito in adefovir. A concentrazioni sostanzialmente superiori (> 4.000 volte) a quelle osservate *in vivo*, adefovir non ha inibito alcuna delle seguenti isoforme CYP450 umane, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Sulla base dei risultati di questi esperimenti *in vitro* e della via di eliminazione nota di adefovir è basso il potenziale di interazioni mediate da CYP450 tra adefovir ed altri medicinali.

Eliminazione

Adefovir viene escreto per via renale, tramite una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. La clearance renale media (min-max) di adefovir in soggetti con funzionalità renale normale ($Cl_{cr} > 80$ ml/min) è di 211 ml/min (172-316 ml/min), approssimativamente due volte la clearance della creatinina calcolata (metodo di Cockcroft-Gault). A seguito di somministrazione ripetuta di adefovir dipivoxil 10 mg, il 45% della dose viene recuperato come adefovir nelle urine nell'arco di 24 ore. Le concentrazioni di adefovir nel plasma si sono ridotte in modo biesponenziale con un'emivita terminale di eliminazione media di 7,22 h (4,72-10,70 h).

Linearità/Non-linearità

La farmacocinetica di adefovir è proporzionale alla dose, se somministrato sotto forma di adefovir dipivoxil nel range di dosaggio da 10 a 60 mg. La somministrazione ripetuta di adefovir dipivoxil 10 mg quotidianamente non ha influito sulla farmacocinetica di adefovir.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Sesso, età ed etnicità

La farmacocinetica di adefovir è risultata simile in pazienti maschi e pazienti femmine. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica su anziani. Gli studi di farmacocinetica sono stati condotti principalmente su pazienti caucasici. I dati disponibili non sembrano indicare alcuna differenza nella farmacocinetica in relazione alla razza.

Compromissione renale

I parametri farmacocinetici medi (\pm DS) di adefovir a seguito di somministrazione di un'unica dose di adefovir dipivoxil 10 mg a pazienti con vario grado di compromissione renale sono descritti nella tabella seguente:

Gruppo di funzionalità renale	Non compromessa	Lieve	Moderata	Grave
Clearance della creatinina al basale (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	1.240 \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

Un periodo di emodialisi di 4 ore ha eliminato circa il 35% di adefovir somministrato. Non è stata valutato l'effetto della dialisi peritoneale sull'eliminazione di adefovir.

Si raccomanda di modificare l'intervallo di somministrazione di adefovir dipivoxil 10 mg in pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min. Adefovir dipivoxil non è raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min o in pazienti in dialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Le proprietà farmacocinetiche sono risultate simili in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, rispetto a volontari sani (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di adefovir dipivoxil nei bambini (di età compresa tra 2 e < 18 anni) è stata valutata in uno studio di efficacia e sicurezza alla dose giornaliera di 0,25 mg/kg fino a 10 mg di adefovir dipivoxil. Le analisi di farmacocinetica hanno mostrato un'esposizione ad adefovir comparabile tra i tre gruppi di età, da 2 a 6 anni (0,3 mg/kg), da 7 a 11 anni (0,25 mg/kg) e da 12 a 17 anni (10 mg) e tutti i gruppi di età hanno raggiunto un'esposizione ad adefovir compresa nell'intervallo di riferimento (per i risultati di efficacia vedere paragrafo 5.1), basato sulle concentrazioni plasmatiche di adefovir nei pazienti adulti con epatite cronica B con profilo di efficacia e sicurezza consolidato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La principale tossicità dose-limitante associata alla somministrazione di adefovir dipivoxil negli animali (topi, ratti e scimmie) è stata la nefropatia tubulare renale caratterizzata da alterazioni istologiche e/o aumenti dell'azoto ureico nel sangue e della creatinina sierica. È stata osservata nefrotossicità negli animali a esposizioni sistemiche almeno 3-10 volte superiori a quelle raggiunte nell'uomo, al dosaggio terapeutico raccomandato di 10 mg/giorno.

Non si sono verificati effetti sulla fertilità maschile o femminile, o sulle prestazioni riproduttive nei ratti e non vi è stata embriotossicità o teratogenicità nei ratti e nei conigli a cui è stato somministrato adefovir dipivoxil per via orale.

Quando adefovir è stato somministrato per via endovenosa ai ratti in stato di gravidanza, a dosaggi associati a tossicità materna evidente (esposizione sistemica 38 volte superiore a quella raggiunta nell'uomo al dosaggio terapeutico), sono state osservate embriotossicità e un aumento dell'incidenza di malformazioni fetali (anasarca, enoftalmo, ernia ombelicale e coda incurvata). Non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo, a esposizioni sistemiche circa 12 volte superiori a quelle raggiunte nell'uomo al dosaggio terapeutico.

Adefovir dipivoxil si è dimostrato mutageno nel test sulle cellule del linfoma del topo *in vitro* (con o senza attivazione metabolica), ma non si è dimostrato clastogenico nel test sul micronucleo del topo *in vivo*.

Adefovir non si è dimostrato mutageno nei test di mutagenicità microbica riguardante *Salmonella typhimurium* (Ames) ed *Escherichia coli*, in presenza e in assenza di attivazione metabolica. Adefovir ha indotto aberrazioni cromosomiche nel test sui linfociti del sangue periferico umano, senza attivazione metabolica.

Negli studi di carcinogenicità a lungo termine nei ratti e nei topi con adefovir dipivoxil, non è stato riscontrato un aumento dell'incidenza di tumore nei topi o ratti correlato al trattamento (esposizioni sistemiche rispettivamente circa 10 e 4 volte quelle raggiunte nell'uomo al dosaggio terapeutico di 10 mg/giorno).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido pregelatinizzato
Sodio croscarmellosso
Lattosio monoidrato
Talco
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Hepsera viene fornito in flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino. Ogni flacone contiene 30 compresse, essiccante in gel di silice e materiale di imballaggio in fibra.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse e confezionamento esterno contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/251/001

EU/1/03/251/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 marzo 2003

Data del rinnovo più recente: 06 marzo 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna a effettuare valutazioni continue della resistenza crociata tra adefovir e gli analoghi nucleosidici conosciuti e nuovi e a presentare una rassegna di tali valutazioni non appena siano disponibili nuovi dati. Il ruolo di adefovir e di lamivudina+adefovir come terapia aggiuntiva nel trattamento dell'HBV deve essere discusso periodicamente alla luce dei dati emergenti.	Non appena i dati siano disponibili