

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hepsera 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg d'adéfovir dipivoxil.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 107,4 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimés ronds, plats, biconvexes, blancs à blancs cassé, de 7 mm de diamètre, portant les inscriptions « GILEAD » et « 10 » sur une face et un foie stylisé sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hepsera est indiqué chez les adultes dans le traitement des patients atteints d'hépatite B chronique présentant :

- une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), une inflammation hépatique active et une fibrose histologiquement prouvées. L'instauration du traitement par Hepsera devra être envisagée uniquement lorsqu'aucun autre agent antiviral disposant d'une barrière génétique plus élevée à la résistance n'est disponible ou approprié (voir rubrique 5.1).
- une maladie hépatique décompensée, en association avec un second agent exempt de résistance croisée à Hepsera.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

Posologie

Chez l'adulte

La dose recommandée d'Hepsera est de 10 mg (un comprimé) une fois par jour, à prendre par voie orale au moment ou en dehors des repas.

Ne pas administrer de doses supérieures.

La durée optimale de traitement n'est pas connue. La relation entre la réponse au traitement et l'évolution à long terme, par exemple le développement d'un carcinome hépatocellulaire ou d'une cirrhose décompensée, n'est pas connue.

Chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée, l'adéfovir doit être systématiquement utilisé en association avec un second agent exempt de résistance croisée à l'adéfovir afin de réduire le risque de développement d'une résistance et d'obtenir une suppression virale rapide.

Les patients doivent être suivis tous les six mois pour les marqueurs biochimiques, virologiques et sérologiques de l'hépatite B.

L'interruption du traitement peut être envisagée comme suit :

- Chez les patients AgHBe positifs ne présentant pas de cirrhose, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après confirmation de la séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection des anti-HBe) ou jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité (voir rubrique 4.4). Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.
- Chez les patients AgHBe négatifs ne présentant pas de cirrhose, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste adaptée au patient.

Chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée ou une cirrhose, il n'est pas recommandé d'interrompre le traitement (voir rubrique 4.4).

Population âgée

Aucune donnée ne permet de recommander une posologie pour les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance rénale

L'adéfovir est éliminé par voie rénale et une adaptation de l'intervalle entre les administrations est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min et chez les patients sous dialyse. La fréquence recommandée des administrations selon la fonction rénale ne doit pas être dépassée (voir rubriques 4.4 et 5.2). La modification de l'intervalle recommandé entre les administrations est basée sur l'extrapolation de données limitées observées chez des patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) et peut ne pas être optimale.

Patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min

Chez ces patients, il est recommandé d'administrer l'adéfovir dipivoxil (un comprimé à 10 mg) toutes les 48 heures. On ne dispose que de données limitées sur la sécurité et l'efficacité de cet intervalle entre les administrations. La réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent donc être étroitement surveillées chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et patients sous dialyse

Il n'existe pas de données concernant la sécurité et l'efficacité permettant d'étayer l'utilisation de l'adéfovir dipivoxil chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min ou chez les patients sous dialyse. C'est pourquoi l'utilisation de l'adéfovir dipivoxil chez ces patients n'est pas recommandée et ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels. Dans ce cas, les données limitées disponibles suggèrent que pour les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 10 et 29 ml/min, l'adéfovir dipivoxil (un comprimé à 10 mg) peut être administré toutes les 72 heures ; chez les patients sous hémodialyse, l'adéfovir dipivoxil (un comprimé à 10 mg) peut être administré tous les 7 jours après une dialyse continue de 12 heures (ou 3 sessions de dialyse, d'une durée de 4 heures chacune). Ces patients doivent être étroitement surveillés à la recherche des effets indésirables éventuels et afin de s'assurer du maintien de l'efficacité du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8). On ne dispose d'aucune recommandation sur l'intervalle entre les administrations pour les autres patients sous dialyse (par exemple patients sous dialyse péritonéale).

ambulatoire) ou les patients non-hémodialisés ayant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une résistance clinique

Afin de réduire le risque de développement d'une résistance à l'adéfovir, les patients réfractaires à la lamivudine et les patients porteurs d'un VHB avec résistance à la lamivudine démontrée (mutations rtL180M, rtA181T et/ou rtM204I/V) ne doivent pas être traités par l'adéfovir dipivoxil en monothérapie. L'adéfovir peut être utilisé en association avec la lamivudine chez les patients réfractaires à la lamivudine et les patients porteurs d'un VHB avec les mutations rtL180M et/ou rtM204I/V. Cependant, le recours à un autre traitement devra être envisagé chez les patients porteurs d'un VHB présentant la mutation rtA181T en raison du risque de réduction de la sensibilité à l'adéfovir (voir rubrique 5.1).

Afin de réduire le risque de résistance chez les patients recevant l'adéfovir dipivoxil en monothérapie, une modification du traitement doit être envisagée si les taux sériques d'ADN du VHB restent au dessus de 1 000 copies/ml après 1 an de traitement ou plus.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Hepsera chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1. Il n'est pas recommandé d'utiliser Hepsera chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Les comprimés d'Hepsera doivent être pris une fois par jour, par voie orale au moment ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En général

Les patients doivent être informés que le traitement par l'adéfovir dipivoxil ne réduit pas le risque de transmission du virus de l'hépatite B à d'autres personnes et que les précautions nécessaires devront par conséquent continuer à être prises.

Fonction rénale

L'adéfovir est excrété par voie rénale, par un mécanisme associant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active. Le traitement par l'adéfovir dipivoxil peut entraîner une insuffisance rénale. Le traitement au long cours par l'adéfovir dipivoxil peut augmenter le risque d'insuffisance rénale. Si le risque global d'insuffisance rénale est faible chez les patients ayant une fonction rénale adéquate, il est particulièrement important chez les patients à risque de dysfonction rénale ou présentant une dysfonction rénale sous-jacente, et également chez les patients traités par des médicaments susceptibles d'affecter la fonction rénale.

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant de commencer le traitement par l'adéfovir dipivoxil et de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphatémie) toutes les quatre semaines pendant la première année, puis tous les trois mois par la suite. Chez les patients à risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale doit être envisagée.

Chez les patients présentant une maladie hépatique à un stade avancé ou une cirrhose et qui développent une insuffisance rénale, il faudra envisager l'ajustement de l'intervalle entre les administrations d'adéfovir ou le changement pour un autre médicament utilisé dans le traitement de l'hépatite B. L'arrêt du traitement de l'hépatite B chronique n'est pas recommandé chez ces patients.

Patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min

L'intervalle entre les administrations d'adéfovir dipivoxil doit être ajusté chez ces patients (voir rubrique 4.2). Par ailleurs, la fonction rénale doit être étroitement surveillée selon une fréquence adaptée à la situation clinique de chaque patient.

Patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et patients sous dialyse

L'adéfovir dipivoxil n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min ou les patients sous dialyse. L'administration d'adéfovir dipivoxil chez ces patients ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels. Si le traitement par adéfovir dipivoxil est considéré comme indispensable, l'intervalle entre les administrations doit alors être ajusté (voir rubrique 4.2). Ces patients doivent être étroitement surveillés à la recherche des effets indésirables éventuels et afin de s'assurer du maintien de l'efficacité du traitement.

Patients recevant des médicaments susceptibles d'avoir un effet sur la fonction rénale

L'adéfovir dipivoxil ne doit pas être co-administré avec le fumarate de ténofovir disoproxil (Viread).

Une prudence particulière est recommandée chez les patients recevant d'autres médicaments susceptibles d'avoir un effet sur la fonction rénale ou qui sont excrétés par voie rénale (comme la ciclosporine et le tacrolimus, les aminosides administrés par voie intraveineuse, l'amphotéricine B, le foscarnet, la pentamidine, la vancomycine ou des médicaments sécrétés par le même transporteur rénal, le *human organic anion transporter 1* (hOAT1), comme le cidofovir). La co-administration de 10 mg d'adéfovir dipivoxil avec ces médicaments peut aboutir à une augmentation des concentrations sériques de l'adéfovir ou du médicament co-administré. La fonction rénale de ces patients doit être étroitement surveillée selon une fréquence adaptée à la condition médicale de chaque patient.

Pour la tolérance rénale chez les patients en pré- et post-transplantation présentant un VHB résistant à la lamivudine, voir rubrique 4.8.

Fonction hépatique

Les aggravations spontanées de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et sont caractérisées par une augmentation transitoire des taux sériques d'ALAT. Après la mise en route du traitement antiviral, les taux sériques d'ALAT peuvent augmenter chez certains patients à mesure que les taux sériques d'ADN du VHB diminuent. Chez les patients avec une maladie hépatique compensée, ces augmentations des taux sériques d'ALAT ne s'accompagnent généralement pas d'une augmentation de la bilirubinémie ou d'une décompensation hépatique (voir rubrique 4.8).

Les patients atteints d'une maladie hépatique à un stade avancé ou d'une cirrhose pourraient présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique pouvant être fatale, après l'aggravation de l'hépatite. Chez ces patients, y compris les patients présentant une maladie hépatique décompensée, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé et ils doivent être étroitement surveillés au cours du traitement.

Si ces patients développent une insuffisance rénale, voir le paragraphe « *Fonction rénale* » ci-dessus.

Si un arrêt du traitement est nécessaire, les patients doivent être étroitement surveillés pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement, des cas d'aggravation de l'hépatite ayant été observés après l'arrêt du traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil. Ces aggravations se sont produites en l'absence de séroconversion AgHBe et se sont traduites par une élévation des taux sériques d'ALAT et du taux sérique d'ADN du VHB. L'élévation des taux sériques d'ALAT observée chez les patients ayant une fonction hépatique compensée traités par 10 mg d'adéfovir dipivoxil ne s'est pas accompagnée d'une modification des paramètres cliniques ou biologiques associée à une décompensation hépatique. Les patients doivent être étroitement surveillés après l'arrêt du traitement. La plupart des cas d'aggravation

de l'hépatite après traitement ont été observés au cours des 12 semaines suivant l'arrêt du traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil.

Acidose lactique et hépatomégalie importante avec stéatose

Des cas d'acidose lactique (en l'absence d'hypoxémie), parfois fatals, généralement associés à une hépatomégalie importante et une stéatose hépatique, ont été rapportés en cas de traitement par des analogues nucléosidiques. L'adéfovir dipivoxil étant structurellement apparenté aux analogues nucléosidiques, ce risque ne peut être exclu. Le traitement par les analogues nucléosidiques doit être arrêté en cas d'élévation rapide des transaminases, d'hépatomégalie progressive ou d'acidose métabolique/lactique d'étiologie inconnue. Des symptômes digestifs bénins, tels que des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales, sont les signes évocateurs possibles d'une acidose lactique débutante. Des cas sévères, parfois fatals, ont été associés à une pancréatite, une insuffisance hépatique/stéatose hépatique, une insuffisance rénale et une augmentation des taux de lactate sérique. Il conviendra d'être prudent en cas de prescription d'analogues nucléosidiques à des patients (en particulier des femmes obèses) avec une hépatomégalie, une hépatite ou d'autres facteurs de risque connus de maladie hépatique. Ces patients doivent être étroitement surveillés.

Pour pouvoir distinguer les élévations des transaminases en rapport avec la réponse au traitement et les élévations potentiellement liées à une acidose lactique, les médecins devront s'assurer que les modifications de la fonction hépatique sont associées à une amélioration d'autres marqueurs biologiques de l'hépatite B chronique.

Co-infection par le virus de l'hépatite C ou D

Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité de l'adéfovir dipivoxil chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou D.

Co-infection par le VIH

Les données disponibles sur la tolérance et l'efficacité du traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil chez les patients atteints d'hépatite B chronique, co-infectés par le VIH sont limitées. A ce jour, aucun élément ne permet de dire que l'administration quotidienne de 10 mg d'adéfovir dipivoxil est à l'origine de l'émergence de mutations de résistance associées à l'adéfovir au niveau de la transcriptase inverse du VIH. Il existe néanmoins un risque potentiel de sélection de souches de VIH résistantes à l'adéfovir avec une résistance croisée éventuelle à d'autres médicaments antirétroviraux.

Dans la mesure du possible, le traitement de l'hépatite B par l'adéfovir dipivoxil chez les patients co-infectés par le VIH doit être réservé aux patients dont l'ARN du VIH est contrôlé. L'efficacité du traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil vis-à-vis de la réplication du VIH n'a pas été démontrée. Il ne doit donc pas être utilisé pour contrôler l'infection par le VIH.

Sujets âgés

L'expérience clinique disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans est très limitée. Il conviendra d'être prudent lors de la prescription d'adéfovir dipivoxil à des sujets âgés, compte tenu de la fréquence accrue de l'altération de la fonction rénale ou cardiaque chez ces patients et de l'augmentation des pathologies concomitantes ou de l'usage concomitant d'autres médicaments.

Résistance

La résistance à l'adéfovir dipivoxil (voir rubrique 5.1) peut se traduire par un rebond virologique, pouvant entraîner une aggravation de l'hépatite B et, dans le cas d'une fonction hépatique diminuée, conduire à une décompensation hépatique voire éventuellement au décès. La réponse virologique doit être étroitement surveillée chez les patients traités avec l'adéfovir dipivoxil, et une mesure du taux d'ADN du VHB doit être effectuée tous les 3 mois. Si un rebond virologique survient, la résistance doit être testée. En cas d'apparition d'une résistance, le traitement doit être modifié.

Hepsera contient du lactose monohydraté. En conséquence, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le potentiel d'interactions médiées par le cytochrome P450 entre l'adéfovir et d'autres médicaments est faible compte tenu des résultats des études *in vitro*, au cours desquelles l'adéfovir n'a influencé aucune des isoenzymes courantes du cytochrome P450 connues pour être impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'homme et sur la base de la voie d'élimination connue de l'adéfovir. Une étude clinique chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique a montré qu'aucune interaction pharmacocinétique ne survient en cas d'administration concomitante de 10 mg d'adéfovir dipivoxil (une fois par jour) et de tacrolimus, un immunosuppresseur qui est métabolisé principalement par le système du cytochrome P450. La survenue d'une interaction pharmacocinétique en cas de co-administration d'adéfovir et de l'immunosuppresseur ciclosporine est également considérée comme peu probable puisque la ciclosporine partage la même voie métabolique que le tacrolimus. Toutefois, étant donné que le tacrolimus et la ciclosporine sont susceptibles d'avoir un effet sur la fonction rénale, une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration d'adéfovir dipivoxil et de l'un de ces médicaments (voir rubrique 4.4).

La co-administration de 10 mg d'adéfovir dipivoxil et de 100 mg de lamivudine n'a pas modifié le profil pharmacocinétique des deux médicaments.

L'adéfovir est éliminé par voie rénale, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. L'administration concomitante de 10 mg d'adéfovir dipivoxil et d'autres médicaments qui sont éliminés par sécrétion tubulaire ou qui modifient la fonction tubulaire est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations sériques de l'adéfovir ou du médicament co-administré (voir rubrique 4.4).

En raison de la variabilité pharmacocinétique importante de l'interféron pegylé, il n'est pas possible de dégager des conclusions définitives sur les effets de l'administration concomitante d'adéfovir et d'interféron pegylé sur le profil pharmacocinétique des deux médicaments. Bien qu'une interaction pharmacocinétique soit peu probable étant donné que les deux produits sont éliminés par des voies différentes, il conviendra d'être prudent en cas d'administration concomitante de ces deux produits.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par l'adéfovir dipivoxil.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'adéfovir dipivoxil chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal recevant de l'adéfovir par voie intraveineuse à des doses toxiques ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les études effectuées chez l'animal traité par voie orale n'indiquent pas d'effet tératogène ou fœtotoxique.

L'adéfovir dipivoxil n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. L'adéfovir dipivoxil ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'adéfovir dipivoxil sur la transmission mère-enfant du VHB. Il conviendra donc de mettre en œuvre les procédures classiques recommandées d'immunisation des nourrissons afin de prévenir l'acquisition néonatale du VHB.

Allaitement

On ne sait pas si l'adéfovir dipivoxil est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il est recommandé aux mères traitées par l'adéfovir dipivoxil de ne pas allaiter leur enfant.

Fertilité

Aucune donnée relative à l'effet de l'adéfovir dipivoxil sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'adéfovir dipivoxil sur la fertilité masculine et féminine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il est attendu qu'Hepsera n'ait aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant 48 semaines de traitement par l'adéfovir dipivoxil ont été l'asthénie (13 %), les céphalées (9 %), les douleurs abdominales (9 %) et les nausées (5 %).

Chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors d'un traitement par l'adéfovir dipivoxil allant jusqu'à 203 semaines ont été une augmentation de la créatinine (7 %) et l'asthénie (5 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables est basée sur l'expérience issue de la pharmacovigilance depuis la commercialisation et de trois études cliniques pivotales menées sur des patients atteints d'hépatite B chronique :

- deux études contrôlées versus placebo dans lesquelles 522 patients atteints d'hépatite B chronique et d'une maladie hépatique compensée ont reçu un traitement en double aveugle par 10 mg d'adéfovir dipivoxil (n = 294) ou un placebo (n = 228) pendant 48 semaines.
- une étude en ouvert dans laquelle des patients en pré- (n = 226) ou post- (n = 241) transplantation hépatique avec un VHB résistant à la lamivudine ont été traités par 10 mg d'adéfovir dipivoxil une fois par jour jusqu'à 203 semaines (médiane 51 et 99 semaines, respectivement).

Les effets indésirables considérés comme au moins possiblement imputables au traitement sont énumérés ci-après, par classes de systèmes d'organes corporels et par fréquence (voir Tableau 1). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ou fréquence indéterminée (identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation et dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés à l'adéfovir dipivoxil sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation

Fréquence	Adéfovir dipivoxil
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Fréquents :	Céphalées
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Fréquents :	Diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, nausées, flatulences
Indéterminée :	Pancréatite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquents :	Rash, prurit
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	
Indéterminée :	Ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) et myopathie, tous les deux associées à une tubulopathie rénale proximale
<i>Affections du rein et des voies urinaires :</i>	
Très fréquents :	Augmentation de la créatinine
Fréquents :	Insuffisance rénale, fonction rénale anormale, hypophosphatémie
Peu fréquents :	Tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Très fréquents :	Asthénie

Description de certains effets indésirables particuliers

Aggravation de l'hépatite

Des manifestations cliniques et biologiques d'aggravation de l'hépatite ont été observées après l'arrêt du traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil (voir rubrique 4.4).

Données à long terme sur la tolérance chez les patients atteints d'une maladie compensée

Dans une étude à long terme évaluant la tolérance sur 125 patients AgHBe négatifs atteints d'une maladie hépatique compensée, le profil d'événements indésirables restait globalement inchangé après une durée médiane d'exposition de 226 semaines. Aucune modification cliniquement significative de la fonction rénale n'a été observée. Cependant des augmentations légères à modérées des concentrations sériques de créatinine, une hypophosphatémie et une diminution de la concentration en carnitine ont été rapportées lors de la poursuite du traitement chez 3 %, 4 % et 6 % des patients, respectivement.

Dans une étude à long terme évaluant la tolérance sur 65 patients AgHBe positifs atteints d'une maladie hépatique compensée (après une durée médiane d'exposition de 234 semaines), 6 patients (9 %) ont présenté une augmentation confirmée de la créatinine sérique d'au moins 0,5 mg/dl par rapport au taux initial, dont 2 patients qui ont arrêté l'étude en raison des concentrations sériques élevées de créatinine. Les patients ayant présenté une augmentation confirmée de la créatinine $\geq 0,3$ mg/dl à la semaine 48 avaient un risque significativement plus élevé de présenter ultérieurement une augmentation confirmée de la créatinine $\geq 0,5$ mg/dl. Une hypophosphatémie et une diminution de la concentration en carnitine ont chacune été rapportées chez 3 % des patients lors de la poursuite du traitement.

D'après les données obtenues depuis la commercialisation, le traitement au long cours par l'adéfovir dipivoxil peut entraîner une altération progressive de la fonction rénale et aboutir à une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Tolérance chez les patients atteints d'une maladie décompensée

La toxicité rénale est une caractéristique importante du profil de tolérance de l'adéfovir dipivoxil chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée. Dans des études cliniques sur des patients sur liste d'attente ou en post-transplantation hépatique, quatre pour cent (19/467) des patients ont arrêté leur traitement par l'adéfovir dipivoxil à cause d'événements indésirables rénaux.

Population pédiatrique

Les données de sécurité et d'efficacité étant insuffisantes, Hepsera ne devrait pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

L'administration de 500 mg d'adéfovir dipivoxil par jour pendant 2 semaines et de 250 mg par jour pendant 12 semaines a été associée aux effets indésirables digestifs mentionnés ci-dessus et à une anorexie.

En cas de surdosage, on devra surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient et un traitement symptomatique devra être mis en œuvre, si nécessaire.

L'adéfovir peut être éliminé par hémodialyse ; la vitesse médiane d'élimination de l'adéfovir par hémodialyse est de 104 ml/min. L'élimination de l'adéfovir par dialyse péritonéale n'a pas été étudiée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AF08.

Mécanisme d'action

L'adéfovir dipivoxil est une prodrogue orale de l'adéfovir, analogue nucléotidique phosphonate acyclique de l'adénosine monophosphate, qui est transporté de manière active dans les cellules de mammifères où il est converti par les enzymes hôtes en adéfovir diphosphate. L'adéfovir diphosphate inhibe les polymérases virales par compétition directe de liaison avec le substrat naturel (désoxyadénosine triphosphate) et, après incorporation dans l'ADN viral, il provoque la terminaison de la chaîne d'ADN.

Effets pharmacodynamiques

L'adéfovir diphosphate inhibe de manière sélective les polymérases de l'ADN du VHB à des concentrations 12, 700 et 10 fois plus faibles que celles nécessaires pour inhiber respectivement les polymérases α , β et γ de l'ADN humain. L'adéfovir diphosphate a une demi-vie intracellulaire comprise entre 12 et 36 heures dans les lymphocytes activés et au repos.

L'adéfovir est actif *in vitro* vis-à-vis des hépadnavirus, y compris toutes les formes courantes de VHB résistantes à la lamivudine (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), les mutations associées au famciclovir (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S ou rtV207I) et les mutations d'échappement aux immunoglobulines dirigées contre le virus de l'hépatite B (rtT128N et rtW153Q), ainsi que dans des modèles animaux *in vivo* de répllication des hépadnavirus.

Efficacité et sécurité cliniques

La démonstration du bénéfice de l'adéfovir dipivoxil est basée sur les réponses histologiques, virologiques, biochimiques et sérologiques de patients adultes présentant :

- une hépatite B chronique AgHBe positive ou AgHBe négative, avec une maladie hépatique compensée

- un VHB résistant à la lamivudine et une maladie hépatique compensée ou décompensée, incluant des patients en pré- ou post-transplantation hépatique ou co-infectés par le VIH. Dans la majorité de ces études l'adéfovir dipivoxil 10 mg était ajouté au traitement en cours par la lamivudine chez des patients en échec à la thérapie par la lamivudine.

Dans ces études cliniques, les patients présentaient une réplication virale active (ADN du VHB $\geq 100\ 000$ copie/ml) et des taux élevés d'ALAT ($\geq 1,2$ x la Limite Normale Supérieure (LNS)).

Expérience chez les patients atteints d'hépatite compensée

Dans deux études contrôlées contre placebo (n total = 522) conduites chez des patients atteints d'hépatite B chronique, AgHBe positifs ou négatifs, avec une maladie hépatique compensée, un nombre significativement plus élevé de patients ($p < 0,001$) a présenté une amélioration histologique à la semaine 48 par rapport à la situation initiale dans les groupes 10 mg d'adéfovir dipivoxil (respectivement 53 et 64 %) par rapport aux groupes placebo (25 et 33 %). L'amélioration était définie par une réduction de deux points ou plus du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell par rapport au score initial, sans aggravation concomitante du score de fibrose de Knodell. Une amélioration histologique a été observée, quelles que soient les données démographiques initiales des patients et les caractéristiques initiales de leur hépatite B, incluant l'existence ou non d'un traitement préalable par interféron alpha. Des taux d'ALAT (≥ 2 x LNS) et un score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell (≥ 10) ainsi qu'un faible taux d'ADN du VHB ($\leq 7,6 \log_{10}$ copies/ml) à l'initiation du traitement, ont été associés à des améliorations histologiques plus importantes. L'évaluation de l'activité nécro-inflammatoire et de la fibrose réalisée en aveugle au début des études et à la semaine 48 a montré que les patients traités par 10 mg d'adéfovir dipivoxil présentaient une amélioration des scores d'activité nécro-inflammatoire et de fibrose par rapport aux patients sous placebo.

L'évaluation de l'évolution de la fibrose après 48 semaines de traitement à l'aide du score de fibrose de Knodell confirme que les patients traités par l'adéfovir dipivoxil 10 mg ont présenté une régression plus importante et une progression moins importante de la fibrose que les patients sous placebo.

Dans les deux études mentionnées ci-dessus, le traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil a été associé à une réduction significative des taux sériques d'ADN du VHB (respectivement 3,52 et 3,91 $\log_{10}$ copies/ml versus 0,55 et 1,35 $\log_{10}$ copies/ml), à une augmentation de la proportion de patients présentant une normalisation des taux d'ALAT (48 et 72 % versus 16 et 29 %) ou à une augmentation de la proportion de patients présentant des taux sériques d'ADN du VHB inférieurs aux limites de quantification (< 400 copies/ml test Roche Amplicor Monitor PCR) (21 et 51 % versus 0 %) par rapport au placebo. Dans l'étude conduite chez des patients AgHBe positifs, les taux de séroconversions AgHBe (12 %) et de perte de l'AgHBe (24 %) ont été significativement plus fréquents chez les patients traités par 10 mg d'adéfovir dipivoxil que chez les patients sous placebo (respectivement 6 et 11 %) après 48 semaines de traitement.

Dans l'étude conduite chez des patients AgHBe positifs, la poursuite du traitement au-delà de 48 semaines a entraîné une réduction supplémentaire des taux sériques d'ADN du VHB ainsi qu'une augmentation de la proportion de patients présentant une normalisation des ALAT, une perte et une séroconversion AgHBe.

Dans l'étude conduite chez des patients AgHBe négatifs traités par l'adéfovir dipivoxil (de 0 à 48 semaines), une nouvelle randomisation a été effectuée en aveugle, permettant aux patients de poursuivre le traitement par l'adéfovir dipivoxil ou de recevoir le placebo, pendant 48 semaines supplémentaires. Après 96 semaines, l'indélectabilité des taux sériques d'ADN du VHB et la réduction des taux observée à la semaine 48 ont été maintenues chez les patients qui avaient poursuivi le traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil. Chez plus des deux tiers des patients, le passage à l'indélectabilité des taux sériques d'ADN du VHB a été associé à une normalisation des taux d'ALAT. Chez la plupart des patients ayant arrêté le traitement par l'adéfovir dipivoxil, les taux sériques d'ADN du VHB et les taux d'ALAT ont évolué vers les valeurs observées à la baseline.

Le traitement par l'adéfovir dipivoxil a conduit à une amélioration de la fibrose hépatique à la semaine 96 par rapport à la baseline en utilisant le score Ishak (variation médiane : $\Delta = -1$). Aucune différence du score médian de fibrose n'a été observée entre les groupes, lors de l'utilisation du score de fibrose de Knödel.

Les patients qui avaient terminé les 96 premières semaines de l'étude conduite chez des patients AgHBe négatifs et qui avaient reçu le traitement par l'adéfovir dipivoxil pendant les semaines 49 à 96, ont eu la possibilité de recevoir un traitement en ouvert comportant de l'adéfovir dipivoxil de la semaine 97 à la semaine 240 de l'étude. Chez environ les deux tiers des patients après un traitement par l'adéfovir dipivoxil pendant une durée allant jusqu'à 240 semaines, les taux sériques d'ADN du VHB sont restés indétectables et les taux d'ALAT sont restés normalisés. Des améliorations cliniquement et statistiquement significatives de la fibrose ont été notées pour les modifications des scores d'Ishak entre le début du traitement par l'adéfovir dipivoxil jusqu'à la fin de l'étude (semaine 240) (variation médiane : $\Delta = -1$). A la fin de l'étude, 7 des 12 patients (58 %) qui présentaient initialement une fibrose en pont ou une cirrhose avaient une amélioration de leur score de fibrose d'Ishak de ≥ 2 points. Cinq patients ont atteint et maintenu une séroconversion AgHBs (AgHBs négatif/Ac anti-HBs positif).

Expérience chez les patients en pré- ou post-transplantation hépatique avec un VHB résistant à la lamivudine

Dans une étude clinique conduite chez 394 patients atteints d'hépatite B chronique avec un VHB résistant à la lamivudine (patients en pré-transplantation hépatique ($n = 186$) et en post-transplantation hépatique ($n = 208$)), le traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil a entraîné une réduction médiane des taux sériques d'ADN du VHB de respectivement 4,1 et 4,2 $\log_{10}$ copies/ml à la semaine 48. Dans les cohortes de patients en pré-transplantation hépatique et en post-transplantation hépatique, 77 patients sur 109 (71 %) et 64 patients sur 159 (40 %) respectivement, ont atteint des taux indétectables d'ADN du VHB à la semaine 48 ($< 1\,000$ copies/ml test de Roche Amplicor Monitor PCR). Le traitement par 10 mg d'adéfovir dipivoxil a montré une efficacité comparable, quel que soit le profil initial des mutations de résistance à la lamivudine de l'ADN polymérase du VHB. Une amélioration ou une stabilisation du score de Child-Pugh-Turcotte ont été observées. Une normalisation des taux d'ALAT, d'albumine et de bilirubine et du temps de prothrombine a été observée à la semaine 48 chez 51-85 % des patients.

Dans la cohorte de patients en pré-transplantation hépatique, 25 patients sur 33 (76 %) ont atteint des taux indétectables d'ADN du VHB et 84 % des patients ont présenté une normalisation des ALAT à 96 semaines. Dans la cohorte de patients en post-transplantation hépatique, 61 patients sur 94 (65 %) et 35 patients sur 45 (78 %) ont atteint des taux indétectables d'ADN du VHB à 96 et à 144 semaines, respectivement, et 70 % et 58 % des patients ont présenté une normalisation des ALAT aux visites de cette étude. La signification clinique de ces observations au regard de l'amélioration histologique n'est pas connue.

Expérience chez les patients ayant une hépatite compensée et un VHB résistant à la lamivudine

Dans une étude comparative en double aveugle conduite chez des patients atteints d'hépatite B chronique, avec un VHB résistant à la lamivudine ($n = 58$), aucune réduction médiane de l'ADN du VHB après 48 semaines de traitement par la lamivudine n'a été observée par rapport à la valeur initiale. Le traitement par l'adéfovir dipivoxil 10 mg, administré seul ou en association avec la lamivudine pendant 48 semaines, a permis une diminution significative comparable des taux sériques médians d'ADN du VHB par rapport aux valeurs initiales (respectivement 4,04 et 3,59 $\log_{10}$ copies/ml). La signification clinique de ces modifications de l'ADN du VHB n'a pas été établie.

Expérience chez les patients ayant une hépatite décompensée et un VHB résistant à la lamivudine

Chez 40 patients AgHBe positifs ou négatifs, avec un VHB résistant à la lamivudine et une maladie hépatique décompensée, traités par 100 mg de lamivudine, l'adjonction de 10 mg d'adéfovir dipivoxil pendant 52 semaines a permis une réduction médiane de l'ADN du VHB de 4,6 $\log_{10}$ copies/ml. Une amélioration de la fonction hépatique a également été observée après un an de traitement.

Expérience chez les patients co-infectés par le VIH et ayant un VHB résistant à la lamivudine

Dans une étude en ouvert, initiée par un investigateur, conduite chez 35 patients atteints d'hépatite B chronique, avec un VHB résistant à la lamivudine et co-infectés par le VIH, le traitement prolongé par 10 mg d'adéfovir dipivoxil a entraîné des réductions progressives des taux sériques d'ADN du VHB et des taux d'ALAT sur toute la période de traitement allant jusqu'à 144 semaines.

Dans une autre étude en ouvert à un bras, conduite chez 18 patients co-infectés par le VIH et le VHB et avec un VHB résistant à la lamivudine, 10 mg d'adéfovir dipivoxil et l'interféron pegylé alpha-2a ont été ajoutés au traitement par lamivudine en cours. Tous les patients étaient AgHBe positifs et présentaient un taux médian de CD4 de 441 cellules/mm³ (aucun patient ne présentait un taux de CD4 < 200 cellules/mm³). Pendant le traitement, les taux sériques d'ADN du VHB étaient significativement plus bas qu'au début de l'étude sur une période allant jusqu'à 48 semaines de traitement, tandis que les taux d'ALAT ont diminué progressivement à partir de la semaine 12. Toutefois, la réponse de l'ADN du VHB pendant le traitement n'a pas été maintenue hors traitement puisque tous les patients ont présenté un rebond pour l'ADN du VHB après l'arrêt de l'adéfovir dipivoxil et de l'interféron pegylé alpha-2a. Aucun patient n'est devenu AgHBs négatif ou AgHBe négatif pendant l'étude. Du fait de la taille réduite de l'effectif et de la conception de l'étude, en particulier l'absence de bras de traitement avec une monothérapie avec l'interféron pegylé alpha-2a et avec une monothérapie avec l'adéfovir, il n'est pas possible de tirer des conclusions formelles concernant la meilleure gestion thérapeutique des patients co-infectés par le VIH et le VHB résistant à la lamivudine.

Résistance clinique chez des patients recevant l'adéfovir dipivoxil en monothérapie et en association avec la lamivudine

Dans plusieurs études cliniques (patients AgHBe positifs, patients AgHBe négatifs, patients en pré- ou post-transplantation hépatique avec un VHB résistant à la lamivudine, patients co-infectés par le VIH et ayant un VHB résistant à la lamivudine), des analyses génotypiques ont été réalisées sur des isolats de VHB provenant de 379 patients sur un total de 629 patients traités par l'adéfovir dipivoxil pendant 48 semaines. Aucune mutation de l'ADN polymérase du VHB associée à une résistance à l'adéfovir n'a été identifiée par le génotypage réalisé au début de l'étude et à la semaine 48. Après 96, 144, 192 et 240 semaines de traitement par l'adéfovir dipivoxil, une surveillance de la résistance a été effectuée chez 293, 221, 116 et 64 patients respectivement. Deux mutations *de novo* conservées conférant une résistance clinique à l'adéfovir dipivoxil ont été identifiées dans le gène de la polymérase du VHB (rtN236T et rtA181V). Les probabilités cumulatives de développer ces mutations de résistance associées à l'adéfovir chez tous les patients traités par l'adéfovir dipivoxil étaient de 0 % à 48 semaines et approximativement de 2 %, 7 %, 14 % et 25 % après 96, 144, 192 et 240 semaines, respectivement.

Résistance clinique dans les études en monothérapie réalisées chez des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs nucléosidiques

Chez des patients traités par l'adéfovir dipivoxil en monothérapie (étude chez les patients AgHBe négatifs), la probabilité cumulative de développer des mutations de résistance associées à l'adéfovir était de 0 %, 3 %, 11 %, 18 % et 29 % à 48, 96, 144, 192 et 240 semaines respectivement. De plus, le développement à long terme (4 à 5 ans) d'une résistance à l'adéfovir dipivoxil était significativement plus bas chez les patients dont les taux sériques d'ADN du VHB étaient inférieurs aux limites de quantification (< 1 000 copies/ml) à la semaine 48 par comparaison avec les patients dont les taux sériques d'ADN du VHB étaient au dessus de 1 000 copies/ml à la semaine 48. Chez les patients AgHBe positifs, l'incidence des mutations de résistance associées à l'adéfovir était de 3 % (2/65), 17 % (11/65) et 20 % (13/65) après une durée médiane d'exposition de 135, 189 et 235 semaines, respectivement.

Résistance clinique dans les études dans lesquelles l'adéfovir dipivoxil a été ajouté au traitement en cours par la lamivudine chez des patients présentant une résistance à la lamivudine

Dans une étude en ouvert chez des patients en pré- ou post-transplantation hépatique dont un VHB résistant à la lamivudine était cliniquement démontré, aucune mutation de résistance associée à l'adéfovir n'a été observée à la semaine 48. Avec jusqu'à 3 ans d'exposition, aucun patient recevant à la fois l'adéfovir dipivoxil et la lamivudine n'a développé de résistance à l'adéfovir dipivoxil.

Cependant, 4 patients ayant arrêté le traitement par lamivudine ont développé la mutation rtN236T alors qu'ils recevaient l'adéfovir dipivoxil en monothérapie et tous ont présenté un rebond pour le VHB sérique.

Les résultats actuellement obtenus aussi bien *in vitro* qu'en pratique clinique laissent à penser qu'un VHB exprimant la mutation rtN236T de résistance à l'adéfovir est sensible à la lamivudine. Des données cliniques préliminaires laissent à penser que la mutation rtA181V de résistance à l'adéfovir pourrait réduire la sensibilité à la lamivudine et que la mutation rtA181T associée à la lamivudine pourrait réduire la sensibilité à l'adéfovir dipivoxil.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'une dose quotidienne de 0,25 mg/kg à 10 mg d'adéfovir dipivoxil chez l'enfant (âgé de 2 à < 18 ans) ont été évaluées dans le cadre d'une étude en double aveugle randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez 173 enfants (115 sous adéfovir dipivoxil, 58 sous placebo) atteints d'hépatite B chronique AgHBe positifs, avec un taux sérique d'ALAT $\geq 1,5 \times$ la Limite Normale Supérieure (LNS) et une maladie hépatique compensée. A la semaine 48, chez les enfants âgés de 2 à 11 ans, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe placebo et le groupe adéfovir dipivoxil quant aux proportions de patients ayant atteint le critère principal d'évaluation qui était un taux sérique d'ADN du VHB < 1 000 copies/ml et un taux d'ALAT normal. Chez l'adolescent (n = 83) (âgé de 12 à < 18 ans), les patients sous adéfovir dipivoxil ont été significativement plus nombreux à atteindre le critère principal d'efficacité et à obtenir une réduction significative du taux sérique d'ADN du VHB (23 %) par rapport aux patients sous placebo (0 %). Cependant, le taux de séroconversion AgHBe à la semaine 48 a été similaire (11 %) dans le groupe sous placebo et dans le groupe sous adéfovir dipivoxil 10 mg chez les adolescents.

Globalement, le profil de tolérance de l'adéfovir dipivoxil chez l'enfant a été comparable à celui décrit chez l'adulte. Cependant, une proportion supérieure de sujets ayant présenté une baisse d'appétit et/ou une diminution de la prise alimentaire a été observée dans le groupe sous adéfovir comparé au groupe sous placebo. La modification moyenne par rapport aux valeurs initiales avant traitement des Z-scores pour le poids et l'IMC (Indice de Masse Corporelle) a eu tendance à diminuer, aux semaines 48 et 96, chez les patients traités par l'adéfovir dipivoxil. À la semaine 48, il a été proposé à tous les sujets sous placebo n'ayant pas montré de séroconversion AgHBe ou AgHBs, ainsi qu'à l'ensemble des sujets traités par l'adéfovir dipivoxil de recevoir l'adéfovir dipivoxil en ouvert à partir de la semaine 49 de l'étude jusqu'à la semaine 240. Un taux important (30 %) d'exacerbation d'hépatite a été rapporté après l'arrêt de l'adéfovir dipivoxil au cours de cette phase de l'étude conduite en ouvert pendant 3 ans. En outre, pour le petit nombre de patients encore traité avec le médicament à la semaine 240 (n = 12), le Z-score pour l'IMC était inférieur à celui généralement retrouvé chez les individus du même âge et du même sexe. Très peu de patients ont développé des mutations associées à l'adéfovir pendant la durée de l'étude (5 ans). Cependant, le nombre de patients recevant le médicament au-delà de la semaine 96 était limité. Du fait de leurs limites, les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure de façon définitive sur le rapport bénéfice/risque lié au traitement par l'adéfovir chez l'enfant atteint d'hépatite B chronique (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'adéfovir dipivoxil est une prodrogue dipivaloyloxyméthyl ester du principe actif adéfovir, un analogue nucléosidique acyclique qui est transporté de manière active dans les cellules où il est converti par les enzymes hôtes en adéfovir diphosphate.

Absorption

La biodisponibilité orale de l'adéfovir à partir de l'adéfovir dipivoxil 10 mg est de 59 %. Après administration orale d'une dose unique de 10 mg d'adéfovir dipivoxil à des patients atteints d'hépatite B chronique, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été atteinte après une durée médiane (extrêmes) de 1,75 h (0,58-4,0 h). Les valeurs médianes de la C_{max} et de l' $ASC_{0-\infty}$ ont été respectivement de 16,70 (9,66-30,56) ng/ml et de 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml. L'exposition systémique à l'adéfovir n'a pas été affectée lorsque la dose de 10 mg d'adéfovir dipivoxil a été prise avec un repas riche en graisses. Le t_{max} a été retardé de deux heures.

Distribution

Les études précliniques montrent qu'après administration orale d'adéfovir dipivoxil, l'adéfovir diffuse dans la plupart des tissus, les concentrations les plus élevées étant retrouvées dans le rein, le foie et les tissus intestinaux. La liaison *in vitro* de l'adéfovir aux protéines plasmatiques ou sériques humaines est $\leq 4\%$, dans l'intervalle des concentrations d'adéfovir compris entre 0,1 et 25 $\mu\text{g/ml}$. Le volume de distribution à l'état d'équilibre après administration intraveineuse de 1,0 ou 3,0 mg/kg/jour est respectivement de 392 ± 75 et 352 ± 9 ml/kg.

Biotransformation

Après administration orale, l'adéfovir dipivoxil est rapidement transformé en adéfovir. A des concentrations sensiblement plus élevées ($> 4\,000$ fois) que celles observées *in vivo*, l'adéfovir n'a inhibé aucune des isoenzymes suivantes du cytochrome P450 humain, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Sur la base des résultats de ces expériences *in vitro* et de la voie d'élimination connue de l'adéfovir, le potentiel d'interactions médiées par le cytochrome P450 entre l'adéfovir et d'autres médicaments est faible.

Élimination

L'adéfovir est éliminé par voie rénale, par un mécanisme associant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active. La clairance rénale médiane (min.-max.) de l'adéfovir chez les sujets ayant une fonction rénale normale ($\text{Cl}_{\text{cr}} > 80$ ml/min) est de 211 ml/min (172-316 ml/min), soit environ deux fois la clairance de la créatinine calculée selon la méthode de Cockcroft-Gault. Après administration répétée de 10 mg d'adéfovir dipivoxil, 45 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines des 24 heures sous forme d'adéfovir. Les concentrations plasmatiques d'adéfovir ont ensuite diminué de manière bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale médiane de 7,22 h (4,72-10,70 h).

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'adéfovir est proportionnelle à la dose lorsque l'adéfovir est administré sous forme d'adéfovir dipivoxil sur un intervalle de doses compris entre 10 et 60 mg. L'administration répétée d'adéfovir dipivoxil 10 mg par jour n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique de l'adéfovir.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Sexe, âge et origine ethnique

La pharmacocinétique de l'adéfovir s'est révélée comparable chez l'homme et chez la femme. Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite chez le sujet âgé. Les études pharmacocinétiques ont principalement été réalisées chez des patients caucasiens. Les données disponibles ne semblent pas indiquer d'influence de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'adéfovir.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques moyens ($\pm$ ET) de l'adéfovir après l'administration d'une dose unique de 10 mg d'adéfovir dipivoxil à des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Groupe de fonction rénale	Fonction rénale normale	Insuffisance rénale légère	Insuffisance rénale modérée	Insuffisance rénale sévère
Clairance initiale de la créatinine (ml/min)	> 80 (n = 7)	50-80 (n = 8)	30-49 (n = 7)	10-29 (n = 10)
C_{max} (ng/ml)	$17,8 \pm 3,2$	$22,4 \pm 4,0$	$28,5 \pm 8,6$	$51,6 \pm 10,3$
$\text{ASC}_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	$201 \pm 40,8$	$266 \pm 55,7$	455 ± 176	$1\,240 \pm 629$
CL/F (ml/min)	$469 \pm 99,0$	$356 \pm 85,6$	237 ± 118	$91,7 \pm 51,3$
$\text{CL}_{\text{rénale}}$ (ml/min)	$231 \pm 48,9$	$148 \pm 39,3$	$83,9 \pm 27,5$	$37,0 \pm 18,4$

Une période d'hémodialyse de quatre heures a permis d'éliminer environ 35 % de la dose d'adéfovir. L'effet de la dialyse péritonéale sur l'élimination de l'adéfovir n'a pas été évalué.

Une modification de l'intervalle entre les administrations d'adéfovir dipivoxil 10 mg est recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min. L'adéfovir dipivoxil n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min et chez les patients sous dialyse (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Les propriétés pharmacocinétiques se sont révélées comparables chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère et chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'adéfovir dipivoxil a été étudiée dans une étude évaluant l'efficacité et la sécurité d'une dose quotidienne de 0,25 mg/kg à 10 mg d'adéfovir dipivoxil chez l'enfant (âgé de 2 à < 18 ans). L'analyse pharmacocinétique a révélé une exposition systémique à l'adéfovir comparable dans les trois groupes d'âge, de 2 à 6 ans (0,3 mg/kg), de 7 à 11 ans (0,25 mg/kg) et de 12 à 17 ans (10 mg). Pour tous les groupes d'âge l'exposition systémique à l'adéfovir était dans la fourchette cible (pour les résultats d'efficacité, voir rubrique 5.1) basée sur les concentrations plasmatiques d'adéfovir observées chez des patients adultes atteints d'hépatite B chronique ayant des profils de tolérance et d'efficacité établis.

5.3 Données de sécurité précliniques

Le principal effet toxique dose-limitant associé à l'administration d'adéfovir dipivoxil chez l'animal (souris, rat et singe) a été une néphropathie tubulaire rénale, caractérisée par des modifications histologiques et/ou des augmentations des taux d'urée et de créatininémie. Une néphrotoxicité a été observée chez l'animal à des niveaux d'exposition systémique au moins 3 à 10 fois supérieurs à ceux correspondant à l'exposition humaine après l'administration de la dose thérapeutique recommandée de 10 mg/jour.

Aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles et sur la capacité de reproduction chez le rat n'a été observé. Aucun effet embryotoxique ou tératogène chez le rat ou le lapin en cas d'administration d'adéfovir dipivoxil par voie orale n'a été mis en évidence.

Lorsque l'adéfovir a été administré par voie intraveineuse à des rates gravides à des doses associées à une maternotoxicité importante (exposition systémique 38 fois supérieure à l'exposition humaine après administration de la dose thérapeutique), une embryotoxicité et une incidence accrue de malformations fœtales (anasarque, diminution de la taille des yeux, hernie ombilicale et vrillage de la queue) ont été observées. Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé en cas d'exposition systémique environ 12 fois supérieure à l'exposition humaine après administration de la dose thérapeutique.

L'adéfovir dipivoxil s'est révélé mutagène dans l'essai *in vitro* sur des cellules de lymphome de souris (avec ou sans activation métabolique), mais il n'a pas été clastogène dans l'essai *in vivo* du micronoyau chez la souris.

L'adéfovir n'a pas été mutagène dans les essais de mutagénicité microbienne utilisant *Salmonella typhimurium* (test d'Ames) et *Escherichia coli* en présence et en l'absence d'activation métabolique. L'adéfovir a induit des aberrations chromosomiques lors de l'essai *in vitro* sur lymphocytes du sang périphérique humain sans activation métabolique.

Dans les études du potentiel carcinogène à long terme de l'adéfovir dipivoxil conduites chez le rat et la souris, aucune augmentation liée au traitement de l'incidence de tumeurs n'a été retrouvée (expositions systémiques respectives environ 10 et 4 fois supérieures à l'exposition humaine après administration de la dose thérapeutique de 10 mg/jour).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon prégélatinisé
Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Talc
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Hepsera est fourni en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant. Chaque flacon contient 30 comprimés, un déshydratant de gel de silice et un matériau d'emballage en fibres.

Les boîtes suivantes sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés et boîtes contenant 90 (3 flacons de 30) comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 06 mars 2003
Date de dernier renouvellement : 06 mars 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en oeuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à assurer l'évaluation continue de la résistance croisée à l'adéfovir et aux analogues nucléos(t)idiques établis et nouveaux, et à fournir des compte-rendus de ces évaluations lorsque de nouvelles données seront disponibles. Le rôle de l'adéfovir et du traitement d'appoint par lamivudine+adéfovir dans la stratégie thérapeutique contre le VHB devra être régulièrement discuté à la lumière des données mises au jour.	Lorsque les données seront disponibles

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETAGE DE LA BOÎTE ET DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hepsera 10 mg comprimés
adéfovir dipivoxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'adéfovir dipivoxil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté. Consulter la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés
90 (3 flacons de 30) comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/251/001 30 comprimés
EU/1/03/251/002 90 (3 flacons de 30) comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Hepsera
[uniquement sur l'emballage extérieur]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Hepsera 10 mg comprimés adéfovir dipivoxil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'Hepsera et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Hepsera
3. Comment prendre Hepsera
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Hepsera
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Hepsera et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Hepsera

Hepsera contient la substance active adéfovir dipivoxil et appartient à un groupe de médicaments appelés médicaments antiviraux.

Dans quels cas est-il utilisé

Hepsera est utilisé pour traiter l'hépatite B chronique, une infection par le virus de l'hépatite B (VHB), chez l'adulte.

L'infection par le virus de l'hépatite B aboutit à une détérioration du foie. Hepsera diminue la quantité de virus dans votre corps et permet de réduire cette détérioration du foie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Hepsera

Ne prenez jamais Hepsera

- **Si vous êtes allergique** à l'adéfovir, à l'adéfovir dipivoxil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **Prévenez tout de suite votre médecin** si vous pensez être allergique à l'adéfovir, à l'adéfovir dipivoxil ou à l'un des autres composants contenus dans Hepsera.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Hepsera.

- **Prévenez votre médecin si vous avez déjà eu une maladie des reins** ou si des examens ont montré que vous avez des problèmes rénaux. Hepsera peut avoir un effet sur le fonctionnement de vos reins. Ce risque est plus important en cas d'utilisation d'Hepsera sur le long terme. Votre médecin devra, avant et pendant votre traitement, vous faire faire des examens pour s'assurer que vos reins et votre foie fonctionnent correctement. En fonction des résultats de ces examens, il pourra modifier la fréquence à laquelle vous prenez Hepsera.

- Si vous avez plus de 65 ans, votre médecin pourra surveiller plus étroitement votre état de santé.
- **N'arrêtez pas de prendre Hepsera** sans consulter votre médecin.
- **Après avoir arrêté le traitement par Hepsera, prévenez immédiatement votre médecin** si vous remarquez tout symptôme nouveau, inhabituel ou signe d'aggravation après l'arrêt du traitement. Certains patients ont eu des symptômes ou des résultats d'analyses sanguines indiquant que leur hépatite s'était aggravée après arrêt de leur traitement par Hepsera. C'est pourquoi il est conseillé à votre médecin de continuer à surveiller votre état de santé après l'arrêt du traitement par Hepsera. Vous pouvez avoir besoin de faire des analyses sanguines plusieurs mois après avoir arrêté le traitement.
- **Après avoir commencé le traitement par Hepsera :**
 - **soyez attentif à la survenue de signes possibles d'acidose lactique.** Voir rubrique 4, Effets indésirables éventuels.
 - **votre médecin doit vous prescrire des analyses sanguines tous les trois mois** pour vérifier que votre médicament permet bien de garder votre infection par l'hépatite B chronique sous contrôle.
- **Faites attention à ne pas infecter d'autres personnes.** Hepsera ne réduit pas le risque de transmission sexuelle ou sanguine du virus du VHB. Il est donc important que vous continuiez à prendre les précautions nécessaires pour ne pas transmettre le VHB à d'autres personnes. Un vaccin est disponible pour protéger les personnes à risque de l'infection par le VHB.
- Si vous êtes séropositif au VIH, ce médicament ne contrôlera pas votre infection par le VIH.

Enfants et adolescents

- **Ne pas donner Hepsera aux enfants ni** aux adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Hepsera

- Ne prenez jamais Hepsera si vous prenez d'autres médicaments contenant du ténofovir.
- **Informez votre médecin ou pharmacien** si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament ou un produit à base de plantes obtenu sans ordonnance.
- **Il est particulièrement important de prévenir votre médecin** si vous prenez ou avez pris récemment l'un des médicaments suivants, qui risquent d'endommager vos reins ou bien d'interagir avec Hepsera :
 - la vancomycine et les aminosides, utilisés pour les infections bactériennes
 - l'amphotéricine B, utilisée pour les infections fongiques (mycoses)
 - le foscarnet, le cidofovir ou le fumarate de ténofovir disoproxil, utilisés pour les infections virales
 - la pentamidine, utilisée pour d'autres types d'infection.

Hepsera avec des aliments,boissons et de l'alcool

Hepsera peut se prendre au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 3).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- **Prévenez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte** ou si vous avez un désir de grossesse. Les risques d'utilisation d'Hepsera pendant la grossesse ne sont pas connus.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, et que vous prenez Hepsera, **vous devez utiliser une méthode de contraception efficace** afin d'éviter une grossesse.
- **N'allaitez pas pendant le traitement par Hepsera.** On ne sait pas si le principe actif contenu dans ce médicament passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Hepsera ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines.

Hepsera contient du lactose

Si vous êtes intolérant au lactose ou si l'on vous a dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres, parlez-en à votre médecin avant de prendre Hepsera.

Hepsera contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Hepsera

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Ceci permet de s'assurer que votre médicament sera pleinement efficace et de réduire l'apparition d'une résistance au traitement. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- La dose recommandée est d'un comprimé à 10 mg une fois par jour, à prendre oralement au cours ou en dehors des repas.
- Une dose différente pourra vous être prescrite si vous avez des **problèmes de reins**.

Si vous avez pris plus d'Hepsera que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés d'Hepsera, consultez immédiatement votre médecin ou l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Hepsera

Il est important de ne pas oublier de dose.

- **Si vous avez oublié de prendre une dose** d'Hepsera, prenez-la dès que possible, puis prenez la dose suivante à l'heure normale.
- **S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante**, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure normale. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre (deux doses rapprochées).
- **Si vous vomissez moins d'une heure après avoir pris Hepsera**, prenez un autre comprimé. Si vous vomissez plus d'une heure après avoir pris Hepsera, vous n'avez pas besoin de prendre un autre comprimé.

Si vous arrêtez de prendre Hepsera

- **Prévenez immédiatement votre médecin** si vous remarquez tout symptôme nouveau, inhabituel ou signe d'aggravation après l'arrêt du traitement. Voir la rubrique 2 pour plus d'informations.
- **N'arrêtez pas de prendre Hepsera** sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très rares

(Peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- **L'acidose lactique est un effet indésirable sérieux mais très rare associé à la prise d'Hepsera.** Il peut provoquer un excès d'acide lactique dans votre sang et une augmentation de la taille du foie. L'acidose lactique survient plus souvent chez les femmes, surtout si elles sont en surcharge pondérale importante. Les personnes qui souffrent d'une maladie du foie peuvent également présenter un risque d'acidose lactique.

Les symptômes de l'acidose lactique sont notamment les suivants :

- Nausées et vomissements
- Maux d'estomac

→ **Contactez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un de ces symptômes. Ils sont identiques à certains effets indésirables fréquents d'Hepsera. Si vous ressentez l'un de ces effets, il est probable que cela ne soit pas grave, mais il est nécessaire de vérifier. Votre médecin vous surveillera régulièrement au cours de votre traitement par Hepsera.

Effets indésirables peu fréquents

(Peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Lésions au niveau des cellules tubulaires rénales

Effets indésirables fréquents

(Peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Maux de tête
- Nausées
- Diarrhée
- Troubles digestifs se traduisant notamment par des flatulences ou une gêne gastrointestinale après les repas
- Maux d'estomac

- Problèmes rénaux révélés par des examens sanguins

→ Si vous êtes préoccupé par l'un de ces signes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Effets indésirables très fréquents

(Peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- Faiblesse

→ Si vous êtes préoccupé par ce signe, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Effets indésirables avant ou après une transplantation du foie

Certains patients ont présenté :

- des éruptions cutanées et des démangeaisons - fréquent
- des nausées ou des vomissements - fréquent
- une insuffisance rénale - fréquent
- des troubles rénaux - très fréquent

→ Si vous êtes préoccupé par l'un de ces signes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

- En outre, des tests peuvent montrer une diminution du taux sanguin de phosphate (fréquent) ou une augmentation du taux sanguin de créatinine (très fréquent).

Autres effets indésirables possibles

La fréquence des effets indésirables suivants n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- une insuffisance rénale
- des problèmes rénaux pouvant entraîner une fragilisation osseuse (provoquant des douleurs osseuses et pouvant aboutir à des fractures) et des douleurs ou une faiblesse musculaires
- une inflammation du pancréas (pancréatite)

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hepsera

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hepsera

- La substance active d'Hepsera est l'adéfovir dipivoxil. Chaque comprimé contient 10 mg d'adéfovir dipivoxil.
- Les autres composants sont : amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, talc et stéarate de magnésium.

Comment se présente Hepsera et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Hepsera 10 mg sont des comprimés ronds, blancs à blanc cassé. Ils portent les inscriptions « GILEAD » et « 10 » sur une face et un foie stylisé sur l'autre face. Les comprimés d'Hepsera 10 mg sont présentés en flacons de 30 comprimés, avec un déshydratant de gel de silice. Le déshydratant de gel de silice se trouve soit dans un sachet séparé soit dans une petite boîte et ne doit pas être avalé.

Les boîtes suivantes sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés et boîtes contenant 90 (3 flacons de 30) comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

Fabricant

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.

Tel: + 420 (0) 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH

Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.

Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Irlande

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malte

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.

Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH

Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Ce médicament n'est plus autorisé