

Monographie de produit

Pr HEPSERA[®]
comprimés d'adéfovir dipivoxil
(10 mg)

Agent antiviral

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Date de révision :
25 mai 2009

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga ON L5N 2W3

www.gilead.ca

N° de contrôle : 128292

Table des matières

	Page
PARTIE I RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
Renseignements sommaires sur le produit	3
Indications et utilisation clinique.....	3
Contre-indications	3
Mises en garde et précautions	4
Effets indésirables	7
Interactions médicamenteuses	12
Posologie et administration	13
Surdosage	14
Mode d'action et pharmacologie clinique	15
Conservation et stabilité	17
Consignes particulières de manipulation	17
Formes posologiques, composition et conditionnement	17
 PARTIE II RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	
Essais cliniques	18
Pharmacologie détaillée	25
Microbiologie	25
Renseignements pharmaceutiques	27
Toxicologie	27
Références	29
 PARTIE III RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	 30

Monographie d'HEPSERA®
(comprimés d'adéfovir dipivoxil de 10 mg)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / dosage	Composants non médicamenteux d'importance clinique
Voie orale	Comprimé de 10 mg	amidon prégélatinisé (sans gluten), lactose monohydraté

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

HEPSERA® (adéfovir dipivoxil) est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant une hépatopathie compensée et décompensée, avec manifestations d'une répllication virale active et d'une maladie histologiquement active ou d'une élévation des taux sériques d'aminotransférase (ALAT ou ASAT).

Cette indication repose sur des données obtenues dans le cadre de :

- deux études randomisées à double insu, contrôlées contre placebo, effectuées chez des patients adultes infectés par le virus AgHBe+ ou AgHBe- de l'hépatite B chronique et présentant une fonction hépatique compensée, ayant permis d'évaluer la réponse histologique ;
- une étude sans placebo menée chez des patients en pré- et post-transplantation hépatique, présentant une fonction hépatique compensée ou décompensée, et une étude comparative avec traitement de référence chez des patients atteints d'hépatite B résistante à la lamivudine et présentant une fonction hépatique compensée, ayant permis d'évaluer la réponse virologique. La signification clinique d'une réduction des taux sériques d'ADN du VHB au regard de l'amélioration histologique n'a pas pu être évaluée.

CONTRE-INDICATIONS

HEPSERA est contre-indiqué chez les patients ayant déjà manifesté une hypersensibilité à l'un des composants de ce produit. **Pour obtenir la liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.**

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- **Des aggravations aiguës de l'hépatite ont été enregistrées après interruption du traitement contre l'hépatite B, y compris HEPSERA (adéfovir dipivoxil). Il faut donc surveiller de très près la fonction hépatique des patients après un arrêt du traitement contre l'hépatite B. Le cas échéant, la reprise du traitement contre l'hépatite B peut être justifiée (cf. MISES EN GARDE).**
- **L'administration chronique d'HEPSERA peut entraîner une néphrotoxicité. Il est important de surveiller l'activité fonctionnelle rénale avant et pendant le traitement par HEPSERA (cf. MISES EN GARDE). Les patients à risque de dysfonction rénale ou présentant une dysfonction rénale sous-jacente et les patients prenant des agents néphrotoxiques sont particulièrement à risque et doivent être étroitement surveillés. Les patients présentant une insuffisance rénale avant ou pendant le traitement peuvent nécessiter une adaptation de la posologie (cf. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**
- **L'apparition d'une résistance du VIH est possible chez les patients atteints d'hépatite B chronique, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [non diagnostiqué et non traité], recevant un traitement contre l'hépatite B, tel qu'un traitement par HEPSERA, susceptible d'être actif contre le VIH (cf. MISES EN GARDE).**
- **Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, parfois fatals, ont été rapportés en cas de traitement par des analogues nucléosidiques administrés seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux (cf. MISES EN GARDE).**

Généralités

HEPSERA ne doit pas être administré en association avec VIREAD^{MD} (fumarate de ténofovir disoproxil) ou avec des produits contenant du fumarate de ténofovir disoproxil, notamment TRUVADA^{MD} (comprimé combiné d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) et ATRIPLA^{MD} (comprimé combiné d'émfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil).

Les patients doivent être informés que le traitement de l'hépatite B chronique par HEPSERA ne réduit pas le risque de transmission sexuelle ou sanguine du virus de l'hépatite B à d'autres personnes et qu'ils doivent par conséquent continuer de prendre les précautions nécessaires.

Aggravation de l'hépatite après interruption du traitement

Des aggravations aiguës de l'hépatite ont été enregistrées après interruption du traitement contre l'hépatite B, y compris HEPSERA. Après l'arrêt du traitement par HEPSERA, il est important de surveiller la fonction hépatique des patients à intervalles réguliers. Le cas échéant, la reprise du traitement contre l'hépatite B peut être justifiée.

Dans des essais cliniques menés sur HEPSERA, des aggravations de l'hépatite (élévations des taux d'ALAT de 10 fois la limite supérieure normale ou plus) se sont produites chez jusqu'à 25 % des patients après interruption du traitement par HEPSERA. La plupart de ces cas sont survenus au cours des 12 semaines suivant l'arrêt du traitement. Ces aggravations se sont généralement produites en l'absence de séroconversion AgHBe et se sont traduites par une élévation des taux sériques d'ALAT ainsi qu'une nouvelle apparition de la répllication virale. Dans les études sur l'AgHBe+ et l'AgHBeAg- menées chez des patients présentant une fonction hépatique compensée, ces aggravations ne se sont généralement pas accompagnées d'une décompensation hépatique. Toutefois, les patients affectés d'une maladie hépatique grave ou d'une cirrhose pourraient présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique. Bien que la majorité des cas semblent avoir été spontanément résolutifs ou avoir cédé lors de la reprise du traitement, des aggravations sévères de l'hépatite, dont certaines ont entraîné le décès, ont été rapportées. Les patients doivent donc être étroitement surveillés après l'arrêt du traitement.

Néphrotoxicité

L'administration chronique d'HEPSERA (10 mg une fois par jour) peut entraîner une néphrotoxicité.

Une néphrotoxicité caractérisée par l'apparition retardée d'augmentations progressives de la créatininémie et de diminutions du taux sérique de phosphore s'est révélée dans le passé être la manifestation toxique limitant le traitement par adéfovir dipivoxil à des doses sensiblement plus élevées chez les patients infectés par le VIH (60 mg et 120 mg par jour) et chez les patients atteints d'hépatite B chronique (30 mg par jour). Les patients à risque de dysfonction rénale ou présentant une dysfonction rénale sous-jacente et les patients recevant un traitement concomitant d'agents néphrotoxiques comme la cyclosporine, le tacrolimus, les aminosides, la vancomycine et des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens s'exposent au risque de néphrotoxicité (**cf. EFFETS INDÉSIRABLES**). Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine pour tous les patients avant d'entamer un traitement par HEPSERA.

Il est important de surveiller l'activité fonctionnelle rénale chez tous les patients avant et pendant le traitement par HEPSERA, en particulier chez les sujets présentant une insuffisance rénale préexistante ou d'autres risques d'insuffisance rénale. Les données sur la sécurité et l'efficacité sont limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale. HEPSERA n'est pas recommandé pour ces patients, sauf si le bénéfice potentiel dépasse le risque potentiel. Les patients présentant une insuffisance rénale avant ou pendant le traitement peuvent nécessiter une adaptation de la posologie (**cf. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les risques et les bénéfices du traitement par HEPSERA doivent être évalués avec soin avant toute interruption de ce traitement chez un patient atteint de néphrotoxicité apparaissant durant le traitement.

Résistance du VIH

Avant d'administrer un traitement par HEPSERA, un test de détection des anticorps

anti-VIH devrait être offert à tous les patients. Un traitement contre l'hépatite B, comme le traitement par HEPSERA, manifestant une activité contre le VIH chez un patient atteint d'hépatite B chronique infecté par un VIH non diagnostiqué ou non traité, peut entraîner l'apparition d'une résistance du VIH. HEPSERA ne s'est pas avéré supprimer l'ARN du VIH chez les patients ; toutefois les données disponibles sur l'utilisation de l'HEPSERA pour traiter les patients atteints d'hépatite B chronique co-infectés par le VIH sont limitées.

Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, parfois fatals, ont été rapportés en cas de traitement par des analogues nucléosidiques seuls ou en association avec des antirétroviraux.

La majorité des cas sont survenus chez des femmes. L'obésité et une exposition prolongée à des nucléosides peuvent représenter des facteurs de risque. Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas de prescription d'analogues nucléosidiques à des patients avec des facteurs de risque connus pour les maladies hépatiques. Certains cas ont toutefois été rapportés chez des patients ne présentant aucun facteur de risque connu. Le traitement par HEPSERA doit être suspendu chez tout patient dont les résultats cliniques ou de laboratoire suggèrent la présence d'une acidose lactique ou d'une forte hépatotoxicité (pouvant inclure l'hépatomégalie et la stéatose même en l'absence d'élévations sensibles des transaminases).

Durée du traitement

La durée optimale du traitement par HEPSERA n'a pas été établie. La relation entre le traitement par HEPSERA et l'évolution à long terme, par exemple le développement d'un carcinome hépatocellulaire ou d'une cirrhose décompensée, n'est pas connue.

Résistance du VHB

L'utilisation à long terme d'adéfovir dipivoxil peut entraîner une résistance du VHB. La résistance à l'adéfovir dipivoxil peut occasionner une remontée de la charge virale, qui peut provoquer l'aggravation de l'hépatite B et, notamment dans le cas d'une diminution de la fonction hépatique, une décompensation hépatique et possiblement la mort. Afin de réduire le risque de résistance, le taux sérique de VHB doit être surveillé pendant le traitement à l'adéfovir dipivoxil et une modification du traitement doit être envisagée si le taux sérique de l'ADN du VHB demeure supérieur à 1 000 copies/mL après 48 semaines de traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude comparative adéquate n'a été conduite chez des femmes enceintes. HEPSERA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels dépassent les risques potentiels pour le fœtus (cf. **TOXICOLOGIE, Grossesse**). Chez les patientes qui suivent un traitement par HEPSERA et débutent par la suite une grossesse, la possibilité de la réapparition de l'hépatite après l'arrêt du traitement par HEPSERA doit être envisagée.

Registre des grossesses

Un registre des grossesses a été établi afin de surveiller l'évolution fœtale chez les femmes enceintes exposées à l'HEPSERA. Nous encourageons les fournisseurs de soins de santé à enregistrer les patientes en appelant le (800) 258-4263.

Travail et accouchement

Aucune étude n'a été conduite chez des femmes enceintes et aucune donnée ne permet de déterminer l'effet d'HEPSERA sur la transmission mère-enfant du VHB. Il conviendra donc de mettre en œuvre les procédures adéquates d'immunisation des nourrissons afin de prévenir l'acquisition néonatale du VHB.

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si l'adéfovir est excrété dans le lait maternel. Il conviendra d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leur enfant pendant le traitement par HEPSEARA.

Pédiatrie

La sécurité et l'efficacité du traitement par HEPSEARA n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Gériatrie

Les études cliniques sur HEPSEARA n'ont pas été conduites chez un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement a été différente de celles de sujets plus jeunes. En général, il conviendra d'être prudent lors de la prescription d'HEPSERA à des sujets âgés, compte tenu de la fréquence accrue de l'altération de l'activité fonctionnelle rénale ou cardiaque chez ces patients en raison de l'augmentation des pathologies concomitantes ou de l'usage concomitant d'autres médicaments.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Expérience chez les patients atteints d'hépatite compensée

L'évaluation des effets indésirables est basée sur deux études contrôlées contre placebo (437 et 438) dans lesquelles 522 patients atteints d'hépatite B chronique compensée ont reçu un traitement à double insu par HEPSEARA (N = 294) ou un placebo (N = 228) pendant 48 semaines. Les effets indésirables imputables au traitement par HEPSEARA les plus fréquents ont été une asthénie, des céphalées et des douleurs abdominales.

Outre les effets indésirables spécifiques décrits dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, tous les effets indésirables cliniques imputables au traitement s'étant manifestés chez 3 % ou plus des patients traités par HEPSEARA par rapport au placebo sont répertoriés dans le tableau 1. Les patients traités par HEPSEARA durant les 240 semaines dans l'étude 438 ont signalé des effets indésirables semblables en nature et en gravité aux effets déclarés durant les 48 premières semaines.

Tableau 1 Effets indésirables imputables au traitement (classes 1–4)

rapportés chez ≥ 3 % des patients traités dans les études regroupées 437–438 (0–48 semaines)

	HEPSERA N = 294	Placebo N = 228
Corps entier		
Asthénie	13 %	14 %
Céphalées	9 %	10 %
Douleurs abdominales	9 %	11 %
Appareil digestif		
Nausées	5 %	8 %
Flatulences	4 %	4 %
Diarrhées	3 %	4 %
Dyspepsie	3 %	2 %

En outre, les effets indésirables suivants ont été observés chez moins de 3 % des patients traités par HEPSERA :

CORPS ENTIER : douleurs dorsales, douleurs thoraciques

APPAREIL DIGESTIF : anorexie

HÉMATOLOGIQUE ET LYMPHATIQUE : anémie, thrombocytopenie

MÉTABOLIQUE ET NUTRITIONNEL : perte de poids

RESPIRATOIRE : pharyngite

PEAU ET PHANÈRES : éruption cutanée

Anomalies biologiques

Les anomalies biologiques observées au cours de ces études se sont manifestées avec une fréquence comparable chez les groupes sous HEPSERA et sous placebo, à l'exception d'élévations des transaminases hépatiques qui ont été plus fréquentes dans le groupe traité par placebo. L'élévation des transaminases hépatiques s'est révélée être l'anomalie biologique la plus courante après l'arrêt d'un traitement par HEPSERA (**CF. MISES EN GARDE**). De plus, une augmentation de la créatinine a été établie comme étant une réaction indésirable avec un traitement ouvert prolongé.

Un résumé des anomalies biologiques de classes 3 et 4 est donné dans le tableau 2.

Tableau 2 Anomalies biologiques de classes 3–4 rapportées chez ≥ 1 % des patients traités par HEPSERA dans les études regroupées 437–438 (0–48 semaines)

	HEPSERA N = 294	Placebo N = 228
ALAT (> 5 x LNS)	20 %	41 %
Hématurie ($\geq 3+$)	11 %	10 %

ASAT (> 5 x LNS)	8 %	23 %
CK (> 4 x LNS)	7 %	7 %
Amylase (> 2 x LNS)	4 %	4 %
Glycosurie (≥ 3+)	1 %	3 %

Aucun patient n'a manifesté une augmentation de la créatininémie $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) par rapport au taux initial à la semaine 48. À la semaine 96, 10 % et 2 % des patients traités par HEPSERA, selon une estimation de Kaplan-Meier, ont connu respectivement une augmentation de la créatininémie $\geq 27 (\geq 0,3 \text{ mg/dl})\mu\text{mol/l}$ et $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ par rapport à la valeur initiale (aucun résultat contrôlé contre placebo n'était disponible pour permettre une comparaison au-delà de 48 semaines). Parmi les 29 des 492 patients ayant connu des élévations de la créatininémie $\geq 27 \mu\text{mol/l}$ par rapport à la valeur initiale, ces élévations ont été résolues pour 20 d'entre eux par la poursuite du traitement ($\leq 18 \mu\text{mol/l}$ ou $\leq 0,2 \text{ mg/dl}$), elles sont restées les mêmes pour 8 des 29 patients et ont été résolues pour 1 des 29 patients après interruption du traitement. Les patients ayant pris un placebo durant les 48 premières semaines de l'étude et HEPSERA durant les 48 semaines suivantes et les patients qui ont pris HEPSERA durant ces deux périodes de 48 semaines de l'étude 438 sont restés sous HEPSERA pour une durée médiane de 226 semaines ($n = 125$): 4 des 125 patients (soit 3 %) avaient connu des élévations de la créatininémie $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ par rapport à la valeur initiale, ces élévations ont été résolues pour l'un d'entre eux qui a mis définitivement fin au traitement, elles sont restées les mêmes pour trois des patients ayant poursuivi le traitement. Dans l'étude 437, 65 patients ont continué à prendre HEPSERA pour une durée médiane de 234 semaines. Six patients ont présenté une augmentation confirmée $\geq 44 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dL}$) par rapport à la valeur initiale, et 2 patients ont quitté l'étude en raison d'une créatininémie élevée (**cf. Anomalies biologiques – Patients à risques particuliers**).

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

Des patients atteints d'hépatite B chronique, avec un virus d'hépatite B résistant à la lamivudine, en pré- (N = 226) et post-transplantation hépatique (N = 241), ont reçu un traitement par HEPSERA d'une durée allant jusqu'à 203 semaines, dans le cadre d'une étude en ouvert, la durée médiane de traitement étant respectivement de 51 et de 99 semaines.

Les effets indésirables les plus fréquents, d'une fréquence de 2 % ou plus, attribuables au traitement par HEPSERA, rapportés chez des patients en pré- et post-transplantation hépatique traités par HEPSERA sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Effets indésirables imputables au traitement rapportés chez ≥ 2 % des patients en pré- et post-transplantation hépatique

	Pré-transplantation hépatique N = 226	Post-transplantation hépatique N = 241
Corps entier		
Asthénie	4%	6%
Douleurs abdominales	2%	5%
Céphalées	<1%	4 %
Appareil digestif		
Nausées	1%	5%
Vomissements	1 %	3 %
Diarrhées	2%	4%
Jaunisse	<1%	2%
Métabolique et nutritionnel		
Élévation des taux d'ALAT	1 %	4 %
Élévation des taux d'ASAT	1 %	3 %
Troubles de la fonction hépatique	1 %	2 %
Hyperkalémie	0 %	2 %
Hypophosphatémie	2 %	2 %
Anormalité des tests de la fonction hépatique	1 %	2 %
Musculosquelettique		
Myalgie	0%	3%
Peau et phanères		
Prurit	1 %	5 %
Éruption cutanée	1 %	2 %
Appareil génito-urinaire		
Troubles de la fonction rénale	1%	3%
Élévation de la créatinine	2 %	12%
Insuffisance rénale	1%	2 %

Chez moins de 2 % des patients, on a enregistré de la fièvre, des flatulences, une insuffisance hépatique, une augmentation de la toux, des pharyngites et des sinusites.

Anomalies biologiques – Patients à risques particuliers

Des patients atteints d'hépatite B chronique, avec un virus d'hépatite B résistant à la lamivudine, en pré- (N = 226) et post-transplantation hépatique (N = 241), ont reçu un traitement avec HEPSERA d'une durée allant jusqu'à 203 semaines, dans le cadre d'une étude en ouvert, la durée médiane de traitement étant respectivement de 51 et de 99 semaines. Des changements sont survenus dans la fonction rénale des patients présentant des facteurs de risques d'insuffisance rénale, en pré- et post-transplantation hépatique, incluant un traitement concomitant à la cyclosporine et au tacrolimus, une insuffisance rénale à une valeur initiale, une hypertension, un diabète et la transplantation en cours d'étude. Selon une estimation de Kaplan-Meier, des élévations de la créatininémie $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) par rapport au taux initial ont été observées respectivement aux semaines 48, 96, et 144 chez 18 %, 35 % et 35 % des patients en pré-transplantation. Selon une estimation de Kaplan-Meier, des élévations de la créatininémie $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,5 \text{ mg/dl}$) par rapport au taux initial ont été observées respectivement aux semaines 48, 96, et 144 chez 12 %, 28 % et 30 % des patients en post-transplantation. Des élévations de la créatininémie $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ par rapport au taux initial ont été résolues (augmentation $\leq 27 \mu\text{mol/l}$ ou $\leq 0,3 \text{ mg/dl}$ à partir du taux initial) chez 8 de ces 39 patients (21 %) dans la cohorte pré-transplantation hépatique et chez 14 sur 43 patients (33 %) dans la cohorte post-transplantation lors de la dernière visite de l'étude. Parmi les patients dont le taux sérique du phosphore a été observé, les valeurs dépassaient $0,65 \text{ mmol/l}$ chez 3 des 186 des patients en pré-transplantation hépatique (1,6 %) et chez 6 des 208 (2,9 %) patients en post-transplantation, lors de la dernière visite d'étude. 4 % des patients (soit 19 sur 467) en pré- et post-transplantation hépatique ont interrompu leur traitement par HEPSERA en raison de réactions rénales inattendues.

En raison des nombreux facteurs de risque concomitants de dysfonction rénale présents chez ces patients, il est difficile d'évaluer l'implication de l'HEPSERA dans ces modifications de la créatininémie et du taux sérique de phosphore.

Pharmacovigilance

En plus des effets indésirables signalés lors des essais cliniques, les effets indésirables possibles décrits ci-dessous ont également été signalés lors de l'utilisation post-autorisation de l'adéfovir dipivoxil. Étant donné que ces effets ont été signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, leur fréquence ne peut être estimée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypophosphatémie

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : myopathie, ostéomalacie (les deux effets cités sont associés à une tubulopathie rénale proximale).

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale, syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'adéfovir étant éliminé par voie rénale, l'administration concomitante d'HEPSERA

(adéfovir dipivoxil) et d'autres médicaments qui entraînent une insuffisance rénale ou sont éliminés par sécrétion tubulaire est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations sériques de l'adéfovir et/ou des médicaments co-administrés éliminés par voie rénale.

À des concentrations sensiblement plus élevées (> 4 000 fois) que celles observées *in vivo*, l'adéfovir n'a inhibé aucune des isoenzymes suivantes du cytochrome CYP450 humain, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Le potentiel de l'adéfovir à induire des enzymes du cytochrome CYP450 est inconnu. Compte tenu des résultats des études *in vitro* et de la voie d'élimination connue de l'adéfovir, le potentiel d'interactions médiées par le cytochrome CYP450 entre l'adéfovir et d'autres médicaments est faible.

HEPSERA a été évalué chez des sujets sains en association avec la lamivudine, l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, l'acétaminophène et l'ibuprofène, et chez des patients greffés du foie en association avec le tacrolimus.

Les pharmacocinétiques de la lamivudine, l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, l'acétaminophène, le tacrolimus et l'ibuprofène n'ont pas été modifiées lors de l'administration concomitante de ces médicaments et de l'HEPSERA.

La pharmacocinétique de l'adéfovir n'a pas été modifiée lors de l'administration concomitante d'HEPSERA et de lamivudine, d'acétaminophène, de tacrolimus et de triméthoprime/sulfaméthoxazole. Lors de l'administration concomitante d'HEPSERA et d'ibuprofène (800 mg TID), des augmentations de la C_{max} (33 %), de la SSC (23 %) de l'adéfovir et de la quantité d'adéfovir retrouvée dans les urines ont été observées. Cette augmentation semble être due à une biodisponibilité orale relative plus élevée et non à une réduction de la clairance rénale de l'adéfovir. Cette augmentation n'a pas été jugée suffisante pour justifier une modification de la posologie d'HEPSERA.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie recommandée d'HEPSERA (adéfovir dipivoxil) chez les patients atteints d'hépatite B chronique ayant une activité fonctionnelle rénale adéquate, est de 10 mg une fois par jour, à prendre par voie orale au moment ou en dehors des repas. La durée optimale de traitement n'est pas connue (**cf. MISES EN GARDE, Aggravation de l'hépatite après interruption du traitement**). Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

L'interruption du traitement par HEPSERA et une modification du traitement doivent être envisagées en cas d'inefficacité ou de perte d'efficacité.

Adaptation de l'intervalle entre les administrations en cas d'insuffisance rénale :

L'adéfovir étant éliminé par voie rénale, une adaptation de l'intervalle entre les administrations d'HEPSERA est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

La fréquence des administrations selon la fonction rénale ne doit pas dépasser les valeurs recommandées qui sont basées sur une étude pharmacocinétique (cf. tableau 4). La réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent donc être étroitement surveillées chez ces patients.

Tableau 4 Adaptation de l'intervalle entre les administrations d'HEPSERA chez les patients atteints d'insuffisance rénale

	Clairance de la créatinine (ml/min)*			
	≥ 50	30–49	10–29	Patients sous hémodialyse
Dose et intervalle recommandés entre les administrations	10 mg toutes les 24 heures	10 mg toutes les 48 heures	10 mg toutes les 72 heures	10 mg tous les 7 jours après la dialyse

* Clairance de la créatinine calculée par la méthode Cockcroft-Gault sur la base du poids corporel idéal.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (cf. **MODE D'ACTION** et **PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Dose omise

Si un patient oublie de prendre une dose au moment prévu et se souvient de cette dose le même jour, il doit prendre la dose oubliée immédiatement. Prendre la dose suivante au moment prévu initialement le jour suivant. Le patient ne doit pas prendre deux doses d'HEPSERA à la fois pour compenser la dose omise.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

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 à des effets indésirables au niveau gastro-intestinal. L'administration de charbon activé peut également faciliter l'élimination du médicament non absorbé.

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.

Après l'administration d'une dose unique de 10 mg d'HEPSERA (adéfovir dipivoxil), une hémodialyse de quatre heures a permis d'éliminer environ 35 % de la dose d'adéfovir.

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 à des effets indésirables au niveau

gastro-intestinal (voir également AVERTISSEMENTS et PRÉCAUTIONS, NÉPHROTOXICITÉ).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

HEPSERA est une prodrogue orale de l'adéfovir, analogue nucléosidique phosphonate de l'adénosine monophosphate, est transporté de manière active dans les cellules de mammifères où il est converti par les enzymes hôtes en adéfovir diphosphate (métabolite actif). L'adéfovir diphosphate a une demi-vie intracellulaire comprise entre 12 et 36 heures dans les lymphocytes activés et au repos. L'adéfovir diphosphate inhibe les polymérase 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. La constante d'inhibition (K_i) de l'adéfovir diphosphate pour l'ADN polymérase recombinant du VHB était de 0,1 μM . L'adéfovir diphosphate inhibe de manière sélective les ADN polymérase du VHB à des concentrations 12, 700 et 10 fois plus faibles que celles nécessaires pour inhiber respectivement les polymérase α , β et γ de l'ADN humain.

L'adéfovir a une activité antivirale *in vitro* vis-à-vis des hépadnavirus. La CI_{50} *in vitro* (concentration du médicament nécessaire pour produire une inhibition de 50 % de la réplication virale) de l'adéfovir vis-à-vis des souches sauvages du VHB était comprise entre 0,2 μM et 1,2 μM dans les lignées cellulaires hépatiques humaines (0,2-1,2 μM dans HB611 et 0,7-1,2 μM dans les lignées cellulaires d'hépatome HepG2).

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'adéfovir a été évaluée chez des sujets sains et chez des patients atteints d'hépatite B chronique; elle s'est avérée comparable au sein de ces différentes populations. La pharmacocinétique de l'adéfovir a également été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.

Absorption

L'adéfovir dipivoxil est une prodrogue dipivaloyloxyméthyl ester du principe actif adéfovir. La biodisponibilité orale de l'adéfovir est d'environ 59 %.

Après administration orale d'une dose simple d'HEPSERA à des patients atteints d'hépatite B chronique, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été atteinte après une durée médiane (min.-max.) de 1,75 h (0,58-4,0 h). Les valeurs de la C_{max} et de la SSC (surface sous la courbe) ont été respectivement de 16,70 (9,66-30,56) ng/ml et de 204 (110-356) ng•h/ml. La clairance orale médiane (plage) de l'adéfovir était de 304,90 (173,07-490,62) ml/h/kg. Les concentrations plasmatiques d'adéfovir ont ensuite diminué de manière bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale médiane de 7,22 heures (4,72-10,70 h).

La pharmacocinétique de l'adéfovir chez des sujets ayant une activité fonctionnelle rénale adéquate n'a pas été affectée après la prise une fois par jour d'une dose d'HEPSERA de 10 mg pendant 7 jours. Les effets à long terme de l'administration quotidienne d'HEPSERA sur la pharmacocinétique de l'adéfovir n'ont pas été étudiés.

Distribution

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.

Métabolisme

Après administration orale, HEPSERA est rapidement transformé en adéfovir. Après administration de plusieurs doses d'HEPSERA, 45 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines des 24 heures sous forme d'adéfovir.

Élimination

L'adéfovir est éliminé par voie rénale, par un mécanisme associant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active. La pharmacocinétique d'HEPSERA a été évaluée en association avec un certain nombre de médicaments également éliminés par sécrétion tubulaire (cf. **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'administration concomitante d'HEPSERA et d'autres médicaments qui sont éliminés par sécrétion tubulaire ou qui modifient la sécrétion tubulaire est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations sériques de l'adéfovir ou du médicament co-administré.

Effets de la consommation de nourriture sur l'absorption orale

HEPSERA peut être pris pendant ou en dehors des repas. La prise d'HEPSERA lors d'un repas (à forte teneur lipidique, contenant environ 1 000 kcal) n'a pas modifié l'exposition à l'adéfovir.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie et gériatrie

Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite chez l'enfant ou le sujet âgé.

Sexe

La pharmacocinétique de l'adéfovir s'est révélée comparable chez l'homme et chez la femme.

Race

Aucune étude définitive n'a été réalisée. Les résultats de deux études pharmacocinétiques réalisées auprès de volontaires chinois en bonne santé (N = 12 dans l'étude à dose unique et N = 20 dans l'étude multidoses de 7 jours) sont semblables aux données historiques provenant de diverses études réalisées auprès de volontaires caucasiens en bonne santé et de patients caucasiens atteints d'hépatite B chronique.

Insuffisance rénale

Chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale modérée ou sévère ou chez les sujets au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse, la C_{max} , la SSC et la demi-vie ($T_{1/2}$) ont été augmentées. La modification de l'intervalle entre les

administrations d'HEPSERA est recommandée chez ces patients (**CF. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Au tableau 5, on trouve les paramètres pharmacocinétiques de l'adéfovir chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale mais non atteints d'hépatite B chronique.

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques (médians) de l'adéfovir chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale

Groupe d'activité fonctionnelle rénale	Activité fonctionnelle rénale normale N = 7	Insuffisance rénale légère N = 8	Insuffisance rénale modérée N = 7	Insuffisance rénale sévère N = 10	IRT N = 8
Clairance initiale de la créatinine (ml/min)	> 80	50-80	30-49	< 30	S.O.*
C _{max} (ng/ml)	18,7	21,7	27,1	53,7	56,7
SSC _{0-∞} (ng•h/ml)	200	281	466	1300	S.O.
CL/F (ml/min)	454	324	195	70	S.O.
CL _{rénale} (ml/min)	211	149	86	35	S.O.

* S.O. = sans objet

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'adéfovir a été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique mais non atteints d'hépatite B chronique. Aucune modification sensible de la pharmacocinétique de l'adéfovir n'a été observée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère par rapport aux sujets sains. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisances hépatiques.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés d'HEPSERA (adéfovir dipivoxil) dans le récipient d'origine à 25 °C (77 °F) ; écarts permis jusqu'à 15–30 °C (59–86 °F) (cf. Température ambiante contrôlée USP).

Ne pas utiliser ce médicament si la fermeture hermétique du flacon est endommagée ou absente.

CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de consignes particulières de manipulation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

HEPSERA (adéfovir dipivoxil) est présenté sous forme de comprimés. Chaque comprimé contient 10 mg d'adéfovir dipivoxil. Les comprimés HEPSERA sont blancs et plats et portent les inscriptions « 10 » et « GILEAD » sur une face et un foie stylisé sur l'autre. Chaque flacon contient 30 comprimés et un déshydratant (gel de silice) et est doté d'une fermeture de sécurité-enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Hépatite B chronique AgHBe positive

L'étude 437 était une étude à trois volets randomisée à double insu, contrôlée contre placebo, effectuée chez des patients infectés par l'hépatite B chronique AgHBe positive. Les patients étaient positifs pour l'AgHBs pendant au moins 6 mois et positifs pour l'AgHBe lors du test de dépistage. Au début du traitement, les patients avaient un score moyen de l'indice d'activité histologique (IAH) de Knodell de 10, un taux médian d'ADN du VHB de 8,36 log₁₀ copies/ml mesuré par amplification en chaîne par polymérase Roche Amplicor (LIQ =1 000 copies/ml), et un taux médian d'ALAT 2,3 fois plus élevé que la limite normale supérieure. L'âge médian des patients était de 33 ans, 74 % des patients étaient des hommes, 59 %, des Asiatiques, 36 %, des Caucasiens, et 24 % avaient reçu un traitement préalable par interféron alpha, 2 % avait été sous traitement par lamivudine.

Patients infectés par le mutant « pré-core » (négatifs pour l'AgHBe/positifs à l'égard de l'anticorp anti-HBe/positifs pour l'ADN-VHB) de l'hépatite B chronique.

L'étude 438 était une étude à deux branches randomisée (2:1) à double insu, contrôlée contre placebo, effectuée chez des patients infectés par le mutant pré-core présumé de l'hépatite B chronique. Les patients étaient positifs pour l'AgHBs pendant au moins 6 mois, négatifs pour l'AgHBe lors du test de dépistage et positifs à l'égard de l'anticorps anti-HBe. À l'initiation du traitement, les patients avaient un score moyen de l'indice d'activité histologique (IAH) de Knodell de 10, un taux médian d'ADN du VHB de 7,08 log₁₀ copies/ml mesuré par amplification en chaîne par polymérase Roche Amplicor (LIQ =1 000 copies/ml), et un taux médian d'ALAT 2,3 fois plus élevé que la limite normale supérieure. L'âge médian des patients était de 46 ans, 83 % des patients étaient des hommes, 66 %, des Caucasiens, et 30 %, des Asiatiques, et 41 % avaient reçu un traitement préalable par interféron alpha, 8 % un traitement par lamivudine, et 8 % un traitement par famciclovir.

Tableau 6. Organisation de l'essai des études 437 et 438

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, durée et voies d'administration	Sujets de l'étude	Âge médian	Sexe
GS-98-437	Randomisé à double insu Contrôlé contre placebo	Bras 1 : 10 mg adéfovir dipivoxil Bras 2 : placebo Durée de 48 semaines	Hépatite B chronique AgHBe positif Bras 1 n = 171 Bras 2 = 167.	33 ans	74 % Hommes
GS-98-438	Randomisé à double insu Contrôlé contre placebo	48 premières semaines : Bras 1 : 10 mg adéfovir dipivoxil Bras 2 : placebo 48 deuxièmes semaines : Bras 1 randomisé adéfovir dipivoxil ou placebo (rapport 2:1) Bras 2 sous adéfovir dipivoxil 10 mg Semaines 49-96 Tous les patients ayant terminé la phase à DI et sous adéfovir dipivoxil lors de l'an 2 étaient admissibles pour la période à long terme de suivi jusqu'à 144 semaines	Patients infectés par le mutant « pré-core ». 49 premières semaines : Bras 1 n = 123 Bras 2 n = 61 48 deuxièmes semaines : Adéfovir dipivoxil sur placebo n=40. Adéfovir dipivoxil sur adéfovir dipivoxil n=79. Placebo sur adéfovir dipivoxil n=60. Adéfovir dipivoxil à long terme n=125	46 ans	83 % Hommes

Résultats des études

Dans les deux études, le paramètre principal d'efficacité était une amélioration histologique définie par une diminution de ≥ 2 points du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell, sans aggravation du score de fibrose de Knodell à la semaine 48 ; les résultats sont présentés dans le tableau 7. Les biopsies manquantes ou non évaluables après l'étude ont été considérées comme des échecs de traitement. Une amélioration histologique a été observée plus fréquemment chez les patients traités par HEPSERA que chez les patients traités par placebo après 48 semaines de traitement (cf. tableau 7). Dans l'étude 437, une amélioration histologique est survenue chez 53 % des patients traités par HEPSERA contre 25 % chez les patients sous placebo à la semaine 48. Dans l'étude 438, une amélioration histologique est survenue chez 64 % des patients traités par HEPSERA contre 33 % chez les patients sous placebo à la semaine 48.

Tableau 7 Amélioration histologique à la semaine 48*

	Étude 437		Étude 438	
	HEPSERA N = 168	Placebo N = 161	HEPSERA N = 121	Placebo N = 57
Amélioration**	53 %	25 %†	64 %	33 %†
Aucune amélioration	36 %	65 %†	29 %	63 %†
Données manquantes ou non évaluables***	11 %	9 %†	7 %	4 %†

† p < 0,0001

* Population retenue au début de l'essai clinique (patients avec ≥ 1 dose du médicament de l'étude), avec des biopsies initiales évaluables.

** Amélioration histologique définie par une diminution ≥ 2 points du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell, sans aggravation du score de fibrose de Knodell.

*** Les biopsies manquantes ou non évaluables après l'étude ont été considérées comme des échecs de traitement.

Le tableau 8 illustre les changements des scores de fibrose Ishak du groupe étudié.

Tableau 8 Changements des scores de fibrose Ishak à la semaine 48

Nombre de paires de biopsies adéquates*	Étude 437		Étude 438	
	HEPSERA N = 150	Placebo N = 146	HEPSERA N = 112	Placebo N = 55
Changement du score de fibrose Ishak				
Amélioration**	35 %	19 %	34 %	15 %
Aucun changement	54 %	59 %	62 %	49 %
Aggravation**	11 %	22 %	4 %	36 %

* Le dénominateur est le nombre de patients ayant une biopsie adéquate au début de l'étude et à la semaine 48, excluant les patients sans information sur les biopsies.

** Changement ≥ 1 point du score de fibrose Ishak.

À la semaine 48, une amélioration a été observée au regard de la modification médiane des taux sériques d'ADN du VHB (\log_{10} copies/ml), de la normalisation des taux d'ALAT, et de la perte de l'AgHBe et de la séroconversion AgHBe par rapport au placebo chez des patients traités par HEPSERA (tableau 9).

Tableau 9 Modification des taux sériques d'ADN du VHB, normalisation des taux d'ALAT, perte de l'AgHBe et séroconversion AgHBe à la semaine 48

	Étude 437		Étude 438	
	HEPSERA N = 171	Placebo N = 167	HEPSERA N = 123A	Placebo N = 61
Modification des taux sériques d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale (log ₁₀ copies/ml)	-3,52	-0,55	-3,91	-1,35
ADN-VHB < 1 000 copies/ml**	28 %	0 %	64 %	3 %
Normalisation des taux d'ALAT	48 %	16 %	72 %	29 %
Perte de l'AgHBe	24 %	11 %	ND*	ND*
Séroconversion AgHBe	12 %	6 %	ND*	ND*

* Les patients atteints d'une pathologie négative pour l'AgHBe ne peuvent pas subir une séroconversion AgHBe.

** Limite inférieure de quantification-amplification en chaîne par polymérase Roche Amplicor™.

Analyses génotypiques et phénotypiques d'HEPSERA

Une surveillance de la résistance par analyse génotypique avant l'étude et à la semaine 48 a été mise en œuvre chez tous les patients traités par HEPSEARA présentant des taux sériques d'ADN du VHB détectables (à l'aide de la technique expérimentale d'amplification en chaîne par polymérase Roche Amplicor) dans les études 437 (N = 215) et 438 (N = 56). Pendant les 48 semaines de l'étude, aucune mutation de l'ADN polymérase du VHB n'a été associée à une diminution de la sensibilité à l'adéfovir dans une culture cellulaire et des dosages enzymatiques (les valeurs des CI₅₀ et K_i étaient de 0,6 à 3,6 fois plus élevées que celles du virus de type sauvage) (cf. **MICROBIOLOGIE pour la surveillance de la résistance au-delà de 48 semaines**).

Traitement de plus de 48 semaines

Dans l'étude 438, les patients traités par HEPSEARA pendant les 48 premières semaines ont été randomisés en aveugle pour la prise d'HEPSEARA ou du placebo durant une autre période de 48 semaines. Chez les patients ayant continué à prendre HEPSEARA pendant 48 semaines additionnelles (N = 79), la suppression des taux sériques d'ADN du VHB a été maintenue (changement moyen d'ADN du VHB de -3,47 log₁₀ copies/ml par rapport au taux initial ; soit 71 % < 1 000 copies/ml) et la réduction des taux d'ALAT (73 % sont demeurés < LNS) étaient semblables aux taux après les premières 48 semaines de traitement (cf. tableau 9). Par contre, chez les patients ayant cessé de prendre HEPSEARA (sous placebo pendant 48 semaines additionnelles ; N = 40) on a observé des taux sériques d'ADN du VHB semblables aux taux initiaux (changement médian de l'ADN du VHB par rapport au taux initial de -1,09 log₁₀ copies/ml ; 8 % < 1 000 copies/ml), et les taux d'ALAT ont recommencé à augmenter (32 % sont demeurés < LNS) chez la majorité des patients.

Les patients ayant pris le placebo durant les 48 premières semaines et HEPSEARA durant les 48 secondes semaines et les patients ayant pris HEPSEARA durant les 48 premières et

secondes semaines ont poursuivi avec HEPSERA durant 144 semaines supplémentaires pour un total de 192 semaines (cohorte des 192 semaines) ou pour un traitement de 240 semaines (cohorte des 240 semaines), respectivement. À la suite du traitement par HEPSERA durant 144, 192 et 240 semaines, respectivement 53 des 69 (77 %), 51 des 65 (78 %) et 37 des 55 (67 %) patients de la cohorte des 240 semaines présentaient des niveaux de l'ADN du VHB indétectables et 43 des 64 (67 %), 44 des 59 (75 %) et 38 des 55 (69 %) patients présentaient une normalisation des taux d'ALAT ; des pourcentages similaires des niveaux indétectables de l'ADN et de la normalisation de l'ALAT ont été observés aux semaines 144 et 192 pour les patients sous HEPSERA dans la cohorte des 192 semaines. Douze des vingt-deux (55 %) patients traités par HEPSERA de la cohorte des 192 semaines et 17 des 24 (71 %) patients traités dans la cohorte des 240 semaines présentaient une amélioration du score de fibrose Ishak. Si l'on combine les cohortes des 192 semaines et 240 semaines, 7 des 12 patients (58 %) présentant une fibrose évoluée ou une cirrhose antérieure démontraient une amélioration du score de fibrose Ishak Fibrosis Score de ≥ 2 points après 192 semaines de traitement ou 240 semaines de traitement avec HEPSERA. Dans les deux cohortes, 6 des 125 patients (5 %) traités par HEPSERA ont connu une perte d'AgHBe. Cinq de ces 6 patients ont atteint et maintenu une séroconversion AgHBe (AgHBe-/AgHBe+).

Patients en pré- et post-transplantation hépatique

HEPSERA a également été évalué dans le cadre d'une étude en ouvert non contrôlée conduite chez 467 patients atteints d'hépatite B chronique, en pré- (N = 226) et post- (N = 241) transplantation hépatique, avec des manifestations cliniques d'un VHB résistant à la lamivudine (étude 435). Antérieurement, 60 % des patients en pré-transplantation hépatique ont été classifiés selon le score de Child-Pugh-Turcotte de classe B ou C. Le taux médian initial d'ADN du VHB mesuré par amplification en chaîne par polymérase Roche Amplicor (LIQ = 1 000 copies/ml) était de 7,4 et 8,2 \log_{10} copies/ml, et le taux médian initial d'ALAT de 1,8 et 2,1 fois plus élevé que la limite normale supérieure respectivement chez les patients en pré- et post-transplantation hépatique. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 10. Le traitement par HEPSERA a entraîné une réduction des taux sériques d'ADN du VHB comparable, quel que soit le profil initial des mutations de résistance à la lamivudine de l'ADN polymérase du VHB.

Tableau 10 Efficacité chez les patients en pré- et post-transplantation hépatique à la semaine 48*

Paramètre d'efficacité	Pré-transplantation hépatique (N=226)	Post-transplantation hépatique (N=241)
Modification médiane de l'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale (log ₁₀ copies/ml)	-4,1 (N = 117)	-4,3 (N = 164)
**Proportion avec des niveaux indétectables d'ADN du VHB (< 1 000 copies/ml)	71 % (77 de 109)	40 % (64 de 159)
Amélioration ou stabilisation du score de Child-Pugh-Turcotte	96%** (N = 86 de 90)	93 % (N = 107 de 115)
Normalisation de : ***		
ALAT	74 % (N = 61 de 82)	51% (N = 56 de 110)
Albumine	80% (N = 43 de 54)	81 % (N = 21 de 26)
Bilirubine	58 % (N = 38 de 66)	76% (N = 29 de 38)
Temps de thromboplastine	85% (N = 39 de 46)	56 % (N = 5 de 9)

* Population évaluée de façon centrale, définie comme représentant tous les patients associés à un résultat initial et au moins un résultat après l'étude de l'ADN du VHB pour lesquels l'analyse a été effectuée par le laboratoire central.

** Le dénominateur représente le nombre de patients avec un niveau sérique de l'ADN du VHB ($\geq 1\ 000$ copies/ml à la valeur initiale en utilisant l'essai en chaîne par polymérase Roche Amplicor (LIQ $\geq 1\ 000$ copies/ml) et valeur non manquante à la semaine 48.

*** Le dénominateur représente les patients présentant des valeurs initiales anormales et des valeurs non manquantes à la semaine 48.

Traitement de plus de 48 semaines :

Dans la cohorte pré-transplantation hépatique, 25 des 33 patients (76 %) présentaient des niveaux de l'ADN du VHB indétectables (< 1 000 copies/ml), et 16 de 19 patients (84 %) présentaient une normalisation des taux d'ALAT à 96 semaines. Dans la cohorte post-transplantation hépatique, 61 des 94 patients (65 %) et 35 des 45 patients (78 %) présentaient des niveaux de l'ADN du VHB indétectables (< 1 000 copies/ml), et 46 de 66 patients (70 %) et 15 de 26 patients (58%) présentaient une normalisation des taux d'ALAT à 96 et 144 semaines, respectivement.

Patients avec un VHB résistant à la lamivudine et atteints d'hépatite compensée

Dans l'étude 461, une étude comparative à double insu menée chez 59 patients atteints d'hépatite B chronique, avec des manifestations cliniques d'un virus d'hépatite B résistant à la lamivudine, les patients ont été choisis de façon aléatoire pour recevoir une monothérapie à l'HEPSERA, de l'HEPSERA en association avec de la lamivudine 100 mg ou de la lamivudine seule. À la semaine 48, la réduction médiane du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale était de 4,04 log₁₀ copies/ml chez les patients traités par de l'HEPSERA à 10 mg et de 3,59 log₁₀ copies/ml chez les patients traités par de l'HEPSERA en association avec de la lamivudine. La réduction médiane du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale chez les patients traités par de la lamivudine seule était de 0. Les taux d'ALAT se sont normalisés chez 47 % des patients traités par HEPSERA, chez 53 % des patients traités par de l'HEPSERA en association avec de la lamivudine, et chez 5 % des patients traités par de la lamivudine seule. Les changements des taux sériques d'ADN du VHB avec le temps sont résumés au tableau 11 ci-dessous.

Tableau 11 **Changement moyen des taux sériques d'ADN du VHB : étude 461**

	ADN du VHB		
	Modification médiane par rapport à la valeur initiale (log ₁₀ copies/ml)		
	LAM N=19	ADV N=19	ADV + LAM N=20
Valeur initiale	8,2	8,4	7,9
Changement par rapport à la valeur initiale à la semaine :			
4	0,1	-1,8	-1,9
8	0,0	-2,6	-2,5
12	-0,1	-2,6	-2,7
24	0,1	-3,4	-3,0
36	0,1	-3,8	-3,3
48	0,0	-4,0	-3,6

Études comparatives sur la biodisponibilité

Aucune étude comparative sur la biodisponibilité n'a été menée. Les comprimés d'adéfovir dipivoxil 10 mg proposés dans le commerce ont une composition quantitative, un poids au comprimé et un volume identiques et ne présentent que des différences de forme minimales par rapport aux comprimés utilisés dans les études cliniques clés de phase III GS-98-437 et GS-98-438. La différence de forme entre les comprimés utilisés dans les essais cliniques (6,35 mm, biconvexes) et ceux proposés dans le commerce (7 mm, plats) n'a eu aucune incidence sur la dissolution *in vitro* et ne devrait pas influencer sur la biodisponibilité de l'adéfovir dipivoxil.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

MICROBIOLOGIE

Résistance croisée *in vitro*

Études précliniques : le VHB transformé par mutations directionnelles pour encoder des mutations de l'ADN polymérase, y compris les mutations YMDD (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M plus rtM204V plus-rtV173L, rtL180M plus- rtM204V), reste sensible à l'adéfovir dans des systèmes cellulaires supportant la réplication du VHB. Les mutations de l'ADN polymérase du VHB (rtT128N et rtR ou rtW153Q) dues à des mutations d'échappement immunitaire dans le gène chevauchant l'antigène de surface de l'hépatite B, associées à la résistance à l'immunoglobuline de l'hépatite B, n'ont aucune incidence sur la sensibilité à l'adéfovir dans des essais en culture cellulaire. L'adéfovir a également démontré une activité *in vitro* contre les variantes du VHB avec les mutations associées à l'entecavir (rtT184G, rtS202I, rtM250V).

Les variantes du VHB exprimant une mutation associée à la résistance à l'adéfovir rtN236T n'ont aucune incidence sur la sensibilité à l'entecavir *in vitro* et une réduction de 2 à 3 fois sur la sensibilité à la lamivudine *in vitro*. La mutation de résistance associée à l'adéfovir rtA181V a démontré une gamme de diminution de la sensibilité à la lamivudine de 1 à 14 fois, et une diminution de 12 fois sur la sensibilité à l'entecavir *in vitro*. Chez les patients présentant l'une des deux mutations, rtA181V ou rtN236T, une réduction de 2 à 6 log des niveaux sériques de l'ADN du VHB a été observée lorsqu'on ajoutait ou substituait le traitement à la lamivudine au traitement à l'adéfovir dipivoxil.

Résistance

Études cliniques

Études sur la monothérapie chez les patients n'ayant jamais suivi de traitement aux nucléosides : chez les patients AgHBe positifs et AgHBeAg négatifs des études 437 et 438, respectivement, on n'a observé aucune mutation de résistance associée à l'adéfovir à la semaine 48. Après une exposition médiane de 135 semaines (plage de 88 à 179) et 189 semaines (plage de 110 à 235), l'incidence des mutations de résistance associées à l'adéfovir (rtN236T ou rtA181V/T) chez les patients AgHBe positifs (étude 437) était de 3 % et 17 %, respectivement. Chez les patients AgHBeAg négatifs (étude 438), la probabilité cumulée de mutations de résistance associées à l'adéfovir était de 3 %, 11 %, 18 % et 29 % respectivement à 96, 144, 192 et 244 semaines. Des 29 patients AgHBeAg négatifs traités jusqu'à 240 semaines et présentant des mutations de résistance associées à l'adéfovir, pour 18 on a confirmé une augmentation de l'ADN du VHB $\geq 1 \log_{10}$ copies/ml au-dessus du nadir ou ils n'ont jamais atteint des niveaux d'ADN du VHB en dessous de 4 \log_{10} copies/ml, alors qu'ils étaient sous traitement. De plus, le développement à long terme d'une résistance à l'adéfovir dipivoxil était significativement plus élevé chez les patients ayant un taux sérique d'ADN du VHB supérieur à 1 000 copies/ml après 48 semaines de traitement.

Études associant l'adéfovir dipivoxil à la lamivudine chez des patients présentant une résistance à la lamivudine : Dans le cadre d'une étude en ouvert conduite chez des patients en pré- et post-transplantation hépatique avec des manifestations cliniques d'un VHB résistant à la lamivudine (étude 435), l'incidence des mutations de résistance associées à l'adéfovir (rtN236T ou rtA181V) fut de 0 % après 48 semaines. Quatre patients ont présenté la mutation rtN236T après 72 semaines de traitement à l'adéfovir dipivoxil. L'apparition de la mutation rtN236T était associée à une remontée des niveaux sériques de l'ADN du VHB. Ces quatre patients présentant la mutation rtN236T du VHB avaient arrêté le traitement à la lamivudine avant l'apparition de la résistance génotypique et les mutations associées à la lamivudine présentes à la valeur initiale avaient disparu chez tous. Dans l'étude 460i, sur 35 patients co-infectés par le VIH et le VHB présentant une résistance à la lamivudine et prenant de l'adéfovir dipivoxil en plus de la lamivudine, aucune mutation associée à l'adéfovir n'a été observée jusqu'à 144 semaines de traitement. (CF. DESCRIPTION DES ESSAIS CLINIQUES).

Études *in vitro*

On a observé des isolats cliniques présentant des changements génotypiques conférant une sensibilité aux inhibiteurs des analogues nucléosidiques dans le traitement des infections du VHB. Les analyses de résistance à long terme réalisées en génotypant les échantillons de tous les patients traités à l'adéfovir dipivoxil avec des niveaux sériques détectables d'ADN du VHB ont démontré que les mutations rtN236T et rtA181V contribuent à la résistance à l'adéfovir. La mutation rtN236T, *in vitro*, conférait une sensibilité réduite de 4 à 14 fois à l'adéfovir et la mutation rtA181V induisait une sensibilité réduite de 2,5 à 4,2 fois.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

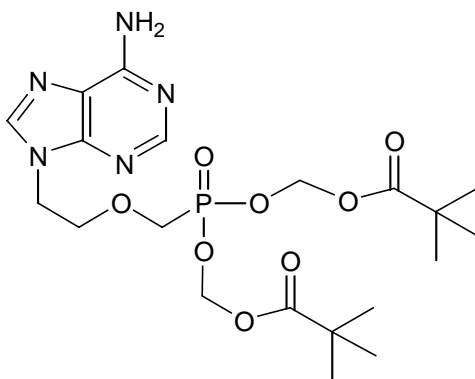
Nom usuel : adéfovir dipivoxil

Nom chimique :

- (1) 9-[2-[[Bis[(pivaloyloxy)méthoxy]phosphinyl]méthoxy]éthyl]adénine (UICPA)
- (2) Acide propionique, 2,2-diméthyl-, [[[2-(6-amino-9H-purine-9-yl)éthoxy]méthyl]-phosphinylidène]bis(oxyméthylène) ester (CAS)

Formule moléculaire : C₂₀H₃₂N₅O₈P

Formule développée :



Poids moléculaire : 501,48

Forme physique : l'adéfovir dipivoxil est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité : l'adéfovir dipivoxil a une solubilité aqueuse de 19 mg/ml à pH 2,0 et de 0,4 mg/ml à pH 7,2.

L'adéfovir dipivoxil est un prodrogue phosphonométhyléther de l'adéfovir, un analogue nucléotidique synthétique de l'adénosine 5'-monophosphate. *In vivo*, l'adéfovir dipivoxil est converti en un composé d'origine, l'adéfovir, puis, en adéfovir diphosphate à la suite de deux réactions de phosphorylation. L'adéfovir diphosphate manifeste une activité vis-à-vis de l'ADN polymérase du virus de l'hépatite B (VHB). L'adéfovir dipivoxil est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé d'une solubilité aqueuse de 19 mg/ml à pH 2,0 et de 0,4 mg/ml à pH 7,2. Il a un coefficient de partage octanol/eau (*log p*) dans un tampon de phosphate (pH 7) de 1,91.

TOXICOLOGIE

Le principal effet toxique limitant la posologie, associé à l'administration d'adéfovir dipivoxil chez l'animal a été la néphropathie tubulaire rénale, caractérisée par des modifications histologiques et/ou des augmentations des taux d'azote uréique du sang et de créatininémie. Une néphrotoxicité a été observée chez l'animal à des niveaux d'exposition systémique de 3 à 10 fois supérieurs à ceux correspondant à l'exposition humaine après l'administration de la dose thérapeutique recommandée de 10 mg/jour.

Carcinogénèse, mutagenèse et baisse de la fertilité

Des études du potentiel carcinogène de l'adéfovir dipivoxil ont été réalisées chez le rat et la souris. Chez la souris, à des doses de 1, 3 ou 10 mg/kg/jour, aucune augmentation liée au traitement de l'incidence de tumeurs n'a été observée à la dose de 10 mg/kg/jour (l'exposition systémique était 10 fois supérieure à l'exposition humaine après administration de la dose thérapeutique de 10 mg/jour). Chez le rat, à des doses de 0,5, 1,5 ou 5 mg/kg/jour, aucune augmentation liée au traitement de l'incidence de tumeurs n'a été observée. L'exposition à une forte dose était quatre 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 ne s'est pas révélé 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 des études de toxicologie sur la reproduction, aucune baisse de la fertilité n'a été observée chez le mâle et la femelle rat jusqu'à des doses de 30 mg/kg/jour.

Grossesse

Des études sur la reproduction effectuées chez l'animal traité par adéfovir dipivoxil par voie orale n'ont indiqué aucun effet embryotoxique ou tératogène à des doses pouvant atteindre 35 mg/kg/jour chez la rate ou 20 mg/kg/jour chez la lapine. Dans une étude de toxicocinétique menée chez des animaux gravides, l'exposition systémique de rates traitées par 25 mg/kg/jour ou de lapines traitées par 20 mg/kg/jour était 23 à 40 fois supérieure à l'exposition humaine après administration de la dose thérapeutique.

Lorsque l'adéfovir a été administré par voie intraveineuse à des rates gravides à des doses associées à une maternotoxicité importante (20 mg/kg/jour, exposition systémique 38 fois supérieure à l'exposition humaine), 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 lors de l'administration par voie intraveineuse d'adéfovir à des rates gravides à une dose de 2,5 mg/kg/jour (exposition systémique 12 fois supérieure à l'exposition humaine).

Aucune étude comparative adéquate n'a été conduite chez des femmes enceintes. Les études sur la reproduction chez les animaux ne permettant pas toujours de prévoir la réaction humaine, HEPSERA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels dépassent les risques potentiels pour le fœtus.

Tolérance locale

Des études effectuées sur des animaux de laboratoire ont mis en évidence que l'adéfovir dipivoxil est un irritant cutané léger, mais n'est pas un sensibilisant cutané allergisant.

Dans une étude sur l'irritation oculaire primaire chez le lapin, l'adéfovir dipivoxil s'est révélé être un irritant oculaire sévère en l'absence d'irrigation saline, mais léger en présence d'irrigation saline. Après toute exposition oculaire, les yeux doivent donc être rincés dès que possible pour minimiser l'irritation.

RÉFÉRENCES

1. Benhamou, Y., et al., « Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study », *The Lancet*, 2001, vol. 358, p. 718-723.
2. Marcellin, P., et al., « Adefovir Dipivoxil for the Treatment of HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B », *The New England Journal of Medicine*, 2003, vol. 348, n° 9, p. 808-816.
3. Hadziyannis, S.J., et al., « Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Patients with Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B », *The New England Journal of Medicine*, 2003, vol. 348, n° 9, p. 800-807.
4. Westland, C.E., et al., « Week 48 Resistance Surveillance in Two Phase 3 Clinical Studies of Adefovir Dipivoxil for Chronic Hepatitis B », *Hepatology*, 2003, vol. 38, n° 1, p. 96-103.
5. Westland, C.E., et al., « Hepatitis B Virus Genotypes and Virologic Response in 694 Patients in Phase III Studies of Adefovir Dipivoxil », *Gastroenterology*, 2003, vol. 125, n° 1, p. 107-116.
6. Angus, P., et al., « Resistance to Adefovir Dipivoxil Therapy Associated With the Selection of a Novel Mutation in the HBV Polymerase », *Gastroenterology*, 2003, vol. 125, n° 1, p. 292-297.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Pr Hepséra®
(comprimés d'adéfovir dipivoxil)

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une monographie de produit en trois parties publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'HEPSERA® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'HEPSERA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Dans quel cas utiliser ce médicament

- HEPSERA est utilisé pour traiter l'infection chronique par le virus de l'hépatite B active chez l'adulte.

Les effets de ce médicament

- En se liant à l'ADN viral, l'HEPSERA limite la réplication virale, ce qui permet de réduire la quantité de virus de l'hépatite B dans votre organisme.
- HEPSERA ne guérit pas l'hépatite B chronique.
- HEPSERA peut diminuer la quantité de virus de l'hépatite B dans votre corps.
- La durée de l'efficacité d'HEPSERA dans l'hépatite n'est pas connue. Les virus subissent parfois des transformations dans votre corps qui rendent le médicament inefficace. Ce phénomène est appelé pharmacorésistance.
- La possibilité qu'HEPSERA réduise les chances que l'hépatite B chronique se transforme en cancer ou en cirrhose du foie n'est pas connue.
- HEPSERA ne réduit pas le risque de transmission sexuelle ou sanguine (échange d'aiguilles) de l'hépatite B. Il est important d'adopter des pratiques sexuelles sans risque et de ne pas échanger d'aiguilles.

Les circonstances déconseillées pour l'utilisation de ce médicament

Consultez votre médecin pour savoir si HEPSERA est le médicament qu'il vous faut.

- Ne prenez jamais HEPSERA si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans HEPSERA (cf. **Composants non médicamenteux**).
- Ne prenez jamais HEPSERA si vous êtes VIH séropositif.
- Ne prenez jamais HEPSERA si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- HEPSERA n'a pas été étudié chez les adultes de plus de 65 ans ou les jeunes de moins de 18 ans.
- Ne prenez jamais HEPSERA si vous prenez également VIREAD^{MD} (fumarate de ténofovir disoproxil), TRUVADA^{MD} (fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine) ou ATRIPLA^{MD} (fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine/éfavirenz).

Composant médicamenteux

Adéfovir dipivoxil

Composants non médicamenteux

Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé, talc.

Formes posologiques de ce médicament

HEPSERA est disponible sous forme de comprimés. Chaque comprimé contient 10 mg d'adéfovir dipivoxil. Les comprimés HEPSERA sont blancs et portent les inscriptions « 10 » et « GILEAD » sur une face et un foie stylisé sur l'autre face. Chaque flacon contient 30 comprimés et un déshydratant (de gel de silice) pour absorber l'humidité et est doté d'une fermeture de sécurité-enfants.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Consultez votre médecin avant d'interrompre le traitement par HEPSERA.** Certaines personnes traitées par HEPSERA contractent une hépatite grave lorsqu'elles arrêtent la prise de ce médicament. Cela survient normalement au cours des 12 semaines suivant l'arrêt du traitement. Des analyses de sang devront être effectuées régulièrement pour surveiller la fonction hépatique et les taux de virus de l'hépatite B après l'arrêt du traitement par HEPSERA.
- **HEPSERA peut causer des problèmes rénaux.** Ceci peut survenir chez n'importe quelle personne traitée par HEPSERA, en

particulier chez les personnes présentant déjà des troubles rénaux. Votre médecin pourra vous prescrire des examens de sang afin de surveiller le fonctionnement de vos reins pendant le traitement par HEPSERA. Étant donné que les problèmes rénaux entraînent rarement l'apparition de symptômes et ne sont souvent détectables que lors d'analyses de sang, il est important de subir tous les examens de sang prescrits par votre médecin.

- **Si vous êtes infecté par le VIH (virus responsable du SIDA)** ou le contracter, et que vous l'ignoriez, ou si vous n'êtes pas traité pour le VIH lors de votre traitement par HEPSERA, ce médicament peut augmenter les chances de développer une résistance contre l'infection par le VIH, car HEPSERA peut manifester une activité anti-VIH. Consultez votre médecin pour savoir si vous devez subir un test de détection des anticorps anti-VIH avant de débiter un traitement par HEPSERA et chaque fois que vous pensez avoir pu être exposé au VIH.
- **Des cas d'acidose lactique graves (excès d'acide dans le sang) sont survenus chez des personnes ayant pris des analogues nucléotidiques comme HEPSERA, administrés seuls ou en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.** L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. (**Voir Effets Indésirables Graves : Fréquence de Leur Occurrence et Mesures à Prendre**). **Chez certaines personnes ayant pris des médicaments comme HEPSERA, de graves problèmes de foie** appelés hépatotoxicité, avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (présence de graisse dans le foie) sont survenus. (**Voir Effets Indésirables Graves : Fréquence de Leur Occurrence et Mesures à Prendre**). Vous avez plus de risque de développer une acidose lactique ou de graves problèmes de foie si vous êtes obèse ou prenez des médicaments à base d'analogues nucléotidiques, comme HEPSERA, depuis longtemps.

AVANT d'utiliser HEPSERA (adéfovir dipivoxil), consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- Vous êtes enceinte ou pensez l'être, afin de discuter des risques et des bénéfices d'un traitement par HEPSERA. On ne sait pas si HEPSERA peut être nocif pour le fœtus.
- Vous allaitez.

- Vous avez des problèmes rénaux ou en avez eu dans le passé.
- Vous prenez d'autres médicaments susceptibles d'affecter le fonctionnement de vos reins.
- Vous pensez que vous êtes peut-être infecté par le VIH (le virus du SIDA).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin des médicaments que vous prenez. Certains médicaments peuvent affecter l'efficacité d'HEPSERA (adéfovir dipivoxil), en particulier les médicaments qui ont un effet sur le fonctionnement des reins. Ne prenez jamais d'autres médicaments lors d'un traitement par HEPSERA, sans avoir consulté votre médecin.

BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

N'utilisez pas ce médicament si la fermeture hermétique du flacon est endommagée ou manquante.

Posologie habituelle

- La dose adulte habituelle est un comprimé HEPSERA de 10 mg une fois par jour par voie orale (à avaler).
- Votre médecin pourra vous prescrire un autre schéma d'administration si avez des problèmes rénaux.
- HEPSERA peut être pris au cours ou en dehors des repas.
- N'arrêtez pas de prendre HEPSERA sans d'abord consulter votre médecin. L'hépatite peut s'aggraver si vous cessez de prendre HEPSERA.

Surdosage

- Si vous prenez une dose d'HEPSERA plus importante que la dose prescrite, contactez immédiatement le centre antipoison local ou le service des urgences.

Dose omise

- Si vous omettez une dose au moment prévu et vous en souvenez le même jour, prenez la dose manquée immédiatement.
- Prenez la dose suivante au moment prévu initialement le jour suivant.
- Ne prenez pas deux doses d'HEPSERA à la fois pour compenser la dose omise.
- Si vous n'êtes pas sûr de savoir ce que vous devez faire lorsque vous omettez une dose, consultez votre médecin ou pharmacien.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Les effets indésirables d'HEPSERA les plus courants sont : faiblesse, maux de tête, maux d'estomac, nausées, diarrhée, flatulence (gaz intestinaux) et indigestion.

Les effets indésirables d'HEPSERA les plus courants signalés chez les patients atteints d'hépatite B chronique et subissant une transplantation hépatique sont : faiblesse, maux d'estomac, maux de tête, nausées, vomissements, diarrhée, éruption cutanée et démangeaisons. Certains patients ont également présenté des effets indésirables touchant leurs reins, notamment l'insuffisance rénale.

Les autres effets indésirables possibles peuvent comprendre : insuffisance rénale, lésions aux cellules rénales, douleur ou faiblesse musculaire et ramollissement des os (les deux étant associés aux problèmes rénaux) et inflammation du pancréas

On a observé d'autres effets secondaires d'HEPSERA. Ceux-ci ne comprennent pas tous les effets indésirables possibles d'HEPSERA. Votre médecin, infirmière ou pharmacien peuvent discuter avec vous plus en détail de la liste des effets indésirables possibles d'HEPSERA. Informez votre médecin, infirmière ou pharmacien de tout symptôme prolongé ou nouveau.

Très rare (approx. 1 patient sur 10 000)	Symptômes Coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse).	✓
	Urine foncée. Décoloration des selles. Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus. Nausées. Douleurs au bas de l'estomac. Effet : hépatotoxicité, trouble hépatique grave, avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (accumulation de lipides dans le foie)	✓ ✓ ✓ ✓ ✓

L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. Vous avez plus de risque de développer une acidose lactique ou de graves problèmes de foie si vous êtes obèse ou prenez des médicaments à base d'analogues nucléotidiques, comme HEPSERA, depuis longtemps.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Pour tout effet inattendu pendant le traitement par HEPSERA, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE DE LEUR OCCURRENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptômes ou effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas
Rare (approx. 1 patient sur 1 000)	Symptômes	
	Vous vous sentez très faible ou fatigué.	✓
	Vous ressentez des douleurs musculaires inhabituelles (anormales).	✓
	Vous avez des douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements.	✓
	Vous avez froid, surtout aux bras et aux jambes.	✓
	Vous avez des vertiges ou des étourdissements.	✓
	Votre rythme cardiaque est rapide ou irrégulier.	✓
Effet : acidose lactique		

CONDITIONS DE CONSERVATION DE CE MÉDICAMENT

- Conserver HEPSERA dans le récipient d'origine à température ambiante (de 15 à 30 °C). Il est stable jusqu'à la date de péremption figurant sur l'étiquette.
- Conserver le médicament dans des lieux ni trop chauds ni trop froids.
- Ne pas conserver de médicament périmé ou qui n'est plus nécessaire. Retourner à la pharmacie pour les éliminer correctement.
- **Tenir HEPSERA et tout autre médicament hors de la portée des enfants.**

**SIGNALEMENT DES EFFETS
INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
 - par la poste au :**
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**RENSEIGNEMENTS
SUPPLÉMENTAIRES**

Le présent document et la monographie de produit intégrale rédigée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus sur demande auprès du promoteur, Gilead Sciences, Inc., au :

1- 866-207-4267

Ce dépliant a été rédigé par Gilead Sciences, Inc.

Dernière révision : 25 mai 2009

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
USA

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga
L5N 2W3

VIREAD, TRUVADA et HEPSERA sont des marques déposées de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées. ATRIPLA est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb et de Gilead Sciences, LLC

© 2009 Gilead Sciences, Inc.

GS087632-027