



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 janvier 2016

*adéfovir dipivoxil*

### HEPSERA 10 mg, comprimé

1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimé(s) avec fermeture de sécurité enfant (B/30) (CIP : 34009 361 567 6 0)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code ATC               | J05AF08 (antiviral à usage systémique : Inhibiteur nucléotidique)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Motif de l'examen      | <b>Renouvellement de l'inscription</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Liste concernée        | <b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Indications concernées | <p>« Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT), une inflammation hépatique active et une fibrose histologiquement prouvées.</li></ul> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- une maladie hépatique décompensée en association avec un second agent exempt de résistance croisée à Hepsera. »</li></ul> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM                                                              | 06/03/2003 (procédure centralisée) ;<br><br>Rectificatifs d'AMM : 30/06/2009, 21/12/2011, 20/08/2012, 16/05/2013 et 20/03/2014 (cf. annexe 1)<br><br>Suivi particulier de pharmacovigilance/PGR                               |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | liste I<br>prescription initiale semestrielle réservée à certains spécialistes<br>prescription réservée aux spécialistes et services d'hépto/gastro-entérologie, d'infectiologie et de médecine interne                       |
| Classement ATC                                                   | J anti-infectieux à usage systémique<br>J05 antiviraux à usage systémique<br>J05A antiviraux à action directe<br>J05AF inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse<br>J05AF08 adéfovir dipivoxil |

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande de renouvellement de l'inscription de la spécialité HEPSERA 10 mg (comprimés), réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/12/2009.

Dans son avis du 18/07/2012 les conclusions de la Commission concernant la spécialité HEPSERA ont été les suivantes :

« - Le service médical rendu par cette spécialités reste important dans les indications de l'AMM.  
- Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM. »

## 03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement des patients adultes 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 aminotransférases (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.

- une maladie hépatique décompensée en association avec un second agent exempt de résistance croisée à Hepsera.»

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Les nouvelles données cliniques<sup>1,2</sup> publiées depuis le dernier avis de la Commission de la transparence (18 juillet 2012) ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance

#### 4.2.1 Plan de gestion des risques

HEPSERA fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen mis en place depuis le 3 juillet 2013.

Les risques importants identifiés sont :

- la toxicité rénale (tubulopathie proximale incluant le syndrome de Fanconi) ;
- le développement de résistance ;
- les flambées hépatiques liées à l'arrêt du traitement ;
- les événements osseux (ostéomalacie, etc).

Les risques importants potentiels sont :

- Acidose lactique et hépatomégalie sévère accompagnée d'une stéatose ;

#### 4.2.2 Rapport des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 21/09/2012 au 20/09/2013 :

Toxicité rénale : 142 cas comportant au moins un événement rénal ont été rapportés. Cent sept étaient des notifications spontanées et 35 issus d'essais cliniques. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles de la phosphorémie/phosphatémie (n=71), un syndrome de Fanconi (n=48), une insuffisance rénale (n=23), une néphropathie toxique (n=18), une protéinurie (n=12) et une néphropathie tubulaire (n=12).

Développement de résistance : 174 événements ayant un rapport avec le développement d'une résistance ont été rapportés. Soixante-six étaient des notifications spontanées et 108 des cas issus d'essais cliniques. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une baisse de la réponse thérapeutique (n=33), un développement de résistance (n= 32), un test génotypique de résistance positif (n=23), une inefficacité du traitement (n=22) et une augmentation de la charge virale (n=20).

Événements hépatiques : 66 événements correspondant à une flambée hépatique post-traitement ont été rapportés. Quarante-six étaient des notifications spontanées et 20 étaient issus d'essais cliniques. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une augmentation de la charge virale (n=20) et une augmentation des ALAT (n=15).

Événements osseux : 198 événements osseux ont été rapportés ; 171 étaient des notifications spontanées et 27 étaient issus d'essais cliniques. Les événements indésirables les plus

---

<sup>1</sup> Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. Gastroenterology. 2012;143:629-36

<sup>2</sup> Yim HJ, Seo YS, Yoon EL, Kim CW, Lee CD, Park SH et al. Adding adefovir vs. switching to entecavir for lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ACE study): a 2-year follow-up randomized controlled trial. Liver Int. 2013;33:244-54

fréquemment rapportés ont été une hypophosphatémie (n=55), une ostéomalacie (n=42), une hypophosphorémie (n=15), une ostéoporose (n=13) et des douleurs osseuses (n=13).

Suite à l'évaluation de ce PSUR, le PRAC a demandé au laboratoire Gilead de soumettre une variation de type II (variation 64) relative au RCP d'HEPSERA pour refléter :

- le risque d'altération progressive de la fonction rénale chez les patients recevant un traitement par adéfovir dipivoxil à long-terme ;
- la surveillance du phosphate sérique devant faire partie de la surveillance de la fonction rénale.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :

- 4.3 Contre-indications
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.8 Effets indésirables

Le dernier RCP en vigueur (cf. annexe 1) intègre l'ensemble de ces modifications.

### 4.2.3 Données de tolérance issues de la littérature

Le laboratoire a fourni la publication d'une étude<sup>3</sup> dont l'objectif était de démontrer chez 90 patients la toxicité rénale de l'adéfovir à long terme par rapport à l'interféron PEG. Les données de cette étude confirment la toxicité rénale à long terme de l'adéfovir décrite dans les chapitres précédents.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données GERS de novembre 2014 à octobre 2015, les ventes en ville et à l'hôpital en nombre de flacons de 30 comprimés, ont été de 8 725 flacons.

## 04.4 Stratégie thérapeutique<sup>4,5</sup>

Chez les patients ayant une hépatite B modérée à sévère sans cirrhose et chez les patients avec cirrhose mais sans signe de décompensation, deux stratégies de première ligne peuvent être choisies. La première repose sur l'utilisation de l'interféron alpha (pegylé ou non pegylé) pendant une durée limitée à 1 an, la seconde sur la prescription d'un analogue nucléosidique ou nucléotidique pendant une durée prolongée et sans doute à vie, pour une majorité de malades.

Le traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique est principalement indiqué chez les malades AgHBe positifs n'ayant pas de facteur prédictif de réponse à l'interféron et chez la plupart des malades AgHBe négatifs. Il est également recommandé chez tous les malades ayant une cirrhose, et ce, quel que soit le statut HBe. L'ADN du VHB doit être régulièrement suivi. L'objectif est que l'ADN du VHB soit indétectable par PCR<sup>5</sup>.

Lorsqu'un traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique est décidé, l'entecavir (BARACLUDE) et le ténofovir (VIREAD) sont recommandés en première ligne en raison de leur activité antivirale puissante et de leur profil de résistance supérieur (forte barrière génétique) à ceux des autres analogues (adéfovir, lamivudine, telbuvudine) avec une tolérance relativement bonne.

Dans l'hépatite B chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée, le ténofovir et l'entecavir sont également recommandés comme traitement de 1ère ligne.

---

<sup>3</sup> Mederacke I, Yurdaydin C, Großhennig A, Erhardt A, Cakaloglu Y, Yalcin K et al. Renal function during treatment with adefovir plus peginterferon alfa-2a vs either drug alone in hepatitis B/D co-infection. J Viral Hepat. 2012;19:387-95.

<sup>4</sup> EASL Clinical practice Guidelines: Management chronic hepatitis B. Journal of Hepatology 50 (2009) 227-42

<sup>5</sup> Dhumeaux 2014. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, Rapport de recommandations 2014.

### Place d'HEPSERA dans la stratégie thérapeutique

La place de la spécialité HEPSERA dans la stratégie thérapeutique, n'a pas été modifiée depuis le précédent avis de la Commission de la Transparence du 18 juillet 2012 :

« HEPSERA (adéfovir) n'est plus un traitement de choix en première ligne en raison de l'arrivée sur le marché des analogues nucléo(s)tidiques de dernière génération (NUC) représentés par entecavir et ténofovir. Il reste cependant utile chez les patients déjà traités, qui le supportent bien et chez qui il reste efficace et en l'absence d'accès aux NUC de dernière génération. Il représente aussi une option chez les patients co-infectés par le VIH dans les très rares circonstances où le traitement antirétroviral n'est pas entrepris, les molécules sans activité antirétrovirale (interféron pégylé, adéfovir et telbivudine) peuvent être utilisées après avis spécialisé. »

## **05** CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 juillet 2012 n'ont pas à être modifiées.**

### **05.1** Service Médical Rendu

► L'hépatite B est une maladie virale fréquente pouvant engager le pronostic vital. Elle peut conduire à la cirrhose et ses complications : le carcinome hépatocellulaire et la décompensation de la cirrhose. La décompensation de la cirrhose qui associe une insuffisance hépatocellulaire et une hypertension portale peut conduire à des complications telles que l'ictère, l'encéphalopathie hépatique, l'ascite et son infection spontanée ou l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou cardio-tubérositaires. La décompensation de la cirrhose est un élément pronostique très péjoratif.

► Il s'agit d'un traitement curatif.

► Son rapport efficacité/effet indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► HEPSERA (adéfovir) n'est plus un traitement de choix en première ligne en raison de l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments (entecavir et ténofovir). Il reste cependant utile chez les patients déjà traités, qui le supportent bien et chez qui il reste efficace. Il représente aussi une option chez les patients co-infectés par le VIH dans les très rares circonstances où le traitement antirétroviral n'est pas entrepris, les molécules sans activité antirétrovirale (interféron pégylé, adéfovir et telbivudine) peuvent être utilisées après avis spécialisé<sup>5</sup>.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HEPSERA reste important dans les indications de l'AMM.**

### **05.2** Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

► **Conditionnements** : Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## Annexe 1 : Comparatif des modifications d'AMM depuis le 28/05/2009

|                                                      | Libellé précédent |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Libellé nouveau |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Section modifiée                                     | Date              | Libellé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Date            | Libellé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 4.3 Contre-indications                               | 10/08/2011        | Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 21/12/2011      | Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients <b>mentionnés à la rubrique 6.1.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                      | 28/08/2012        | Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 16/05/2013      | Hypersensibilité <del>à la substance active au principe actif</del> ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi | 27/01/2009        | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 chez les patients traités par des médicaments susceptibles d'affecter la fonction rénale.</p> <p>Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant de commencer le traitement par l'adéfovir dipivoxil.</p> <p>.</p> <p>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</p> <p>Patients présentant une fonction rénale normale :<br/>Chez les patients présentant une fonction rénale normale, il est recommandé de surveiller tous les 3 mois les modifications de la créatininémie et de calculer la clairance de la créatinine. Chez les patients à risque d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.8), une surveillance plus fréquente de la fonction rénale doit être envisagée.</p> <p>Patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min :<br/>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.<br/>[...]</p> | 20/03/2014      | <p>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.</p> <p>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. <b>Le traitement au long cours par l'adéfovir dipivoxil peut augmenter le risque d'insuffisance rénale.</b> 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 <b>également</b> chez les patients traités par des médicaments susceptibles d'affecter la fonction rénale.</p> <p>Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant de commencer le traitement par l'adéfovir dipivoxil <b>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.</b></p> <p>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.</p> <p><del>Patients présentant une fonction rénale normale :</del><br/><del>Chez les patients présentant une fonction rénale normale, il est recommandé de surveiller tous les 3 mois les modifications de la créatininémie et de calculer la clairance de la créatinine. Chez les patients à risque d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.8), une surveillance plus fréquente de la fonction rénale doit être envisagée.</del></p> <p>Patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min :<br/>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.<br/>[...]</p> |

|                                                                  | Libellé précédent                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Libellé nouveau |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|----------------------------------------|--|-------------|-----------|-----------------------------------------|--|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|--------------------------------------------------------|--|-------------|--------------|----------------------------------------------------------|--|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--|------------------|-------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--|------------------|----------|
| Section modifiée                                                 | Date                                                                                                                                                                                              | Libellé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Date            | Libellé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| 4.8<br>Effets indésirables                                       | 10/08/2011<br>1                                                                                                                                                                                   | <p>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 %).</p> <p>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 : [...]</p> <p>Affections du système nerveux :<br/>Fréquents (≥ 1/100, &lt; 1/10) : céphalées.<br/>Affections gastro-intestinales :<br/>Fréquents (≥ 1/100, &lt; 1/10) : diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, nausées, flatulences.<br/>Fréquence indéterminée : pancréatite.<br/>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :<br/>Fréquents (≥ 1/100, &lt; 1/10) : rash, prurit.<br/>Affections musculo-squelettiques et systémiques :<br/>Fréquence indéterminée : myopathie, ostéomalacie (tous les deux associées à une tubulopathie rénale proximale).<br/>Affections du rein et des voies urinaires :<br/>Très fréquents (≥ 1/10) : augmentation de la créatinine.<br/>Fréquents (≥ 1/100, &lt; 1/10) : insuffisance rénale, fonction rénale anormale, hypophosphatémie.<br/>Fréquence indéterminée : syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale.<br/>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :<br/>Très fréquents (≥ 1/10) : asthénie.<br/>[...]</p> | 21/12/2011      | <p><b>a. Résumé du profil de sécurité d'emploi</b><br/>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 %).<br/><b>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 %).</b><br/><b>b. Tableau récapitulatif des effets indésirables</b><br/>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 : [...]</p> <p>Les effets indésirables considérés comme au moins possiblement imputables au traitement sont énumérés ci-après, par classes de systèmes d'organes corporels et par <b>fréquence (voir Tableau 1)</b>. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme : très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100, &lt; 1/10) 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).<br/><b>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</b></p> <table><tr><th>Fréquence</th><th>Adéfovir dipivoxil</th></tr><tr><td colspan="2"><u>Affections du système nerveux :</u></td></tr><tr><td>Fréquents :</td><td>Céphalées</td></tr><tr><td colspan="2"><u>Affections gastro-intestinales :</u></td></tr><tr><td>Fréquents :</td><td>Diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, nausées, flatulences</td></tr><tr><td>Indéterminée :</td><td>Pancréatite</td></tr><tr><td colspan="2"><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</u></td></tr><tr><td>Fréquents :</td><td>Rash, prurit</td></tr><tr><td colspan="2"><u>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</u></td></tr><tr><td>Indéterminée :</td><td>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</td></tr><tr><td colspan="2"><u>Affections du rein et des voies urinaires :</u></td></tr><tr><td>Très fréquents :</td><td>Augmentation de la créatinine</td></tr><tr><td>Fréquents :</td><td>Insuffisance rénale, fonction rénale anormale, hypophosphatémie</td></tr><tr><td>Indéterminée :</td><td>Syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale</td></tr><tr><td colspan="2"><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u></td></tr><tr><td>Très fréquents :</td><td>Asthénie</td></tr></table> <p><b>c. Description de certains effets indésirables particuliers</b><br/>[...]<br/>Tolérance chez les patients atteints d'une maladie décompensée : <b>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 %).</b><br/>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.</p> <p><b>d. Population pédiatrique</b><br/>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).</p> | Fréquence | Adéfovir dipivoxil | <u>Affections du système nerveux :</u> |  | Fréquents : | Céphalées | <u>Affections gastro-intestinales :</u> |  | Fréquents : | Diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, nausées, flatulences | Indéterminée : | Pancréatite | <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</u> |  | Fréquents : | Rash, prurit | <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</u> |  | 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 | <u>Affections du rein et des voies urinaires :</u> |  | Très fréquents : | Augmentation de la créatinine | Fréquents : | Insuffisance rénale, fonction rénale anormale, hypophosphatémie | Indéterminée : | Syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale | <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u> |  | Très fréquents : | Asthénie |
| Fréquence                                                        | Adéfovir dipivoxil                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| <u>Affections du système nerveux :</u>                           |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| Fréquents :                                                      | Céphalées                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| <u>Affections gastro-intestinales :</u>                          |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| Fréquents :                                                      | Diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, nausées, flatulences                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| Indéterminée :                                                   | Pancréatite                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</u>           |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| Fréquents :                                                      | Rash, prurit                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</u>         |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| 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 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| <u>Affections du rein et des voies urinaires :</u>               |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| Très fréquents :                                                 | Augmentation de la créatinine                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| Fréquents :                                                      | Insuffisance rénale, fonction rénale anormale, hypophosphatémie                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| Indéterminée :                                                   | Syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u> |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |
| Très fréquents :                                                 | Asthénie                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |                    |                                        |  |             |           |                                         |  |             |                                                                                |                |             |                                                        |  |             |              |                                                          |  |                |                                                                                                                                                                                                   |                                                    |  |                  |                               |             |                                                                 |                |                                                    |                                                                  |  |                  |          |

| Libellé précédent |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Libellé nouveau |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Section modifiée  | Date       | Libellé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Date            | Libellé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                   |            | Tolérance chez les patients atteints d'une maladie décompensée :<br>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 %).<br>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. |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                   | 21/12/2011 | [...]<br>T<br><br>olérance chez les patients atteints d'une maladie décompensée :<br>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.<br><br>d. Population pédiatrique<br>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).                                              | 20/03/2014      | [...]<br>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).<br><br>Tolérance chez les patients atteints d'une maladie décompensée :<br>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.<br><br>d. Population pédiatrique<br>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).<br><br><i>Déclaration des effets indésirables suspectés</i><br><i>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 :</i><br><br><i>France</i><br><i>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm)</i><br><i>et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance</i><br><i>Site internet: <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a></i><br><br><i>Belgique</i><br><i>Agence fédérale des médicaments et des produits de santé</i><br><i>Division Vigilance</i><br><i>EUROSTATION II</i><br><i>Place Victor Horta, 40/ 40</i><br><i>B-1060 Bruxelles</i><br><i>Site internet: <a href="http://www.afmps.be">www.afmps.be</a></i><br><i>e-mail: <a href="mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be">adversedrugreactions@fagg-afmps.be</a></i><br><br><i>Luxembourg</i><br><i>Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments</i><br><i>Villa Louvigny – Allée Marconi</i><br><i>L-2120 Luxembourg</i><br><i>Site internet: <a href="http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html">http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html</a></i> |