

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hepsera 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje adefovirum dipivoxilum 10 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 107,4 mg laktosy (jako monohydrát laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Bílá až šedobílá, okrouhlá, plochá tableta se zkosenými hranami, o průměru 7 mm, na jedné straně je vyraženo „GILEAD“ a „10“ a na druhé straně stylizovaný tvar jater.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Hepsera je indikován k léčbě chronické hepatitidy B u dospělých s:

- kompenzovaným onemocněním jater s prokázanou aktivní virovou replikací, trvale zvýšenými hladinami sérové alanin aminotransferázy (ALT) a histologickým nálezem aktivního zánětu jater a fibrózy. Zahájení léčby přípravkem Hepsera má být zváženo pouze v případě, kdy použití alternativní antivirové látky s vyšší genetickou bariérou rezistence není dostupné nebo vhodné (viz bod 5.1).
- dekompenzovaným onemocněním jater v kombinaci s druhou látkou, která nevykazuje zkříženou rezistenci s přípravkem Hepsera.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii musí zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy B.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka přípravku Hepsera je 10 mg (jedna tableta) jednou denně, užívaná perorálně spolu s jídlem nebo bez jídla.

Vyšší dávky se nesmějí podávat.

Optimální délka léčby není známa. Vztah mezi odpovědí na léčbu a dlouhodobými důsledky jako je hepatocelulární karcinom nebo dekompenzovaná cirhóza není znám.

Pro snížení rizika rezistence a pro dosažení rychlého potlačení viru má být u pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater používán adefovir vždy v kombinaci s druhou látkou, která nevykazuje zkříženou rezistenci s adefovirem.

U pacientů mají být každých šest měsíců sledovány biochemické, virologické a sérologické markery hepatitidy B.

O ukončení léčby by se mělo uvažovat v následujících případech:

- U HBeAg pozitivních pacientů bez jaterní cirhózy se má v léčbě pokračovat po dobu nejméně 6-12 měsíců po potvrzení HBe sérokonverze (ztráty HBeAg a HBV DNA s detekcí protilátek proti HBe), nebo do HBs sérokonverze, nebo do ztráty účinnosti (viz bod 4.4). Po ukončení léčby se mají pravidelně sledovat sérové hladiny ALT a HBV DNA, aby se zjistila jakákoliv pozdější virologická recidiva.
- U HBeAg negativních pacientů bez jaterní cirhózy se má v léčbě pokračovat alespoň do HBs sérokonverze, nebo do zjištění ztráty účinnosti. V případě prodloužené léčby po dobu více než 2 let se doporučuje pravidelné přehodnocování, aby se potvrdilo, že pokračování ve zvolené léčbě je pro pacienta ještě vhodné.

U pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater nebo jaterní cirhózou se ukončení léčby nedoporučuje (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Nejsou dostupné žádné údaje, které by umožnily doporučit dávkování u pacientů nad 65 let (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Adefovir je eliminován renální exkrecí a u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min nebo na dialýze jsou nutné úpravy intervalu mezi dávkami. Doporučená frekvence dávkování ve vztahu k renální funkci nesmí být překročena (viz body 4.4 a 5.2). Navrhovaná změna intervalu mezi dávkami je založena na extrapolaci omezených údajů u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu (*end stage renal disease, ESRD*) a nemusí být optimální.

Pacienti s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min

U těchto pacientů se doporučuje podávat adefovir-dipivoxil (jednu 10 mg tabletu) každých 48 hodin. O bezpečnosti a účinnosti tohoto pokynu pro úpravu intervalu mezi dávkami existují pouze omezené údaje. Proto je nutné u takových pacientů pozorně sledovat klinickou odpověď na léčbu a renální funkci (viz bod 4.4).

Pacienti s clearance kreatininu < 30 ml/min a dialyzovaní pacienti

Neexistují údaje o bezpečnosti a účinnosti, které by pomohly při rozhodování o použití adefovir-dipivoxilu u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min nebo na dialýze. Z tohoto důvodu se u těchto pacientů užívání adefovir-dipivoxilu nedoporučuje a mělo by být zvažováno pouze tehdy, když možné výhody převažují nad možnými riziky. V tom případě, tak jak je možno usuzovat na základě omezených údajů, lze pacientům s clearance kreatininu mezi 10 a 29 ml/min podávat adefovir-dipivoxil (jednu 10 mg tabletu) každých 72 hodin; u hemodialyzovaných pacientů lze podávat adefovir-dipivoxil (jednu 10 mg tabletu) každých 7 dní po 12 hodin trvající dialýze (nebo po 3 dialýzách, každá v trvání 4 hodin). Tito pacienti by měli být pozorně sledováni kvůli možným nežádoucím účinkům a zajištění stálé účinnosti (viz body 4.4 a 4.8). Pro jiné dialyzované pacienty (např. ambulantní pacienty na peritoneální dialýze) nebo nehemodialyzované pacienty s clearance kreatininu méně než 10 ml/min nejsou dostupná žádná doporučení ohledně intervalu mezi dávkami.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pacienti s klinickou rezistencí

Pacienti rezistentní vůči lamivudinu a pacienti s HBV s prokázanou rezistencí k lamivudinu (mutace v rtL180M, rtA181T a/nebo rtM204I/V) se z důvodu snížení rizika rezistence k adefoviru nemají léčit adefovir-dipivoxilem v monoterapii. U pacientů rezistentních vůči lamivudinu i pacientů s HBV

s mutacemi v rtL180M a/nebo rtM204I/V se může adefovir používat v kombinaci s lamivudinem. U pacientů s HBV s mutací rtA181T je však třeba z důvodu rizika snížené citlivosti na adefovir zvážit alternativní léčebné režimy (viz bod 5.1).

Aby se snížilo riziko rezistence u pacientů užívajících adefovir-dipivoxil v monoterapii, má se zvážit modifikace léčby, jestliže sérová hladina HBV DNA zůstává vyšší než 1 000 kopií/ml v a po prvním roce léčby.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Hepsera u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1. Užívání přípravku Hepsera se nedoporučuje u dětí ve věku do 18 let.

Způsob podání

Tablety Hepsera se mají užívat jednou denně, perorálně, spolu s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Pacienti mají být informováni o skutečnosti, že nebylo prokázáno, že by léčba adefovir-dipivoxilem redukovala riziko přenosu viru hepatitidy B na jiné osoby a že proto musí být i nadále dodržována příslušná opatření.

Funkce ledvin

Adefovir se vylučuje ledvinami kombinací glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece. Léčení adefovir-dipivoxilem může mít za následek poruchu funkce ledvin. Dlouhodobá léčba adefovir-dipivoxilem může zvyšovat riziko poruchy funkce ledvin. I když je celkové riziko poruchy renální funkce u pacientů s adekvátní funkcí ledvin nízké, tak nabývá na významu u pacientů tomuto riziku buď vystavených nebo již trpících renální dysfunkcí a také u pacientů dostávajících léčivé přípravky, které mohou renální funkci poškodit.

Před zahájením léčby adefovir-dipivoxilem se u všech pacientů doporučuje vypočítat clearance kreatininu a monitorovat renální funkce (clearance kreatininu a sérová hladina fosfátů) každé čtyři týdny během prvního roku a poté každé tři měsíce. U pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin je třeba zvážit častější sledování renální funkce.

U pacientů, u nichž se rozvine renální insuficience a kteří trpí pokročilým onemocněním jater nebo jaterní cirhózou, má se zvážit úprava intervalu mezi dávkami adefoviru nebo přechod na alternativní léčbu hepatitidy B. Ukončení léčby chronické hepatitidy B se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min

U těchto pacientů se má upravit interval mezi dávkami adefovir-dipivoxilu (viz bod 4.2). Navíc je třeba pozorně sledovat renální funkce, a to tak často, jak to odpovídá zdravotnímu stavu jednotlivých pacientů.

Pacienti s clearance kreatininu < 30 ml/min a dialyzovaní pacienti

Užívání adefovir-dipivoxilu se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min nebo na dialýze. Podání adefovir-dipivoxilu těmto pacientům má být zvažováno pouze tehdy, když možné výhody převažují nad možnými riziky. Jestliže je léčba adefovir-dipivoxilem považována za nezbytnou, interval mezi dávkami by měl být upraven (viz bod 4.2). Tito pacienti mají být pozorně sledováni kvůli možným nežádoucím účinkům a zajištění stálé účinnosti.

Pacienti, kterým jsou podávány léčivé přípravky, které mohou ovlivnit renální funkci
Adefovir-dipivoxil se nemá podávat současně s tenofovir-disoproxil-fumarátem (Viread).

U pacientů, kterým jsou podávány další léčivé přípravky, které mohou ovlivnit renální funkci nebo které jsou vylučovány renální exkrecí (např. cyklosporin a takrolimus, intravenózně podávané aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, pentamidin, vankomycin nebo léčivé přípravky, které jsou vylučovány stejným renálním transportérem, lidským organickým aniontovým transportérem 1 (*human Organic Anion Transporter 1, hOAT1*), jako je cidofovir) se doporučuje postupovat opatrně. Současné podávání 10 mg adefovir-dipivoxilu s léčivými přípravky může vést u těchto pacientů ke zvýšení sérových koncentrací adefoviru nebo současně podávaného léčivého přípravku. Renální funkce u těchto pacientů mají být pozorně sledovány tak často, jak to odpovídá zdravotnímu stavu jednotlivých pacientů.

Pokud jde o renální bezpečnost u pacientů před a po transplantaci s HBV rezistentní k lamivudinu, viz bod 4.8.

Funkce jater

Spontánní exacerbace chronické hepatitidy B jsou relativně časté a jsou charakterizovány přechodným zvýšením sérové hladiny ALT. Po nasazení antivirové terapie se může u některých pacientů sérová hladina ALT zvýšit, zatímco sérová hladina HBV DNA klesá. U pacientů s kompenzovaným onemocněním jater tato zvýšení sérové hladiny ALT obvykle nedoprovází zvýšení koncentrace sérové hladiny bilirubinu nebo jaterní dekompenzace (viz bod 4.8).

Pacienti s pokročilým onemocněním jater nebo cirhózou mohou být vystaveni vyššímu riziku jaterní dekompenzace po exacerbaci hepatitidy, která může být i fatální. U těchto pacientů, včetně pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater, se nedoporučuje ukončení léčby a tito pacienti mají být během léčby pozorně sledováni.

V případě, že se u těchto pacientů rozvine renální insuficience, viz *Funkce ledvin* výše.

Je-li nezbytné ukončení léčby, pacienti by měli být pečlivě sledováni po několik měsíců po ukončení léčby, protože se stalo, že po ukončení léčby 10 mg adefovir-dipivoxilu se objevila exacerbace hepatitidy. K těmto exacerbacím došlo při absenci HBeAg sérokonverze a projevila se jako zvýšení ALT a HBV DNA v séru. Zvýšení sérové hladiny ALT, ke kterému došlo u pacientů s kompenzovanou funkcí jater léčených 10 mg adefovir-dipivoxilem, nebylo provázáno klinickými ani laboratorními změnami spojenými s jaterní dekompenzací. Pacienti mají být po ukončení léčby pečlivě sledováni. Většina exacerbací hepatitidy po léčbě byla pozorována během 12 týdnů po ukončení léčby 10 mg adefovir-dipivoxilu.

Laktátová acidóza a těžká hepatomegalie se steatózou

Při použití nukleosidových analogů byl zaznamenán vznik laktátové acidózy (při absenci hypoxemie), někdy fatální, obvykle spojená s těžkou hepatomegalií a jaterní steatózou. Protože je adefovir strukturálně příbuzný nukleosidovým analogům, nemůžeme toto riziko vyloučit. Jakmile se objeví rychle se zvyšující hladiny aminotransferáz, progresivní hepatomegalie nebo metabolická/laktátová acidóza neznámé etiologie, je nutné léčbu nukleosidovými analogy ukončit. Benigní problémy s trávením, jako je nauzea, zvracení a bolest břicha, mohou ukazovat na rozvoj laktátové acidózy. Těžké případy, někdy s fatálními důsledky, byly spojeny s pankreatitidou, selháním jater/jaterní steatózou, renálním selháním a vysokými hladinami sérového laktátu. Je nutná zvýšená pozornost, jsou-li nukleosidové analogy předepsány pacientům (zvláště obézním ženám) s hepatomegalií, hepatitidou nebo jinými známými faktory, které jsou rizikové pro onemocnění jater. Tito pacienti musí být pozorně sledováni.

Lékaři se mají ujistit, že změny ALT jsou spojeny se zlepšením ostatních laboratorních markerů chronické hepatitidy B, aby rozlišili zvýšení aminotransferáz jako odpověď na léčení od zvýšení potenciálně vztaženého k laktátové acidóze.

Souběžná infekce s hepatitidou C nebo D

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti adefovir-dipivoxilu u pacientů souběžně infikovaných hepatitidou C nebo D.

Souběžná infekce s HIV

K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti 10 mg adefovir-dipivoxilu u pacientů s chronickou hepatitidou B, souběžně infikovaných HIV. Ke dnešnímu dni není důkaz, že by denní dávkování 10 mg adefovir-dipivoxilu mělo za následek objevení mutací pro rezistenci spojenou s podáváním adefoviru v HIV reverzní transkriptáze. Nicméně existuje potenciální riziko selekce kmenů HIV rezistentních k adefoviru s možnou zkříženou rezistencí k jiným antivirovým léčivým přípravkům.

Pokud je to možné, má být léčení hepatitidy B adefovir-dipivoxilem u pacientů souběžně infikovaných HIV vyhrazeno pacientům s kontrolovanou HIV RNA. Neprokázalo se, že by léčení 10 mg adefovir-dipivoxilu bylo účinné proti replikaci HIV, a proto nemá být používáno ke kontrole HIV infekce.

Starší pacienti

Klinické zkušenosti u pacientů > 65 let věku jsou velmi omezené. Adefovir-dipivoxil má být předepisován starším lidem s opatrností, s vědomím, že u těchto pacientů je vyšší frekvence snížené renální funkce nebo funkce srdce, že mají vyšší počet souběžných onemocnění nebo že jim jsou současně podávány jiné léčivé přípravky.

Rezistence

Rezistence k adefovir-dipivoxilu (viz bod 5.1) může vést k opětovnému zvýšení virové nálože, což může mít za následek exacerbaci hepatitidy B, která v případě snížené funkce jater může vést k jaterní dekompenzaci s možnými fatálními důsledky. Virologická odpověď se u pacientů léčených adefovir-dipivoxilem má pečlivě sledovat s měřením hladiny HBV DNA každé 3 měsíce. Jestliže se objeví opětovné zvýšení virové nálože, má se provést testování rezistence. V případě vzniku rezistence je třeba léčbu modifikovat.

Přípravek Hepsera obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají proto tento přípravek užívat.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě výsledků pokusů *in vitro*, kdy adefovir neovlivnil žádné běžné CYP izoformy, o nichž je známo, že působí na lidský metabolismus léků a na základě známé cesty eliminace adefoviru je potenciál interakcí adefoviru s jinými léčivými přípravky zprostředkovaných CYP450 nízký. Klinická studie u pacientů po transplantaci jater ukázala, že při podávání 10 mg adefovir-dipivoxilu jednou denně současně s takrolimem, což je imunosupresivum metabolizované převážně prostřednictvím systému CYP450, nedochází k žádné farmakokinetické interakci. Farmakokinetická interakce mezi adefovirem a imunosupresivem cyklosporin je rovněž považována za nepravděpodobnou, jelikož cyklosporin je metabolizován stejnou cestou jako takrolimus. Při současném podávání takrolimu nebo cyklosporinu spolu s adefovir-dipivoxilem se ovšem doporučuje pečlivé sledování renálních funkcí vzhledem k tomu, že je obě tyto látky mohou ovlivňovat (viz bod 4.4).

Současné podávání 10 mg adefovir-dipivoxilu a 100 mg lamivudinu nezměnilo farmakokinetický profil žádného z obou léčivých přípravků.

Adefovir se vylučuje ledvinami kombinací glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece. Současné podávání 10 mg adefovir-dipivoxilu s jinými léčivými přípravky eliminovanými tubulární sekrecí

nebo měnicími tubulární funkce může zvýšit sérové koncentrace adefoviru nebo současně podávaného léčivého přípravku (viz bod 4.4).

Vzhledem k vysoké farmakokinetické variabilitě pegylovaného interferonu nelze vyvodit definitivní závěr ohledně účinku současného podávání adefoviru a pegylovaného interferonu na farmakokinetický profil kteréhokoli z obou léčivých přípravků. I když je farmakokinetická interakce nepravděpodobná vzhledem k různým cestám eliminace obou přípravků, přesto se při jejich současném podávání doporučuje postupovat opatrně.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Adefovir-dipivoxil musí být používán společně s účinnou antikoncepcí.

Těhotenství

Údaje o podávání adefovir-dipivoxilu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech, kterým se podával adefovir intravenózně v toxických dávkách, prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Studie na zvířatech, kterým se přípravek podával perorálně, nenaznačují teratogenní ani fetotoxický účinek.

Podávání adefovir-dipivoxilu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Adefovir-dipivoxil má být podáván v době těhotenství pouze, pokud potenciální přínos odůvodňuje možné riziko pro plod.

Nejsou údaje o účinku adefovir-dipivoxilu na přenos HBV z matky na dítě. Proto by se měly dodržovat standardní doporučené postupy imunizace kojenců, aby se předešlo neonatální infekci HBV.

Kojení

Není známo, zda se adefovir-dipivoxil vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Je doporučeno, aby matky léčené adefovir-dipivoxilem nekojily své děti.

Fertilita

O účincích adefovir-dipivoxilu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky adefovir-dipivoxilu na samčí ani samičí fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Předpokládá se, že přípravek Hepsera nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnosti řídit a obsluhovat stroje. Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

U pacientů s kompenzovaným onemocněním jater byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během 48 týdnů léčby adefovir-dipivoxilem astenie (13 %), bolesti hlavy (9 %), bolesti břicha (9 %) a nauzea (5 %).

U pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater, během léčby adefovir-dipivoxilem až po dobu 203 týdnů, byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky zvýšená hladina kreatininu (7 %) a astenie (5 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na zkušenostech získaných ze sledování po uvedení na trh a na základě tří pivotních klinických studií u pacientů s chronickou hepatitidou B:

- dvou studií, kontrolovaných placebem, ve kterých dostávalo 522 pacientů s chronickou hepatitidou B a kompenzovaným onemocněním jater dvojité zaslepenou léčbu 10 mg adefovir-dipivoxilem (n=294) nebo placebo (n=228) po dobu 48 týdnů.
- jedné otevřené studie, ve které byli pacienti s HBV rezistentní k lamivudinu před (n=226) a po (n=241) transplantaci jater léčeni 10 mg adefovir-dipivoxilem jednou denně, až po dobu 203 týdnů (medián doby trvání léčby 51 a 99 týdnů).

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky, které mohou být alespoň částečně spojeny s léčbou, v rozdělení podle orgánových systémů a frekvence (viz tabulka 1). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) nebo není známo (nežádoucí účinky identifikovány během sledování bezpečnosti po uvedení na trh, jejich frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Tabulkový přehled nežádoucích účinků spojovaných s adefovir-dipivoxilem na základě zkušeností z klinických studií a zkušeností po uvedení na trh

Frekvence	Adefovir-dipivoxil
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Časté:	bolesti hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Časté:	průjem, zvracení, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea, flatulence
Není známo:	pankreatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté:	vyrážka, svědění
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Není známo:	osteomalacie (projevující se jako bolest kostí a občas přispívající ke zlomeninám) a myopatie, obě spojené s proximální renální tubulopatií
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	
Velmi časté:	zvýšená hladina kreatininu
Časté:	renální selhání, abnormální renální funkce, hypofosfatemie
Méně časté:	Proximální renální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Velmi časté:	astenie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Exacerbace hepatitidy

Po ukončení léčby 10 mg adefovir-dipivoxilem se objevily klinické a laboratorní důkazy exacerbace hepatitidy (viz bod 4.4).

Dlouhodobé údaje o bezpečnosti u pacientů s kompenzovaným onemocněním jater

V dlouhodobé studii bezpečnosti u 125 HBeAg negativních pacientů s kompenzovaným onemocněním jater byl profil nežádoucích účinků po střední době léčby 226 týdnů celkově nezměněn. Nebyly pozorovány žádné klinicky signifikantní změny renální funkce. Při dlouhodobé léčbě však bylo u 3 % pacientů hlášeno mírné až střední zvýšení sérových koncentrací kreatininu, u 4 % pacientů hypofosfatémie a u 6 % pacientů snížení koncentrací karnitinu.

V dlouhodobé studii bezpečnosti u 65 HBeAg pozitivních pacientů s kompenzovaným onemocněním jater (po střední době léčby 234 týdnů) bylo u 6 pacientů (9 %) potvrzeno zvýšení sérové hladiny kreatininu nejméně o 0,5 mg/dl oproti výchozí úrovni a 2 pacienti přerušili studii z důvodu zvýšených sérových koncentrací kreatininu. Pacienti, u kterých byla zvýšená hladina kreatininu o $\geq 0,3$ mg/dl zjištěna do 48. týdnu byli vystaveni statisticky signifikantně vyššímu riziku následného zvýšení

hladiny kreatininu $\geq 0,5$ mg/dl. Hypofosfatémie a snížení koncentrací karnitinu byly hlášeny u 3 % dlouhodobě léčených pacientů.

Na základě údajů získaných po uvedení na trh může vést dlouhodobá léčba adefovir-dipivoxilem k progresivní změně renální funkce s následnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Bezpečnost u pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater

Renální toxicita je důležitým rysem bezpečnostního profilu adefovir-dipivoxilu u pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater. V klinických studiích s pacienty čekajícími na transplantaci jater a s pacienty po transplantaci jater ukončila 4 % pacientů (19/467) léčbu adefovir-dipivoxilem z důvodu nežádoucích renálních účinků.

Pediatrická populace

Vzhledem k tomu, že neexistuje dostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti, by přípravek Hepsera neměl být používán u dětí ve věku do 18 let (viz body 4.2 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Podávání 500 mg adefovir-dipivoxilu denně po 2 týdny a 250 mg denně po 12 týdnů je spojeno s gastrointestinálními poruchami, uvedenými výše a anorexií.

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity a v případě potřeby zahájena standardní podpůrná léčba.

Adefovir může být odstraněn hemodialýzou; střední clearance adefoviru hemodialýzou je 104 ml/min. Eliminace adefoviru peritoneální dialýzou nebyla studována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF08.

Mechanismus účinku

Adefovir-dipivoxil je perorální prolečivo adefoviru, acyklického nukleotidového fosfonátového analogu adenosin-monofosfátu, který je aktivně transportován do savčích buněk, kde je enzymy hostitele konvertován na adefovir-difosfát. Adefovir-difosfát inhibuje virové polymerázy kompeticí o přímou vazbu s přírodním substrátem (deoxyadenosin-trifosfát) a po začlenění do virové DNA způsobuje ukončení DNA řetězce.

Farmakodynamické účinky

Adefovir-difosfát selektivně inhibuje HBV DNA polymerázy v koncentracích 12-, 700- a 10krát nižších, než jsou třeba k inhibici lidských DNA polymeráz α , β a γ . Adefovir-difosfát má nitrobuněčný poločas od 12 do 36 hodin v aktivovaných a klidových lymfocytech.

Adefovir je aktivní proti hepadnavirům *in vitro*, včetně všech známých forem HBV rezistentních k lamivudinu (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), mutacím spojených s famciklovirem (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S nebo rtV207I) a *escape* mutacím imunoglobulinu hepatitidy B (rtT128N a rtW153Q) a *in vivo* u zvířecích modelů hepadnavirové replikace.

Klinická účinnost a bezpečnost

Důkaz přínosu adefovir-dipivoxilu je založena na histologických, virologických, biochemických a sérologických reakcích u dospělých s:

- HBeAg pozitivní a HBeAg negativní chronickou hepatitidou B s kompenzovaným onemocněním jater.
- HBV rezistentní k lamivudinu s kompenzovaným nebo dekompenzovaným onemocněním jater, včetně pacientů před a po transplantaci jater nebo pacientů souběžně infikovaných HIV. Ve většině těchto studií byl adefovir-dipivoxil 10 mg přidán k probíhajícímu léčení lamivudinem u pacientů, u nichž selhávala lamivudinová terapie.

V těchto klinických studiích měli pacienti aktivní virovou replikaci (HBV DNA $\geq 100\,000$ kopií/ml) a zvýšené hladiny ALT ($\geq 1,2$ x horní hranice normální hladiny (*Upper Limit of Normal*, ULN)).

Zkušenosti u pacientů s kompenzovaným onemocněním jater

Ve dvou placebem kontrolovaných studiích (celkové n=522) u pacientů s HBeAg pozitivní nebo HBeAg negativní chronickou hepatitidou B s kompenzovaným onemocněním jater mělo signifikantně více pacientů ($p < 0,001$) ve skupinách 10 mg adefovir-dipivoxilu (53 a 64 %) histologické zlepšení v 48. týdnu z výchozí úrovně jako ve placebových skupinách (25 a 33 %). Zlepšení bylo stanoveno jako redukce z výchozí úrovně o dva a více bodů Knodellova nekro-zánětlivého skóre bez současného zhoršení Knodellova skóre fibrózy. Histologické zlepšení bylo patrné bez ohledu na výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky hepatitidy B, včetně předchozí terapie interferonem alfa. Vysoké výchozí hladiny ALT (≥ 2 x ULN) a skóre Knodellova indexu histologické aktivity (*Histology Activity Index*, HAI) (≥ 10) a nízká HBV DNA ($< 7,6 \log_{10}$ kopií/ml) byly spojeny s větším histologickým zlepšením. Slepé, odstupňované vyhodnocení výchozích hodnot jak nekro-zánětlivé aktivity, tak fibrózy a hodnot v 48. týdnu ukázalo, že ve srovnání s pacienty léčenými placebem pacienti léčení 10 mg adefovir-dipivoxilu měli nekro-zánětlivá a skóre fibrózy zlepšená.

Hodnocení změn ve fibróze pomocí Knodellových skóre po 48 týdenním léčení potvrzuje, že pacienti léčení adefovir-dipivoxilem 10 mg měli více regresí a méně progresí fibrózy než pacienti léčení placebem.

Ve dvou výše uvedených studiích bylo léčení 10 mg adefovir-dipivoxilu v poměru k léčení placebem spojeno se signifikantní redukcí sérové HBV DNA (3,52 a 3,91 $\log_{10}$ kopií/ml oproti 0,55 a 1,35 $\log_{10}$ kopií/ml), se zvýšeným podílem pacientů s normalizací ALT (48 a 72 % oproti 16 a 29 %) nebo se zvýšeným podílem pacientů s HBV DNA v séru pod hranicí kvantifikovatelnosti (< 400 kopií/ml *Roche Amplicor Monitor PCR assay*) (21 a 51 % oproti 0 %). Ve studii s HBeAg pozitivními pacienty byla po 48 týdnech léčení HBeAg sérokonverze (12 %) a ztráta HBeAg (24 %) pozorována signifikantně častěji u pacientů dostávajících 10 mg adefovir-dipivoxilu než u pacientů dostávajících placebo (6 % a 11 %).

V HBeAg pozitivní studii vedla léčba delší než 48 týdnů k další redukcí sérových hladin HBV DNA a ke zvýšení podílu pacientů s normalizací ALT, se ztrátou HBeAg a sérokonverzí.

V HBeAg negativní studii byli pacienti léčení adefovir-dipivoxilem (0-48 týdnů) slepě znovu randomizováni k pokračování v léčbě adefovir-dipivoxilem nebo k užívání placeba po dalších 48 týdnů. V 96. týdnu měli pacienti, kteří pokračovali v léčbě adefovir-dipivoxilem 10 mg, zachované potlačení sérového HBV s udržení redukce, která byla pozorována v 48. týdnu. U více než dvou třetin pacientů bylo potlačení sérové HBV DNA spojeno s normalizací hladin ALT. U většiny pacientů, kteří ukončili léčbu adefovir-dipivoxilem, se sérové hladiny HBV DNA a ALT vrátily k výchozím hodnotám.

Léčba adefovir-dipivoxilem vedla ke zlepšení jaterní fibrózy z výchozí úrovně do 96 týdnů terapie při analýze pomocí Ishakova skóre (střední změna: $\Delta = -1$). Při použití Knodellova skóre fibrózy nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi skupinami ve středním skóre fibrózy.

Pacientům, kteří dokončili prvních 96 týdnů HBeAg negativní studie a kteří byli léčeni adefovir-dipivoxilem během 49. až 96. týdne, byla nabídnuta příležitost užívat otevřenou léčbu adefovir-dipivoxilem od 97. týdne do 240. týdne studie. Po léčbě adefovir-dipivoxilem po dobu až 240 týdnů zůstaly sérové hladiny HBV DNA nedetekovatelné a hladiny ALT se normalizovaly u přibližně dvou třetin pacientů. Klinicky a statisticky signifikantní zlepšení fibrózy bylo pozorováno na základě změn Ishakova skóre od počátku léčby adefovir-dipivoxilem do konce studie (240. týden) (střední změna: $\Delta = -1$). U 7 z 12 pacientů (58 %), kteří měli na začátku studie přemostující fibrózu nebo cirhózu, došlo na konci studie ke zlepšení Ishakova skóre fibrózy o ≥ 2 body. Pět pacientů dosáhlo a udrželo HBsAg sérokonverzi (HBsAg negativní/HBsAb pozitivní).

Zkušenosti u pacientů před a po transplantaci jater s HBV rezistentním k lamivudinu

V klinické studii u 394 pacientů s chronickou hepatitidou B s HBV rezistentním k lamivudinu (před transplantací jater (n=186) a po transplantaci jater (n=208)) mělo léčení 10 mg adefovir-dipivoxilem za následek střední redukci sérové HBV DNA na 4,1 a 4,2 $\log_{10}$ kopií/ml v 48. týdnu. Ve skupině pacientů před transplantací jater dosáhlo ve 48. týdnu 77 ze 109 (71 %) pacientů a ve skupině pacientů po transplantaci jater 64 ze 159 (40 %) pacientů nedetekovatelných hladin HBV DNA ($< 1\,000$ kopií/ml Roche Amplicor Monitor PCR assay). Léčení adefovir-dipivoxilem 10 mg vykazovalo obdobnou účinnost bez ohledu na výchozí vzorce mutací HBV DNA polymerázy rezistentních k lamivudinu. Podle Child-Pugh-Turcottova skóre bylo pozorováno zlepšení nebo stabilizace. V 48. týdnu byla u 51-85 % pacientů patrná normalizace ALT, albuminu, bilirubinu a protrombinového času.

Ve skupině pacientů před transplantací jater dosáhlo 25 z 33 (76 %) pacientů nedetekovatelných hladin HBV DNA a 84 % pacientů dosáhlo v 96. týdnu normalizace ALT. Ve skupině pacientů po transplantaci jater dosáhlo 61 z 94 (65 %) pacientů nedetekovatelných hladin HBV DNA v 96. týdnu a 35 ze 45 (78 %) pacientů ve 144. týdnu. U 70 % a 58 % pacientů byly hladiny ALT při těchto kontrolách v souvislosti se studií normalizovány. Klinický význam těchto nálezů ve vztahu k histologickému zlepšení není znám.

Zkušenosti u pacientů s kompenzovaným onemocněním jater a HBV rezistentním k lamivudinu

Ve dvojité zaslepené srovnávací studii s pacienty s chronickou hepatitidou B s HBV rezistentním k lamivudinu (n=58) nebyla po 48 týdnech léčení lamivudinem žádná střední redukce HBV DNA z výchozí úrovně. 48 týdnů léčení samotnými 10 mg adefovir-dipivoxilu nebo v kombinaci s lamivudinem mělo za následek podobně signifikantní pokles v středních hladinách sérové HBV DNA z výchozí úrovně (4,04 $\log_{10}$ kopií/ml a 3,59 $\log_{10}$ kopií/ml). Klinický význam těchto pozorovaných změn v HBV DNA nebyl stanoven.

Zkušenosti u pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater a HBV rezistentním k lamivudinu

U 40 HBeAg pozitivních nebo HBeAg negativních pacientů s HBV rezistentním k lamivudinu a dekompenzovaným onemocněním jater, kteří byli léčeni 100 mg lamivudinu, znamenalo přidání léčení 10 mg adefovir-dipivoxilu po dobu 52 týdnů střední redukci HBV DNA na 4,6 $\log_{10}$ kopií/ml. Zlepšení funkce jater bylo možné pozorovat také po roce terapie.

Zkušenosti u pacientů se souběžnou infekcí HIV a HBV rezistentním k lamivudinu

V otevřené studii vedené řešitelem u 35 pacientů s chronickou hepatitidou B s HBV rezistentním k lamivudinu a souběžně infikovanými HIV vedla pokračující léčba 10 mg adefovir-dipivoxilem k progresivní redukci hladin sérové HBV DNA a hladin ALT v průběhu celé doby léčby trvající až 144 týdnů.

V druhé otevřené, jednoramenné studii s 18 pacienty se souběžnou infekcí HIV/HBV rezistentní k lamivudinu bylo k probíhající terapii lamivudinem přidáno 10 mg adefovir-dipivoxilu a pegylovaný interferon alfa-2a. Pacienti byli všichni HBeAg pozitivní, s mediánem počtu buněk CD4 441 buněk/mm³ (žádný z pacientů neměl počet CD4 < 200 buněk/mm³). Během terapie byly po dobu až 48 týdnů léčby hladiny HBV DNA v séru významně nižší ve srovnání s výchozími hodnotami, zatímco hladiny ALT progresivně klesaly od 12. týdne. Avšak odpověď hladiny HBV DNA, které bylo dosaženo během léčby, nebyla v období bez terapie udržena, jelikož všem pacientům po

přerušení podávání adefovir-dipivoxilu a pegylovaného interferonu alfa-2a hladina HBV DNA opět stoupla. Během studie se žádný z pacientů nestal HBsAg nebo HBeAg negativní. Vzhledem k malé velikosti vzorku a designu studie, zvláště pak vzhledem k chybějícímu rameni s pegylovaným interferonem alfa-2a v monoterapii a rameni s monoterapií adefovirem není možné vyvodit formální závěry pro nejlepší terapeutický postup u pacientů se souběžnou infekcí HIV a HBV rezistentní k lamivudinu.

Klinická rezistence u pacientů užívajících adefovir-dipivoxil jako monoterapii a v kombinaci s lamivudinem

V několika klinických studiích (pacienti HBeAg pozitivní, pacienti HBeAg negativní, pacienti před a po transplantaci jater s HBV rezistentní k lamivudinu a pacienti se souběžnou infekcí HIV a HBV rezistentní k lamivudinu) byly na izolátech HBV od 379 z celkem 629 pacientů léčených adefovir-dipivoxilem po dobu 48 týdnů prováděny genotypové analýzy. Když byli pacienti genotypováni na počátku studie a v 48. týdnu, nebyly zjištěny žádné mutace HBV DNA polymerázy, spojené s rezistencí k adefoviru. Po 96 týdnech léčby adefovir-dipivoxilem byla provedena kontrola rezistencí u 293 pacientů, po 144 týdnech u 221 pacientů, po 192 týdnech u 116 pacientů a po 240 týdnech u 64 pacientů. V genu pro HBV polymerázu byly identifikovány dvě nové mutace v konzervovaných oblastech (rtN236T a rtA181V), které způsobily klinickou rezistenci k adefovir-dipivoxilu. Souhrnná pravděpodobnost vzniku těchto mutací pro rezistenci spojených s podáváním adefoviru u všech pacientů léčených adefovir-dipivoxilem byla 0 % ve 48. týdnu a přibližně 2 % po 96 týdnech, 7 % po 144 týdnech, 14 % po 192 týdnech a 25 % po 240 týdnech.

Klinická rezistence ve studiích monoterapie u pacientů dosud neléčených nukleosidy

U pacientů užívajících adefovir-dipivoxil jako monoterapii (HBeAg negativní studie) byla souhrnná pravděpodobnost vzniku mutací pro rezistenci spojených s podáváním adefoviru 0 % ve 48. týdnu, 3 % v 96. týdnu, 11 % ve 144. týdnu, 18 % ve 192. týdnu a 29 % v 240. týdnu. Kromě toho byl dlouhodobý (4 až 5 let) rozvoj rezistence k adefovir-dipivoxilu signifikantně nižší u pacientů, jejichž sérová hladina HBV DNA byla pod hranici kvantifikovatelnosti (< 1 000 kopií/ml) ve 48. týdnu ve srovnání s pacienty se sérovou hladinou HBV DNA nad 1 000 kopií/ml ve 48. týdnu. U HBeAg pozitivních pacientů byl výskyt mutací pro rezistenci spojených s podáváním adefoviru 3 % (2/65) po průměrné době léčby 135 týdnů, 17 % (11/65) po střední době léčby 189 týdnů a 20 % (13/65) po průměrné době léčby 235 týdnů.

Klinická rezistence ve studiích, v nichž byl adefovir-dipivoxil přidán k probíhající léčbě lamivudinem u pacientů rezistentních k lamivudinu

V otevřené studii u pacientů před a po transplantaci jater s klinickým důkazem HBV rezistentní k lamivudinu nebyly ve 48. týdnu pozorovány žádné mutace pro rezistenci spojené s podáváním adefoviru. Během až 3 leté léčby se u žádného pacienta užívajícího adefovir-dipivoxil současně s lamivudinem nerozvinula rezistence k adefovir-dipivoxilu. U 4 pacientů, kteří ukončili léčbu lamivudinem, se však rozvinula mutace rtN236T během léčby adefovir-dipivoxilem v monoterapii, a u všech se znovu objevil HBV v séru.

V současnosti dostupné údaje získané jak *in vitro* tak u pacientů nasvědčují tomu, že HBV vykazující mutaci rtN236T pro rezistenci spojenou s podáváním adefoviru je citlivý na lamivudin. Předběžné klinické údaje nasvědčují tomu, že mutace rtA181V pro rezistenci spojená s podáváním adefoviru může způsobit sníženou citlivost na lamivudin a mutace rtA181T spojená s podáváním lamivudinu může způsobit sníženou citlivost na adefovir-dipivoxil.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost adefovir-dipivoxilu v denní dávce 0,25 mg/kg až 10 mg u dětí a dospívajících (ve věku od 2 do < 18 let) byly hodnoceny ve dvojitě zaslepené, randomizované studii kontrolované placebem u 173 pediatrických pacientů (115 užívajících adefovir-dipivoxil, 58 užívajících placebo) s HBeAg pozitivní chronickou hepatitidou B, sérovou hladinou ALT $\geq 1,5 \times$ ULN a s kompenzovaným onemocněním jater. U dětí ve věku 2 až 11 let nebyl ve 48. týdnu pozorován žádný statisticky signifikantní rozdíl v počtu pacientů, u kterých bylo dosaženo primárního cílového parametru léčby < 1 000 kopií/ml sérové HBV DNA a normální hladiny ALT, mezi skupinou užívající placebo a skupinou užívající adefovir-dipivoxil. V populaci dospívajících (n=83) (ve věku od 12

do < 18 let) bylo primárního cílového parametru účinnosti a signifikantního snížení hladin sérové HBV DNA dosaženo u významně většího procenta pacientů léčených adefovir-dipivoxilem (23 %) v porovnání s pacienty, kteří užívali placebo (0 %). Avšak poměr pacientů, kteří dosáhli HBeAg sérokonverze ve 48. týdnu byl u dospívajících pacientů ve skupině placebo a ve skupině adefovir-dipivoxilu 10 mg podobný (11 %).

Celkově byl bezpečnostní profil adefovir-dipivoxilu u dětí konzistentní se známým profilem bezpečnosti u dospělých. Avšak ve skupině adefoviru byla v porovnání se skupinou placebo pozorována častěji ztráta chuti k jídlu a/nebo snížený příjem potravy. Ve 48. a 96. týdnu měly u pacientů léčených adefovir-dipivoxilem průměrné změny z výchozí hodnoty Z skóre hmotnosti a indexu BMI tendenci se snižovat. Ve 48. týdnu byla všem pacientům, kteří užívali placebo a kteří nedosáhli HBeAg nebo HBsAg sérokonverze, a také všem pacientům léčeným adefovir-dipivoxilem nabídnuta příležitost pokračovat v otevřené fázi léčby adefovir-dipivoxilem od 49. týdne do 240. týdne studie. Po ukončení léčby adefovir-dipivoxilem byla v průběhu 3 leté otevřené fáze studie hlášena vysoká míra (30 %) náhlých zhoršení onemocnění jater. Mimoto u nízkého počtu pacientů, kteří nadále užívali léčivý přípravek ve 240. týdnu (n=12), bylo Z skóre indexu BMI nižší, než je typické pro jejich věk a pohlaví. U velmi malého počtu pacientů se do 5 let vyvinuly mutace spojené s podáváním adefoviru; počet pacientů, kteří nadále užívali léčivé přípravky po 96. týdnu, byl však omezený. Vzhledem k tomu, že dostupné klinické údaje jsou omezené, není možné vyvodit definitivní závěry o poměru přínosu/rizika léčby adefovirem u dětí s chronickou hepatitidou B (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Adefovir-dipivoxil je dipivaloyloxymethyl ester, proléčivo léčivé látky adefoviru, což je acyklický nukleotidový analog, který je aktivně transportován do buněk, kde je enzymy hostitele konvertován na adefovir-difosfát.

Absorpce

Perorální biologická dostupnost adefoviru z 10 mg adefovir-dipivoxilu je 59 %. Po perorálním podání jednorázové dávky 10 mg adefovir-dipivoxilu pacientům s chronickou hepatitidou B bylo dosaženo střední (rozmezí) vrcholové koncentrace v séru (C_{max}) po 1,75 h (0,58-4,0 h). Střední hodnoty C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ byly 16,70 (9,66-30,56) ng/ml a 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml. Systémová expozice adefoviru nebyla ovlivněna, ani když se 10 mg adefovir-dipivoxilu užilo s vysoce tučným jídlem. Čas t_{max} byl zpožděn o dvě hodiny.

Distribuce

Předklinické studie ukazují, že po perorálním podání adefovir-dipivoxilu je adefovir distribuován do většiny tkání; nejvyšší koncentrace se vyskytují v tkáních ledvin, jater a střev. *In vitro* je vazba adefoviru k lidským proteinům plasmy nebo séra ≤ 4 %, v celém rozmezí koncentrace adefoviru od 0,1 do 25 μ g/ml. Ustálený objem distribuce po intravenózním podání 1,0 nebo 3,0 mg/kg/den je 392 ± 75 a 352 ± 9 ml/kg.

Biotransformace

Po perorálním podání se adefovir-dipivoxil rychle konvertuje na adefovir. Při koncentracích znatelně vyšších (> 4 000krát) než ty, které byly pozorovány *in vivo*, neinhibuje adefovir žádnou z jakýchkoliv lidských CYP450 izoform: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Na základě těchto výsledků pokusů *in vitro* a známé cesty eliminace adefoviru je potenciál interakcí adefoviru s jinými léčivými přípravky, zprostředkovaných CYP450, nízký.

Eliminace

Adefovir se vylučuje ledvinami kombinací glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece. Střední (min-max) renální clearance adefoviru u subjektů s normální renální funkcí ($Cl_{cr} > 80$ ml/min) je 211 ml/min (172-316 ml/min), přibližně dvakrát vyšší než kalkulovaná clearance kreatininu (Cockroft-Gaultova metoda). Po opakovaném podání 10 mg adefovir-dipivoxilu se za 24 hodin objeví v moči 45 % dávky ve formě adefoviru. Koncentrace adefoviru v plazmě klesaly biexponenciálně se středním terminálním poločasem eliminace 7,22 h (4,72-10,70 h).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika adefoviru odpovídá velikosti dávky, když se podává jako adefovir-dipivoxil v rozmezí od 10 do 60 mg. Opakované dávkování adefovir-dipivoxilu 10 mg denně farmakokinetiku adefoviru neovlivnilo.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Pohlaví, věk a etnické skupiny

Farmakokinetika adefoviru byla podobná u mužských i ženských pacientů. Farmakokinetické studie nebyly prováděny u starších pacientů. Farmakokinetické studie byly prováděny především u bělošských pacientů. Údaje, které jsou dostupné, nenasvědčují tomu, že by se farmakokinetika lišila podle rasy.

Poruchy funkce ledvin

Průměrné ($\pm$ SD) farmakokinetické parametry adefoviru po podání jednorázové dávky 10 mg adefovir-dipivoxilu pacientům s různým stupněm poruchy funkce ledvin jsou popsány v následující tabulce:

Skupina podle renální funkce	Žádná porucha	Lehká porucha	Středně těžká porucha	Těžká porucha
Výchozí clearance kreatininu (ml/min)	> 80 (n=7)	50-80 (n=8)	30-49 (n=7)	10-29 (n=10)
C_{max} (ng/ml)	17,8 $\pm$ 3,2	22,4 $\pm$ 4,0	28,5 $\pm$ 8,6	51,6 $\pm$ 10,3
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	201 $\pm$ 40,8	266 $\pm$ 55,7	455 $\pm$ 176	1 240 $\pm$ 629
CL/F (ml/min)	469 $\pm$ 99,0	356 $\pm$ 85,6	237 $\pm$ 118	91,7 $\pm$ 51,3
CL _{renal} (ml/min)	231 $\pm$ 48,9	148 $\pm$ 39,3	83,9 $\pm$ 27,5	37,0 $\pm$ 18,4

Čtyřhodinová hemodialýza odstranila přibližně 35 % dávky adefoviru. Účinek peritoneální dialýzy na odstranění adefoviru nebyl hodnocen.

Doporučuje se, aby se interval mezi dávkami 10 mg adefovir-dipivoxilu modifikoval u pacientů s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min. Užívání adefovir-dipivoxilu se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min nebo u pacientů na dialýze (viz body 4.2 a 4.4).

Poruchy jaterní funkce

Farmakokinetické vlastnosti u pacientů se středně těžkými a těžkými poruchami jaterní funkce byly podobné ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetika adefovir-dipivoxilu byla zkoumána ve studii účinnosti a bezpečnosti s denní dávkou 0,25 mg/kg až 10 mg adefovir-dipivoxilu u dětí a dospívajících (ve věku od 2 do < 18 let).

Farmakokinetická analýza odhalila, že expozice adefovirem byla srovnatelná ve třech věkových skupinách, 2 až 6 let (0,3 mg/kg), 7 až 11 let (0,25 mg/kg) a 12 až 17 let (10 mg). U všech věkových skupin byly dosaženy expozice adefovirem v cílovém rozmezí (ohledně výsledků účinnosti viz bod 5.1), které bylo odvozeno z hodnot plazmatických koncentrací adefoviru u dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B se stanoveným profilem bezpečnosti a účinnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Primárním toxickým účinkem spojeným s podáváním adefovir-dipivoxilu zvířatům (myším, potkanům a opicím), který limitoval dávku, byla renální tubulární nefropatie charakterizovaná histologickými změnami a/nebo zvýšením močoviny v krvi a kreatininu v séru. Nefrotoxicita byla pozorována u zvířat při systémových expozicích nejméně 3-10krát vyšších, než jsou expozice dosažené u lidí při doporučené terapeutické dávce 10 mg/den.

U potkanů se neprojeví žádné účinky na samčí nebo samičí fertilitu nebo na reprodukční chování a u potkanů ani králíků nebyla zjištěna žádná embryotoxicita ani teratogenita při perorálním podávání adefovir-dipivoxilu.

Když byl březím samicím potkanů podán intravenózně adefovir v dávkách se značnou mateřskou toxicitou (systémová expozice 38krát vyšší než dosažená u lidí při terapeutické dávce), byla pozorována embryotoxicita a zvýšený výskyt malformací plodu (anasarka, zploštělé oči, pupeční hernie a zalomený ocas). Při systémové expozici přibližně 12krát vyšší než dosažená u lidí při terapeutické dávce nebyly patrné žádné nežádoucí účinky na vývoj.

Adefovir-dipivoxil byl mutagenní v *in vitro* testu u myšího lymfomu (s nebo bez metabolické aktivace), ale nebyl klastogenní v *in vivo* mikronukleárním testu u myší.

Adefovir nebyl mutagenní v testech mikrobiální mutagenity, zahrnujících *Salmonella typhimurium* (Ames) a *Escherichia coli* s a bez metabolické aktivace. Adefovir vyvolal chromozomální aberace v *in vitro* testu lidských periferních krevních lymfocytů bez metabolické aktivace.

V dlouhodobých studiích kancerogenity u potkanů a myší s adefovir-dipivoxilem se neobjevilo žádné zvýšení výskytu nádorů u myší nebo u potkanů v souvislosti s léčením (systémová expozice byla přibližně 10- a 4krát vyšší než dosažená u lidí při terapeutické dávce 10 mg/den).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Předbobtnalý škrob
Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Mastek
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Hepsera se dodává v lahvičkách z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem. Jedna lahvička obsahuje 30 tablet, vysoušedlo silikagel a buničitou vatu.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabice s 1 lahvičkou obsahující 30 tablet nebo krabice obsahující 90 (3 lahvičky po 30) tablet. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. března 2003
Datum posledního prodloužení registrace: 6. března 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskutečnění požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsane ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci zajistí průběžné vyhodnocování zkřížené rezistence adefoviru na zavedené a nové nukleos(t)idové analogy a poskytne analýzu těchto hodnocení, jakmile budou k dispozici nové údaje. Role adefoviru a přídavné léčby (<i>add-on</i>) lamivudinu+adefoviru ve strategii léčby infekce HBV by měla být pravidelně diskutována v závislosti na nově získaných údajích.	Jamile budou údaje k dispozici

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ KRABÍČKY A LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hepsera 10 mg tablety
adefovirum dipivoxilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje adefovirum dipivoxilum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy, další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet
90 (3 lahvičky po 30) tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/251/001 30 tablet
EU/1/03/251/002 90 (3 lahvičky po 30) tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Hepsera
[pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Hepsera 10 mg tablety adefovirum dipivoxilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hepsera a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hepsera užívat
3. Jak se přípravek Hepsera užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hepsera uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Hepsera a k čemu se používá

Co je přípravek Hepsera

Přípravek Hepsera obsahuje léčivou látku adefovir-dipivoxil a patří do skupiny léčiv označovaných jako antivirová léčiva.

K čemu se používá

Přípravek Hepsera se používá k léčbě chronické hepatitidy B, infekce virem hepatitidy B (HBV) u dospělých.

Infekce virem hepatitidy B vede k poškození jater. Přípravek Hepsera snižuje počet virů ve Vašem těle a prokázalo se, že snižuje poškození jater.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hepsera užívat

Neužívejte přípravek Hepsera

- **Jestliže jste alergický(á)** na adefovir, adefovir-dipivoxil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **Informujte ihned svého lékaře**, jestliže byste mohl(a) být alergický(á) na adefovir, adefovir-dipivoxil nebo na kteroukoli další složku přípravku Hepsera.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Hepsera se poraďte se svým lékařem.

- **Informujte svého lékaře, zda jste měl(a) onemocnění ledvin** nebo zda Vaše testy ukazovaly na problémy s ledvinami. Přípravek Hepsera může ovlivnit funkci Vašich ledvin. Toto riziko se zvyšuje při dlouhodobém užívání přípravku Hepsera. Váš lékař má provést vyšetření, aby zkontroloval, zda Vaše ledviny a játra fungují správně, a to před i během Vašeho léčení. Na základě výsledků může Váš lékař změnit frekvenci užívání přípravku Hepsera.
- Jste-li starší 65 let, je možné, že Váš lékař bude sledovat Váš zdravotní stav častěji.

- **Neukončujte užívání přípravku Hepsera bez porady se svým lékařem.**
- **Po ukončení užívání přípravku Hepsera ihned informujte svého lékaře** o jakýchkoli nových, neobvyklých nebo se zhoršujících příznacích, které zaznamenáte po ukončení léčby. Někteří pacienti měli příznaky nebo krevní testy, které naznačovaly, že se hepatitida po ukončení léčby přípravkem Hepsera zhoršila. Je vhodné, aby Váš lékař sledoval Váš zdravotní stav po ukončení léčby přípravkem Hepsera. Provádění krevních testů může být nutné po dobu několika měsíců po léčbě.
- **Jakmile začnete užívat přípravek Hepsera:**
 - **Sledujte, zda se u Vás neobjeví možné známky laktátové acidózy** – viz bod 4, Možné nežádoucí účinky.
 - **Váš lékař má nařídít provádění krevních testů každé tři měsíce**, aby sledoval, zda přípravek udržuje infekci chronické hepatitidy B pod kontrolou.
- **Dávejte pozor, abyste neinfikoval(a) ostatní.** Přípravek Hepsera nesnižuje riziko infikování jiných osob HBV pohlavním stykem nebo krví. Musíte i nadále dodržovat opatření, aby se předešlo infikování dalších osob. Pro osoby s rizikem infekce HBV je dostupná vakcína.
- Jestliže jste HIV pozitivní, tento přípravek neléčí Vaši HIV infekci.

Děti a dospívající

- **Nepoužívejte přípravek Hepsera u dětí nebo dospívajících do 18 let věku.**

Další léčivé přípravky a přípravek Hepsera

- Neužívejte přípravek Hepsera, pokud užíváte jiné léky obsahující tenofovir.
- **Informujte svého lékaře nebo lékárníka** o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích a rostlinných přípravcích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.
- **Obzvláště důležité je informovat svého lékaře**, užíváte-li nebo jste v nedávné době užíval(a) následující přípravky, které by mohly poškozovat ledviny nebo vzájemně působit s přípravkem Hepsera:
 - vankomycin a aminoglykosidy, používané proti bakteriálním infekcím
 - amfotericin B, proti plísňovým infekcím
 - foskarnet, cidofovir nebo tenofovir-disoproxil-fumarát, proti virovým infekcím
 - pentamidin, proti dalším typům infekcí.

Přípravek Hepsera s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek Hepsera je možné užít spolu s jídlem nebo bez jídla (viz bod 3).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Informujte okamžitě svého lékaře, jestliže jste těhotná** nebo plánujete otěhotnět. Není známo, zda je užívání přípravku Hepsera v době těhotenství bezpečné.

- **Používejte účinnou metodu antikoncepce**, aby nedošlo k otěhotnění, jestliže jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět a užíváte přípravek Hepsera.
- **Během užívání přípravku Hepsera nekojte.** Není známo, zda je léčivá látka obsažená v tomto přípravku vylučována do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Hepsera by neměl mít vliv na vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo používat jakékoli nástroje nebo stroje.

Přípravek Hepsera obsahuje laktosu

Jestliže nesnášíte laktosu nebo Vám bylo sděleno, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete přípravek Hepsera užívat.

Přípravek Hepsera obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Hepsera užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Tím zajistíte plnou účinnost přípravku a snížíte pravděpodobnost vzniku odolnosti (rezistence) k léčbě. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Doporučená dávka přípravku je jedna 10 mg tableta denně, užívaná ústy spolu s jídlem nebo bez jídla.
- **Odlišné dávkování** může být předepsáno pacientům, kteří mají **problémy s ledvinami**.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Hepsera, než jste měl(a)

Pokud náhodně užijete příliš mnoho tablet přípravku Hepsera, obraťte se ihned na svého lékaře nebo na nejbližší nemocnici.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Hepsera

Je důležité, abyste žádnou dávku nevynechal(a).

- **Pokud dávku** přípravku Hepsera **vynecháte**, užijte ji co nejdříve a další pravidelnou dávku pak užijte v obvyklém čase.
- **Pokud již téměř nastal čas na Vaši další dávku**, vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užijte další dávku v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu (dvě dávky brzy po sobě).
- **Pokud zvracíte méně než 1 hodinu po užití přípravku Hepsera**, užijte další tabletu. Není potřeba užívat další tabletu, pokud jste zvracel(a) více než 1 hodinu po užití přípravku Hepsera.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Hepsera

- **Ihned informujte svého lékaře o jakýchkoli nových**, neobvyklých nebo se zhoršujících příznacích, které zaznamenáte po ukončení léčby. Více informací, viz bod 2.
- **Neukončujte užívání přípravku Hepsera bez rady se svým lékařem.**

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí)

- **Laktátová acidóza je závažný, avšak velmi vzácný nežádoucí účinek při užívání přípravku Hepsera.** Může způsobit přebytek kyseliny mléčné v krvi a zvětšení jater. Laktátová acidóza se častěji objevuje u žen, zvláště pokud trpí velkou nadváhou. Riziko vzniku může být těžší u lidí s onemocněním jater.

Známky laktátové acidózy mohou být:

- Pocit na zvracení a zvracení
- Bolest břicha

→ **Ihned informujte svého lékaře,** pokud se u Vás jakýkoli z těchto příznaků objeví. Tyto příznaky jsou stejné, jako u některých častých nežádoucích účinků užívání přípravku Hepsera. Pokud se u Vás některý z nich objeví, je málo pravděpodobné, že bude závažný, avšak je třeba se poradit s lékařem. Váš lékař Vás bude pravidelně po celou dobu užívání přípravku Hepsera sledovat.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Poškození buněk ledvinných kanálků

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení
- Průjem
- Problémy s trávením, včetně větrů nebo nepříjemných pocitů po jídle
- Bolest břicha
- Problémy s ledvinami, jak ukázaly krevní testy

→ Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste některým z těchto příznaků znepokojen.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Slabost

→ Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste tímto znepokojen.

Nežádoucí účinky před nebo po transplantaci jater

Někteří pacienti zaznamenali:

- Vyrážku a svědění - často
- Pocit na zvracení (nauzea) nebo zvracení - často
- Selhání ledvin - často
- Problémy s ledvinami - velmi často

→ Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste některým z těchto příznaků znepokojen.

- Při vyšetření může být také zjištěno snížení hladin fosfátů (často) nebo zvýšení hladiny kreatininu (velmi často) v krvi.

Další možné nežádoucí účinky

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- Selhání ledvin
- Problémy s ledvinami, které mohou vést k měknutí kostí (což způsobuje bolest kostí a občas přispívá ke zlomeninám) a k bolesti či slabosti ve svazech.
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hepsera uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za {EXP}. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hepsera obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Hepsera je adefovirum dipivoxilum. Jedna tableta obsahuje adefovirum dipivoxilum 10 mg.

- Dalšími složkami jsou: předbobtnalý škrob, sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy, mastek a magnesium-stearát.

Jak přípravek Hepsera vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hepsera 10 mg tablety jsou okrouhlé, bílé až šedobílé tablety. Tablety mají na jedné straně vyraženo „GILEAD“ a číslo „10“ a na druhé straně stylizovaný tvar jater. Přípravek Hepsera 10 mg tablety se dodávají v lahvičkách obsahujících 30 tablet se silikagelovým vysoušečem. Silikagelový vysoušeč je obsažen buď v samostatném sáčku, nebo v malé nádobce a není určen k vnitřnímu užití.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička s 1 lahvičkou obsahující 30 tablet nebo krabička obsahující 90 (3 lahvičky po 30) tablet. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 (0) 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.