

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hepsera 10 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg adefovir-dipivoxilt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

107,4 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér, kerek, lapos, metszett élű, 7 mm átmérőjű tableta, melynek egyik oldalán a „GILEAD” és a „10” felirat, a másik oldalán egy stilizált máj ábrája szerepel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Hepsera krónikus hepatitis B-ben szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél:

- igazolt aktív vírusreplikációval, tartósan emelkedett szérum-alanin-aminotranszferáz-szinttel (ALAT) és szövettanilag igazolt aktív májgyulladás és fibrosissal kísért kompenzált májbetegség áll fenn. A Hepsera-kezelés megkezdése csak abban az esetben mérlegelhető, ha a rezisztenciával szemben nagyobb genetikai barrierrel rendelkező alternatív antivirális szer nem áll rendelkezésre, vagy annak alkalmazása nem megfelelő (lásd 5.1 pont).
- dekompenzált májbetegség áll fenn, egy olyan másik szerrel kombinációban alkalmazva, amely esetében nincs keresztrezisztencia a Hepsera-val.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a krónikus hepatitis B kezelésében gyakorlott orvosnak kell kezdeményeznie.

Adagolás

Felnőttek

A javasolt Hepsera-dózis naponta egyszer 10 mg (egy tableta) szájon át kell bevéve, étkezés közben vagy attól függetlenül.

Ennél nagyobb dózist nem szabad alkalmazni.

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A kezelés eredménye és a hosszú távú hatások, mint például hepatocelluláris carcinoma vagy dekompenzált cirrhosis, közötti kapcsolat jelenleg még nem tisztázott.

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a rezisztencia kockázatának csökkentése, valamint a víruszsuppresszió gyors elérése érdekében az adefovirt mindig egy másik olyan szerrel kombinációban kell alkalmazni, amely esetében nincs keresztrezisztencia az adefovirrel.

A betegeknél félévenként ellenőrizni kell a hepatitis B biokémiai, virológiai és szerológiai markereit.

A kezelés megszakítása a következő módon történhet:

- HBeAg-pozitív, cirrhosisban nem szenvedő betegeknél a kezelést a HBe-szerokonverzió igazolása (HBeAg és HBV DNS eltűnése, anti-HBe kimutatásával) után legalább 6-12 hónapon keresztül, illetve a HBs-szerokonverzióig vagy a hatásosság csökkenéséig kell alkalmazni (lásd 4.4 pont). A szérum ALAT- és HBV DNS-szintje a kezelés megszakítása után a késői virológiai relapszus észlelése érdekében rendszeresen ellenőrizendő.
- HBeAg-negatív, cirrhosisban nem szenvedő betegek esetén a kezelést legalább a HBs-szerokonverzióig, vagy a hatásosság bizonyított elmúlásáig kell folytatni. Két évnél hosszabb kezelés esetén rendszeres felülvizsgálat ajánlott annak megállapítására, hogy a választott kezelés folytatása továbbra is megfelelő-e a beteg számára.

Dekompenzált májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegek kezelését nem javasolt megszakítani (lásd 4.4 pont).

Idősek

Nem áll rendelkezésre adat a 65 éven felüli betegek számára javasolható dózis meghatározásához (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Az adefovir a vesén keresztül választódik ki, és olyan betegeknél, akiknél a kreatinin clearance < 50 ml/min, vagy akik dialízis-kezelés alatt állnak, be kell állítani a dózisintervallumot. A gyógyszert nem szabad gyakrabban adagolni, mint ahogy azt a veseműködés alapján meghatározták (lásd a 4.4 és 5.2 pontokat). A javasolt dózisintervallum változtatásokat korlátozott számú, végstádiumú veseelégtelenségben (VSVE) szenvedő beteg adatai alapján állapították meg, és ezért nem biztos, hogy optimálisak.

Betegek, akiknél a kreatinin-clearance 30 és 49 ml/min között van

Ezeknél a betegeknél az adefovir-dipivoxil (egy darab 10 mg-os tabletta) 48 óránkénti adása javasolt. A megadott dózisintervallum korrekciós ajánlás biztonságosságáról és hatásosságáról csak korlátozott adat áll rendelkezésre. Ezért ezeknél a betegeknél a kezelésre adott klinikai választ és a veseműködést gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

Betegek, akiknél a kreatinin-clearance < 30 ml/min, vagy dialízis-kezelésben részesülnek

Nem állnak rendelkezésre a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó olyan adatok, amelyek alátámasztják az adefovir-dipivoxil alkalmazását < 30 ml/min kreatinin-clearance-ű, vagy dialízis-kezelésben részesülő betegeknél. Ezért ezeknél a betegeknél az adefovir-dipivoxil alkalmazása nem javasolt, és csak abban az esetben megfontolandó, ha a lehetséges előnyök meghaladják a kezelés potenciális kockázatait. Ebben az esetben az elérhető, korlátozott adat arra utal, hogy azoknak a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance 10 és 29 ml/min között van, 72 óránként adható adefovir-dipivoxil (egy darab 10 mg-os tabletta). Hemodializált betegeknek 7 naponta adható adefovir-dipivoxil (egy darab 10 mg-os tabletta) 12 órás folyamatos (vagy 3, 4 órás időtartamú) dialízis-kezelést követően. Ezeknél a betegeknél gondosan ellenőrizni kell az esetleges mellékhatásokat, és gondoskodni kell a hatásosság fenntartásáról (lásd 4.4 és 4.8 pontok). Más módon dializált (pl. ambuláns peritoneális dialízissel kezelt) vagy nem hemodializált és kevesebb mint 10 ml/min kreatinin-clearance-ű betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre dózisintervallum javaslatok.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodásban szenvedő betegek esetén a dózisintervallum beállítására nincs szükség (lásd 5.2 pont).

Klinikai rezisztenciát mutató betegek

A lamivudin-kezelésre nem reagáló és a bizonyítottan lamivudin-rezisztens HBV-t hordozó betegek (rtL180M, rtA181T és/vagy rtM204I/V mutáció) monoterápiás adefovir-dipivoxil-kezelése az adefovirral szembeni rezisztencia kockázatának csökkentése érdekében nem ajánlott. Az adefovir lamivudin-kezelésre nem reagáló és rtL180M és/vagy rtM204I/V mutációt tartalmazó HBV-t hordozó betegek esetén lamivudinnal kombinálva alkalmazható. Az rtA181T mutációt tartalmazó HBV-t hordozó betegek esetén azonban az adefovirral szembeni csökkent érzékenység kockázata miatt mérlegelni kell egyéb terápiák alkalmazását is (lásd 5.1 pont).

Ha a szérumban HBV DNS-szint a kezelést követő 1 évben vagy azon túl 1000 kópia/ml felett marad, az adefovir-dipivoxil monoterápiával kezelt betegeknél a rezisztencia kockázatának csökkentése érdekében mérlegelendő a kezelés megváltoztatása.

Gyermekek és serdülők

A Hepsera biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található. A Hepsera alkalmazása 18 évnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt.

Az alkalmazás módja

A Hepsera tablettát naponta egyszer, szájon át kell bevenni, étkezés közben vagy attól függetlenül.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános szempontok

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy nem bizonyított, hogy az adefovir-dipivoxil-kezelés csökkenti a hepatitis B vírus átvitelének kockázatát, és ezért megfelelő óvintézkedésekre továbbra is szükség van.

Veseműködés

Az adefovir a vesén keresztül, glomeruláris filtrációval és aktív tubuláris szekrécióval választódik ki. Az adefovir-dipivoxil-kezelés vesekárosodáshoz vezethet. Az adefovir-dipivoxillal végzett hosszú távú kezelés növelheti a vesekárosodás kockázatát. Míg megfelelő veseműködésű betegek esetében a vesekárosodás általános kockázata csekély, ugyanakkor különös jelentőséggel bír veseműködési zavar kockázatának kitett vagy veseműködési zavarban egyaránt szenvedő betegeknél, valamint olyan betegeknél is, akik a veseműködésre esetleg hatást gyakorló gyógyszereket szednek.

Az adefovir-dipivoxil-kezelés megkezdése előtt minden betegnél ajánlott a kreatinin clearance kiszámítása, valamint a veseműködés (kreatinin-clearance és szérumban foszfátszint) ellenőrzése az első évben negyhetente, azt követően pedig háromhavonta. Vesekárosodás által veszélyeztetett betegeknél megfontolandó a veseműködés gyakoribb ellenőrzése.

Azoknál a betegeknél, akiknél veseelégtelenség lép fel és akik előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvednek, mérlegelni kell az adefovir dózisintervallumának módosítását vagy a hepatitis B egy másik kezelésére történő átváltást. Ezen betegeknél nem javasolt a krónikus hepatitis B kezelését megszakítani.

Betegek, akiknél a kreatinin-clearance értéke 30 és 49 ml/min között van

Ezeknél a betegeknél az adefovir-dipivoxil dózisintervallumát módosítani kell (lásd 4.2 pont).

Továbbá fokozott figyelemmel, az adott beteg állapotának megfelelő gyakorisággal kell monitorozni a veseműködést.

Betegek, akiknél a kreatinin-clearance < 30 ml/min, vagy dialízis-kezelésben részesülnek

Az adefovir-dipivoxil nem javasolt olyan betegeknek, akiknek a kreatinin-clearance-e < 30 ml/min, vagy akik dialízis-kezelésben részesülnek. Ezeknél a betegeknek az adefovir-dipivoxil alkalmazása csak abban az esetben megfontolandó, ha a lehetséges előnyök meghaladják a kezelés potenciális kockázatait. Ha az adefovir-dipivoxil-kezelést nélkülözhetetlennek ítélik, a dózisintervallumot módosítani kell (lásd 4.2 pont). Ezeket a betegeket fokozott figyelemmel kell követni az esetleges mellékhatások miatt, illetve a hatásosság fenntartása érdekében.

Betegek, akik olyan gyógyszereket szednek, melyek a veseműködésre hatással lehetnek

Az adefovir-dipivoxil nem alkalmazható egyszerre tenofovir-dizoproxil-fumaráttal (Viread).

Különös óvatossággal kell eljárni az olyan betegeknek, akik olyan egyéb gyógyszereket szednek, amelyek a veseműködésre hatással lehetnek, vagy a vesén keresztül választódnak ki (például a ciklosporin és a takrolimus, az intravénás aminoglikozidok, az amfotericin B, a foszkarnet, a pentamidin, a vankomicin vagy más gyógyszerek, amelyek ugyanazon vese-transzporter [humán szerves anion-transzporter 1, *human Organic Anion Transporter 1, hOAT1*] segítségével választódnak ki, mint például a cidofovir). A 10 mg-os adefovir-dipivoxil és ezen gyógyszerek együttes alkalmazása a betegeknek az adefovir vagy az együtt alkalmazott gyógyszer szérumkoncentrációjának emelkedéséhez vezethet. Ezeknél a betegeknek fokozott figyelemmel, az adott beteg állapotának megfelelő gyakorisággal kell monitorozni a veseműködést.

A veseműködéssel kapcsolatos biztonságosságról transzplantáció előtt és után lévő, lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben szenvedő betegek esetén, lásd a 4.8 pontot.

Májműködés

Aránylag gyakori a krónikus hepatitis B tüneteinek spontán súlyosbodása, amit a szérum-ALAT átmeneti emelkedése kísér. Az antivirális terápia kezdete után egyes betegeknek a szérum-ALAT-szint a szérum-HBV DNS-szint csökkenésével párhuzamosan megemelkedhet. Kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknek a szérum-ALAT-szint emelkedése általában nem jár együtt a szérum bilirubin koncentráció növekedésével vagy hepaticus dekompenzációval (lásd 4.8 pont).

Előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegeknek a hepatitis súlyosbodását követően nagyobb a hepaticus dekompenzáció veszélye, mely végzetes lehet. Ezeknél a betegeknek, a dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeket is ideértve, nem javasolt megszakítani a kezelést, és a kezelés folyamán fokozott figyelemmel kell kísérni állapotukat.

Ha ezeknél a betegeknek veseelégtelenség lép fel, lásd a fenti *Veseműködés* című részt.

Ha meg kell szakítani a kezelést, ezt követően több hónapon át, gondosan figyelemmel kell kísérni a betegek állapotát, mivel a napi 10 mg adefovir-dipivoxil-kezelés abbahagyása után előfordult a hepatitis súlyosbodása. A betegség súlyosbodása HBeAg-szerokonverzió nélkül jelentkezett a szérum-ALAT-szint és a szérum-HBV DNS emelkedésével. A 10 mg-os adefovir-dipivoxillal kezelt kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknek a szérum-ALAT-szint emelkedéséhez nem társult hepaticus dekompenzációra utaló klinikai és laboratóriumi eltérés. A kezelés megszakítását követően fokozott figyelemmel kell kísérni a betegek állapotát. A hepatitis súlyosbodása leggyakrabban a napi 10 mg adefovir-dipivoxil-kezelés abbahagyása utáni 12 héten belül fordult elő.

Tejsavas acidózis és steatosissal járó súlyos hepatomegalia

Nukleozid analógok használata esetén, olykor végzetes, tejsavas acidózisról (hipoxémia nélkül) számoltak be, mely általában súlyos hepatomegaliával és steatosissal járt együtt. Mivel szerkezeti szempontból az adefovir hasonló a nukleozid analógokhoz, ennek a kockázatát nem lehet kizárni. A nukleozid analóg kezelést meg kell szakítani ismeretlen eredetű gyors aminoszint-emelkedés, progresszív hepatomegalia vagy metabolikus/tejsavas acidózis jelentkezése esetén. A tejsavas acidózis kialakulására utalhatnak: benignus emésztési tünetek, például hányinger, hányás és hasfájás. A súlyos, olykor végzetes eseteket pancreatitis, májelégtelenség/májelzsírosodás, veseelégtelenség és magas szérum tejsavszint kísérte. Fokozott óvatosságot igényel a nukleozid analógok alkalmazása a hepatomegaliában, hepatitisben szenvedő betegeknek (különösen az elhízott

nőknél), illetve az olyan betegeknek, akiknél jelen vannak a májbetegség ismert kockázati tényezői. Ezen betegek állapotát fokozott figyelemmel kell nyomon követni.

Annak érdekében, hogy elkülöníthető legyen a kezelés hatására kialakuló, illetve az esetleges tejsavas acidózisra utaló transzaminázszint-emelkedés, a kezelőorvosnak meg kell bizonyosodnia róla, hogy az ALAT-szint változása mellett a krónikus hepatitis B más laboratóriumi értékeiben is javulás mutatható ki.

Egyidejű hepatitis C- vagy D-fertőzés

Egyidejű hepatitis C- vagy D-fertőzésben szenvedő betegeknek nem állnak rendelkezésre az adefovir-dipivoxil hatásosságával kapcsolatos adatok.

Egyidejű HIV-fertőzés

A 10 mg-os adefovir-dipivoxil egyidejű krónikus hepatitis B- és HIV-fertőzésben szenvedő betegeknek való alkalmazásának biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan csak kevés adat áll rendelkezésre. Mindeztől nem bizonyított, hogy a napi 10 mg-os adefovir-dipivoxil dózis a HIV reverz-transzkriptáz adefovir-rezisztens mutációjához vezetne. Ennek ellenére fennáll a veszély, hogy adefovirral szemben rezisztens HIV-törzsek szelektálódnak, más antivirális gyógyszerrel szembeni lehetséges keresztrezisztenciával.

Amennyiben ez lehetséges, csak olyan egyidejűleg HIV-fertőzésben is szenvedő betegeken ajánlott az adefovir-dipivoxilt alkalmazni a hepatitis B kezelésére, akiknél sikerül a HIV RNS koncentrációt kézben tartani. A 10 mg-os adefovir-dipivoxil-kezelés nem bizonyult hatékonynak a HIV-replikációval szemben, ezért nem alkalmazható a HIV-fertőzés kezelésére.

Idősek

A 65 éven felüli betegeken kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Az adefovir-dipivoxil alkalmazása idős betegeknek fokozott óvatosságot igényel, mivel az idős betegeknek gyakrabban fordul elő csökkent vese- vagy szívműködés, illetve gyakrabban szenvednek egyidejűleg más betegségekben, vagy szednek párhuzamosan különböző gyógyszereket.

Rezisztencia

Az adefovir-dipivoxillal szembeni rezisztencia (lásd 5.1 pont) a vírusterhelés újbóli megemelkedését eredményezheti, ami a hepatitis B súlyosbodásához, és csökkent májfunkció esetén hepaticus dekompenzációhoz és esetleg végzetes kimenetelhez vezethet. A virológiai válasz az adefovir-dipivoxillal kezelt betegeknek a HBV DNS-szint háromhavonkénti mérésével gondosan ellenőrizendő. Ha újból megemelkedik a vírusterhelés, rezisztencia-tesztet kell végezni. Ha rezisztencia lép fel, a kezelést változtatni kell.

A Hepsera laktóz-monohidráttal tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Figyelembe véve az *in vitro* kísérletek eredményeit, melyek szerint az adefovir nem befolyásolja az emberi gyógyszeranyagcserében szerepet játszó bármelyik gyakori CYP izoformát, valamint ismerve az adefovir kiürülési útvonalát, kicsi a valószínűsége, hogy az adefovir és más gyógyszerek között a CYP450 által mediált gyógyszerkölsönhatás alakuljon ki. Egy májtranszplantált betegeken végzett klinikai vizsgálat kimutatta, hogy naponta egyszeri 10 mg dózis adefovir-dipivoxil és együttesen alkalmazott takrolimus (egy, elsősorban a CYP450 rendszer által metabolizált immunszuppresszáns) esetén nem alakul ki farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás. Szintén valószínűtlen farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás kialakulása az adefovir és az immunszuppresszáns ciklosporin között, mivel a

ciklosporin a takrolimusszal azonos anyagsere útvonalon metabolizálódik. Azonban, tekintetbe véve, hogy a takrolimusz és a ciklosporin is hatással lehetnek a veseműködésre, szoros monitorozás javasolt minden olyan esetben, ha ezen két szer bármelyikét az adefovir-dipivoxillal együttesen alkalmazzák (lásd 4.4 pont).

A 10 mg-os adefovir-dipivoxil és 100 mg-os lamivudin együttes alkalmazása egyik gyógyszer farmakokinetikai profilját sem változtatta meg.

Az adefovir a vesén keresztül választódik ki glomeruláris filtrációval és aktív tubuláris szekrécióval is. A 10 mg-os adefovir-dipivoxil és olyan gyógyszerek együttes alkalmazása, melyek tubuláris szekrécióval választódnak ki, vagy befolyásolják a tubuláris funkciót, az adefovir vagy az együttesen alkalmazott gyógyszer szérumkoncentrációjának emelkedéséhez vezethet (lásd 4.4 pont).

A peginterferon nagy farmakokinetikai variabilitása miatt nem lehet egyértelmű következtetést levonni az adefovir és a peginterferon együttes alkalmazásának a két gyógyszer farmakokinetikai profiljára gyakorolt hatását illetően. Mivel a két gyógyszer különböző anyagsere útvonalon választódik ki, nem valószínű, hogy farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás lép fel, együttes alkalmazásuk esetén mégis tanácsos óvatosan eljárni.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Az adefovir-dipivoxil-kezelés során hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni.

Terhesség

Az adefovir-dipivoxil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, illetve korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az állatokon végzett kísérletek az adefovir intravénás, toxikus dózisban történő alkalmazását követően reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A készítmény orális alkalmazása állatokon nem váltott ki teratogén vagy foetotoxikus hatást.

Az adefovir-dipivoxil alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Az adefovir-dipivoxil terhesség ideje alatt csak abban az esetben alkalmazható, ha a várható előny meghaladja a magzatot érintő várható kockázatot.

Nem állnak rendelkezésre adatok az adefovir-dipivoxil hatásáról a HBV-vírus anyáról a csecsemőre való átvitelével kapcsolatban. Ezért az újszülött HBV fertőződésének megelőzésére a csecsemőknél be kell tartani a szokásos immunizációs eljárásokat.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az adefovir-dipivoxil kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Javasolt, hogy az adefovir-dipivoxillal kezelt anyák ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Az adefovir-dipivoxil termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazolták, hogy az adefovir-dipivoxil káros hatással lenne a férfi és női termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Hepsera várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a 48 hetes adefovir-dipivoxil-kezelés során a leggyakrabban a következő mellékhatásokról számoltak be: asthenia (13%), fejfájás (9%), hasfájás (9%) és hányinger (5%).

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetén a legfeljebb 203 hetes adefovir-dipivoxil-kezelés során leggyakrabban a következő mellékhatásokról számoltak be: emelkedett kreatininszint (7%), asthenia (5%).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások kiértékelése a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során szerzett tapasztalatok és három, krónikus hepatitis B-ben szenvedő betegeken végzett kulcsfontosságú klinikai vizsgálat alapján történt:

- két placebokontrollos vizsgálat, amelyben 522 krónikus hepatitis B-ben és kompenzált májbetegségben szenvedő beteg a kettős vak kezelés során 10 mg adefovir-dipivoxilt (n = 294) vagy placebót kapott (n = 228) 48 héten át.
- egy májtranszplantáció előtt (n = 226) és után (n = 241) lévő, krónikus hepatitis B-ben és lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben szenvedő betegeken végzett nyílt (*open-label*) vizsgálat, ahol a betegek a legfeljebb 203-hetes kezelés során naponta egyszer 10 mg adefovir-dipivoxilt kaptak (a kezelés medián időtartama az első betegcsoport esetében 51 hét, míg a májtranszplantáltaknál 99 hét volt).

A kezeléssel legalább lehetséges összefüggésbe hozható mellékhatások az alábbiakban szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak csoportosítva (lásd 1. táblázat). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) vagy nem ismert (a forgalomba hozatalt követő biztonságossági ellenőrzésből szerzett tapasztalatok alapján felismert mellékhatások, amelyek gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Az adefovir-dipivoxillal összefüggésbe hozható mellékhatások táblázatos összefoglalása klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján

Gyakoriság	Adefovir-dipivoxil
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	hasmenés, hányás, hasfájás, dyspepsia, hányinger, flatulencia
Nem ismert:	pancreatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	kiütés, viszketés
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Nem ismert:	osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkezik és nem gyakran csonttöréshez vezet) és myopathia, mindkettő proximális renális tubulopathiával társul
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	kreatininszint-emelkedés
Gyakori:	veseelégtelenség, kóros veseműködés, hypophosphataemia
Nem gyakori:	Proximális renális tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát)
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori:	asthenia

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

A hepatitis súlyosbodása

A 10 mg adefovir-dipivoxillal történő kezelés megszakítását követően a hepatitis súlyosbodásának klinikai és laboratóriumi bizonyítékai léptek fel (lásd 4.4 pont).

Kompenzált betegségben szenvedő betegekben szerzett hosszú távú biztonságossági adatok

125 HBeAg-negatív, kompenzált májbetegségben szenvedő betegen végzett hosszú távú biztonságossági vizsgálat során a nemkívánatos esemény-profil 226 hét medián időtartamú expozíciót követően összességében változatlan maradt. A veseműködésben nem figyeltek meg klinikai szempontból jelentős változást. A tartós terápia során azonban a betegek 3%-ánál a szérumban kreatinin-koncentráció enyhe vagy közepes mértékű emelkedéséről, 4%-ánál hypophosphataemiáról és 6%-ánál a karnitin-koncentráció csökkenéséről számoltak be.

65 HBeAg-pozitív, kompenzált májbetegségben szenvedő betegen végzett hosszú távú biztonságossági vizsgálatban (234 hét medián időtartamú expozíciót követően) 6 beteg (9%) mutatott igazolt, legalább 0,5 mg/dl-es szérumban kreatininszint-emelkedést a kezdeti értékekhez viszonyítva, közülük 2 beteg szakította meg a vizsgálatot az emelkedett szérumban kreatinin-koncentráció miatt. Azoknál a betegeknek, akik a 48. héten igazolt, $\geq 0,3$ mg/dl-es szérumban kreatininszint-emelkedést mutattak, statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a későbbiekben igazolt, $\geq 0,5$ mg/dl-es szérumban kreatininszint-emelkedés kockázata. A tartós kezelésben részt vett betegek 3-3%-ánál hypophosphataemiáról és a karnitin-koncentráció csökkenéséről számoltak be.

A forgalomba hozatalt követően szerzett adatok alapján az adefovir-dipivoxillal végzett hosszú távú kezelés a veseműködés progresszív megváltozásához vezethet, ami vesekárosodást eredményez (lásd 4.4 pont).

Biztonságosság dekompenzált betegségben szenvedő betegek esetén

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknek a vesetoxicitás az adefovir-dipivoxil biztonságossági profiljának fontos vonása. Várólistán szereplő és transzplantáció után lévő betegek végzett klinikai vizsgálatokban a betegek négy százaléka (19/467) szakította meg az adefovir-dipivoxil-kezelést a renális nemkívánatos események miatt.

Gyermekek és serdülők

Mivel nincsen elég biztonságossági és hatásossági adat, a Hepsera nem alkalmazható 18 évnél fiatalabb gyermekeknek (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Kéthetes, napi 500 mg-os és 12-hetes, napi 250 mg-os adefovir-dipivoxil alkalmazása esetén a fentiekben ismertetett emésztőrendszeri betegségek és anorexia jelentkezett.

Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a toxicitás tüneteinek megjelenésére, és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Az adefovir hemodialízis útján távolítható el; az adefovir hemodialízis clearance medián értéke 104 ml/min. Az adefovir peritoneális dialízis útján történő eltávolításával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok, ATC kód: J05AF08.

Hatásmechanizmus

Az adefovir-dipivoxil az adefovir orális *prodrug*-ja, az adenzin-monofoszfát aciklikus nukleotid foszfonát analógja, mely aktív transzporttal jut az emlős sejtekbe, ahol a gazdasajt enzimei adefovir-difoszfáttá alakítják át. Az adefovir-difoszfát gátolja a virális polimerázokat, úgy, hogy azok természetes szubsztátjával (deoxiadenozin-trifoszfát) verseng a direkt bekötődésért, és a DNS láncba beépülve DNS láncterminációt idéz elő.

Farmakodinámiás hatások

Az adefovir-difoszfát szelektíven gátolja a HBV DNS-polimerázokat, az emberi α -, β -, illetve γ -DNS-polimerázok gátlásához szükséges koncentrációhoz képest 12-szer, 700-szor, valamint 10-szer kisebb koncentrációban. Az adefovir-difoszfát intracelluláris felezési ideje aktivált és nyugvó limfocitákban 12-36 óra.

Az adefovir aktív *in vitro* körülmények között a hepadnavírusokkal, többek között a lamivudin-rezisztens HBV-vírusok (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V) valamennyi gyakori formájával, a famciklovirral összefüggésbe hozható mutációkkal (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S vagy rtV207I) és a hepatitis B immunglobulin *escape* mutációkkal (rtT128N és rtW153Q) szemben, valamint aktívnak bizonyul a hepadnavírus replikációjának *in vivo* állatmodelljeiben is.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A szövettani, virológiai, biokémiai és szerológiai hatások egyaránt igazolják az adefovir-dipivoxil-kezelés előnyeit a következő csoportoknál:

- HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív krónikus hepatitis B kompenzált májbetegségben szenvedő felnőttek.
- olyan felnőttek, akiknél lamivudin-rezisztens HBV-t mutattak ki kompenzált vagy dekompenzált májbetegséggel együtt, beleértve a májtranszplantáció előtt vagy után lévő, valamint egyidejű HIV-fertőzésben szenvedő betegeket is. Az említett vizsgálatok többségében a 10 mg-os adefovir-dipivoxilt a már folyamatban lévő, de sikertelen lamivudin terápia mellé adták.

Az említett vizsgálatokban résztvevő betegeknél aktív virális replikációt (HBV DNS $\geq 100\,000$ kópia/ml) és emelkedett (a normálérték felső határa /Upper Limit of Normal – ULN/ 1,2-szerese vagy azt meghaladó) ALAT-szintet jeleztek.

Kompenzált májbetegségben szenvedő betegek esetén szerzett tapasztalatok

HBeAg-pozitív vagy HBeAg-negatív krónikus hepatitis B-ben szenvedő kompenzált májbetegségeken végzett két placebo-kontrollált vizsgálatban (össz n = 522) a 10 mg-os adefovir-dipivoxil csoportban szignifikánsan ($p < 0,001$) nagyobb volt azok aránya (53%, illetve 64%), akiknél a kezelés 48. hetében a kezdeti értékekhez viszonyítva szövettanilag javulás következett be, mint a placebo-csoportban (25%, illetve 33%). A javulás a „Knodell *necro-inflammatory*” kezdeti érték két vagy több ponttal való csökkenését jelenti, a „Knodell *fibrosis*” érték egyidejű romlása nélkül. A szövettani eredmények kimutatható javulása a kezdeti demográfiai adatoktól és a hepatitis B jellemzőitől független volt, beleértve az előzetes interferon-alfa terápiát is. A magas kezdeti ALAT-szint ($\geq 2 \times \text{ULN}$) és Knodell *Histology Activity Index* (≥ 10), valamint alacsony HBV DNS-szint ($< 7,6 \log_{10}$ kópia/ml) a szövettani eredmények nagyobb mértékű javulásával járt. A *necro-inflammatory* aktivitás és a *fibrosis* kezdeti értékének és a 48. héten mért értékeknek vak rangsorolással történt vizsgálata arra utalt, hogy 10 mg-os adefovir-dipivoxillal kezelt betegek esetében ezek az értékek javultak a placebóval kezelt betegek értékeihez viszonyítva.

A 48 hetes kezelés után – a Knodell-értékek alapján – a fibrosisban mutatkozó változások arra utalnak, hogy a 10 mg-os adefovir-dipivoxillal kezelt betegeknek a regresszió gyakoribb volt, illetve a fibrosis progressziója ritkább, mint a placebóval kezelt betegeknek.

A fent említett két vizsgálatban a 10 mg-os adefovir-dipivoxil-kezelés hatására, a placebóhoz képest jelentősen lecsökkent a szérumban HBV DNS-szint (3,52 és 3,91 log₁₀ kópia/ml a két vizsgálatban sorrendben, míg a placebót kapó betegek esetében 0,55 és 1,35 log₁₀ kópia/ml). A betegek nagyobb hányadában normalizálódott az ALAT-szint (48%, illetve 72%, míg a placebót kapó betegek esetében 16%, illetve 29%) vagy a betegek nagyobb hányadában a szérumban HBV DNS a mérhető szint alatt volt (< 400 kópia/ml Roche Amplicor Monitor PCR teszt) (21%, illetve 51%, míg a placebót kapó betegek 0%-a). A HBeAg-pozitív betegeken végzett vizsgálatban, 48 hét kezelést követően a 10 mg-os adefovir-dipivoxillal kezelt csoport esetében szignifikánsan gyakoribb volt a HBeAg-szerokonverzió (12%) és a HBeAg elvesztése (24%), mint a placebóval kezelt csoportnál (6%, illetve 11%).

A HBeAg-pozitív betegeken végzett vizsgálatban, a 48. hét után is folytatott kezelés hatására tovább csökkent a szérumban HBV DNS-szint, illetve növekedett azoknak a betegeknek az aránya, akiknél normalizálódott az ALAT-szint, eltűnt a HBeAg, és szerokonverzió történt.

Majd az adefovir-dipivoxillal kezelt (0-48 hét) HBeAg-negatív betegeket vak módszerrel újból két csoportba randomizálták, hogy további 48 hétig vagy adefovir-dipivoxilt, vagy placebót kapjanak. Azoknál a betegeknek, akik a 10 mg-os adefovir-dipivoxil-kezelést folytatták, a 96. héten a szérumban HBV tartós szuppresszióját a 48. héten tapasztalt szintcsökkenés fennmaradásával együtt észlelték. A betegek több, mint kétharmadánál a szérumban HBV DNS-szint szuppressziója az ALAT-szint normalizálódásával társult. A legtöbb betegnél, aki abbahagyta az adefovir-dipivoxil-kezelést, a szérumban HBV DNS és az ALAT-szint a kezdeti értékek felé közelített.

Az adefovir-dipivoxil-kezelés eredményeként – az Ishak-érték elemzése alapján – a kezelés 96. hetében a májfibrosis javulását mutatták ki a kezdeti értékekhez képest (a módosulás mediánja: Δ = -1). A „Knodell fibrosis” érték alapján nem mutattak ki különbséget a csoportok között a fibrosis értékek medián értékeinek tekintetében.

A HBeAg-negatív betegeken végzett vizsgálat azon betegeinek, akik adefovir-dipivoxil-kezelést kaptak a 49. és a 96. hét között, a vizsgálat első 96 hete után felajánlották azt a lehetőséget, hogy nyílt (open label) adefovir-dipivoxil-kezelésben részesüljenek a vizsgálat 97. és 240. hete között. A betegek megközelítőleg kétharmadánál az adefovir-dipivoxil-kezelés során a 240. hétig a szérumban HBV DNS továbbra sem volt kimutatható, és az ALAT-szint normalizálódott. Az Ishak-érték megváltozása alapján a fibrosis klinikai és statisztikai szempontból jelentős javulása volt megfigyelhető az adefovir-dipivoxil-kezelés kezdetétől a vizsgálat befejezéséig terjedő időszakban (240. hét) (a módosulás mediánja: Δ = -1). A vizsgálat végéig 12, a kezelés előtt áthidaló fibrosisban vagy cirrhosisban szenvedő betegből 7-nél (58%) az Ishak fibrosis értékekben ≥ 2 pontnyi javulás következett be. Öt beteg elérte és fenntartotta a HBsAg-szerokonverziót (HBsAg-negatív/HbsAb-pozitív).

Májtranszplantáció előtt és után levő, lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben szenvedő betegek esetén szerzett tapasztalatok

Egy 394 lamivudin-rezisztens HBV-fertőzött, krónikus hepatitis B-ben szenvedő (186 májtranszplantáció előtt és 208 májtranszplantáció után lévő) betegen végzett klinikai vizsgálatban a 10 mg-os adefovir-dipivoxil-kezelés következtében a szérumban HBV DNS 4,1, illetve 4,2 log₁₀ kópia/ml-rel csökkent medián értékben a kezelés 48. hetére. A májtranszplantáció előtt levő betegcsoportban 109 beteg közül 77-nél (71%), a májtranszplantáció után lévő csoportban 159 beteg közül 64-nél (40%) a 48. héten a mérhető szint alatt volt a HBV DNS (< 1000 kópia/ml Roche Amplicor Monitor PCR teszt). A 10 mg-os adefovir-dipivoxil-kezelés hatásossága hasonló volt és független a vizsgálat kezdetekor megfigyelt lamivudin-rezisztens HBV DNS-polimeráz mutációk típusától. A Child-Pugh-Turcotte-értékek javultak vagy stabilizálódtak. A kezelés 48. hetében a betegek 51-85%-ában az ALAT, albumin, bilirubin és a protrombin normalizálódott.

A májtranszplantáció előtt levő betegcsoportban a 96. héten 33 beteg közül 25-nél (76%) a kimutatható szint alatt volt a HBV DNS és a betegek 84%-ánál normalizálódott az ALAT. A

májtranszplantáció után levő betegcsoportban a 96. héten 94 beteg közül 61-nél (65%), a 144. héten 45 beteg közül 35-nél (78%) a kimutatható szint alatt volt a HBV DNS és a betegek 70%, illetve 58%-ánál normalizálódott az ALAT a kiértékelés fenti időpontjaiban. Az említett eredmények klinikai jelentősége nem tisztázott, mivel ezek a szövettani javulásokra vonatkoznak.

Kompenzált májbetegségben és lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben szenvedő betegek esetén szerzett tapasztalatok

A krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknél lamivudin-rezisztens HBV-fertőzés állt fenn (n = 58), egy kettős vak, összehasonlító vizsgálatban a lamivudin-kezelés 48. hetében nem mutattak ki csökkenést a szérumban HBV DNS mediánjában a kezdeti értékekhez képest. A 10 mg-os adefovir-dipivoxil önmagában vagy lamivudinnal együtt való 48 hetes alkalmazása egyaránt a szérumban HBV DNS-szint medián jelentős csökkenését eredményezte a kezdeti értékekhez viszonyítva ($4,04 \log_{10}$ kópia/ml, illetve $3,59 \log_{10}$ kópia/ml). A HBV DNS-szintjében észlelt változások klinikai jelentőségét nem tanulmányozták.

Dekompenzált májbetegségben és lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben szenvedő betegek esetén szerzett tapasztalatok

A vizsgálatban 40 HBeAg-pozitív vagy HBeAg-negatív beteget, akik lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben és dekompenzált májbetegségben szenvedtek, a 100 mg-os lamivudin-kezelés mellett 52 hétig 10 mg-os adefovir-dipivoxillal is kezeltek, melynek következtében a HBV DNS mediánja $4,6 \log_{10}$ kópia/ml-rel csökkent. Egy év kezelés után javulást észleltek a májfunkciós értékekben is.

Egyidejű HIV-fertőzésben és lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben szenvedő betegek esetén szerzett tapasztalatok

Egy nyílt (open-label) vizsgálatban 35, egyidejű HIV-fertőzésben és lamivudin-rezisztens HBV-fertőzött, krónikus hepatitis B-ben szenvedő betegnél a 10 mg-os adefovir-dipivoxil-kezelés folytatásának hatására a szérumban HBV DNS- és az ALAT-szint progresszív csökkenését figyelték meg a 144 hétig tartó kezelés folyamán.

Egy második, nyílt, egykaros vizsgálat során 18, egyidejűleg HIV- és lamivudin-rezisztens HBV-vírussal fertőzött beteg esetében 10 mg adefovir-dipivoxil és peginterferon alfa-2a kezeléssel egészítették ki a már folyamatban lévő lamivudin terápiát. Minden beteg HBeAg-pozitív volt, és a medián CD4 sejtszám 441 sejt/mm^3 volt (egyetlen betegnél sem volt a CD4 sejtszám $< 200 \text{ sejt/mm}^3$). A kezelés során, a kezelés legfeljebb 48. hetéig a szérumban HBV DNS-szint lényegesen alacsonyabb volt a kezdeti szintnél, míg az ALAT-szintek fokozatosan csökkentek a 12. héttől kezdődően. A kezelés alatti HBV DNS válaszreakciók azonban nem maradtak fenn a kezelés után, mert az adefovir-dipivoxil és a peginterferon alfa-2a adásának beszüntetését követően minden betegnél újra megemelkedett a HBV DNS-szint. A vizsgálat során egyetlen beteg sem vált HbsAg- vagy HBeAg-negatívvá. A vizsgálat kis mintamérete és tervezete, de főként a peginterferon alfa-2a monoterápia és az adefovir monoterápia terápiás karok hiánya miatt nem vonható le egyértelmű következtetés a lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben és egyidejűleg HIV-fertőzésben szenvedő betegek esetében alkalmazandó legjobb terápiás eljárásra vonatkozóan.

Klinikai rezisztencia az adefovir-dipivoxillal önmagában, illetve lamivudinnal együtt kezelt betegek esetén

Számos klinikai vizsgálat (HBeAg-pozitív betegek, HBeAg-negatív betegek, májtranszplantáció előtt vagy után lévő és lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben, valamint lamivudin-rezisztens HBV-fertőzésben és egyidejű HIV-fertőzésben szenvedő betegek) keretében végeztek genotípus vizsgálatokat 48 hétig tartó adefovir-dipivoxil-kezelés után az összesen 629 beteg közül 379-ből izolált HBV-n. A kezelés kezdetekor és a 48. héten végzett genotípus vizsgálatokban nem mutattak ki adefovir rezisztenciára utaló HBV DNS-polimeráz mutációkat. Az adefovir-dipivoxil-kezelés 96., 144., 192. és 240. hete után rezisztencia-felmérést végeztek 293, 221, 116 illetve 64 betegen. A HBV polimeráz gén konzervált szakaszában két új mutációt (rtN236T és rtA181V) azonosítottak, amelyek az adefovir-dipivoxillal szemben klinikai rezisztenciát biztosítottak. Ezen adefovir-rezisztens mutációk kialakulásának halmozott valószínűsége 48 hét elteltével 0%, 96 hét elteltével kb. 2%,

144 hét elteltével kb. 7%, 192 hét elteltével kb. 14% és 240 hét elteltével kb. 25% volt minden adefovir-dipivoxillal kezelt betegben.

Klinikai rezisztencia a nukleozid-kezelésben korábban nem részesült betegekben végzett monoterápiás vizsgálatokban

Az adefovir-dipivoxillal önmagában kezelt betegekben (HBeAg-negatív vizsgálat) az adefovir-rezisztens mutációk kialakulásának halmozott valószínűsége 48 hét elteltével 0%, 96 hét elteltével 3%, 144 hét elteltével 11%, 192 hét elteltével 18% és 240 hét elteltével 29% volt. Emellett az adefovir-dipivoxillal szembeni rezisztencia kialakulása hosszú távon (4-5 év) jelentősen kisebb volt azon betegek esetén, akiknél a szérumban HBV DNS a 48. héten a mérhető szint alatt volt (< 1000 kópia/ml), mint azoknál, akiknél a szérumban HBV DNS a 48. héten 1000 kópia/ml felett volt. A HBeAg-pozitív betegek esetén az adefovir-rezisztens mutációk incidenciája átlagosan 135 hetes expozíció esetén 3% (2/65), átlagosan 189 hetes expozíció esetén 17% (11/65), 235-hetes medián expozíció esetén pedig 20% (13/65) volt.

Klinikai rezisztencia azon vizsgálatokban, melyekben az adefovir-dipivoxilt a már folyamatban lévő lamivudin terápiához adták lamivudin-rezisztens betegeknek

Lamivudin-rezisztens HBV-fertőzött, májtranszplantáció előtt vagy után lévő betegekben végzett nyílt (open label) klinikai vizsgálatban 48 hét elteltével nem figyeltek meg adefovir-rezisztens mutációt. Legfeljebb 3 évig terjedő expozíció mellett az egyidejűleg adefovir-dipivoxillal és lamivudinnal kezelt betegek közül senkinél sem alakult ki rezisztencia az adefovir-dipivoxillal szemben. Azonban a lamivudin-terápia abbahagyását követően az adefovir-dipivoxil monoterápia alatt 4 betegnél megjelent a rtN236T mutáció, és a szérumban HBV mindegyikükönél újra megemelkedett.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok, melyeket az *in vitro* körülmények között, valamint a betegekben végzett vizsgálatokban kaptak, arra utalnak, hogy az adefovir-rezisztens rtN236T mutációt hordozó HBV érzékeny lamivudinnal szemben. Előzetes klinikai adatok arra utalnak, hogy az adefovir-rezisztens rtA181V mutáció csökkent érzékenységet biztosíthat lamivudinnal szemben és a lamivudinnal összefüggésbe hozható rtA181T mutáció csökkent érzékenységet biztosíthat az adefovir-dipivoxillal szemben.

Gyermekek és serdülők

Az adefovir-dipivoxil $0,25$ mg/kg és 10 mg közötti napi dózisának hatásosságát és biztonságosságát gyermekeknél (2 és < 18 év között) egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban 173 (115 adefovir-dipivoxillal kezelt, 58 placebót kapó) HBeAg-pozitív, krónikus hepatitis B-ben és kompenzált májbetegségben szenvedő gyermekekben vizsgálták, akiknek a szérumban ALAT-szintjük a normálérték felső határának 1,5-szerese vagy azt meghaladó volt. A 48. héten a 2-11 éves gyermekek esetén nem volt megfigyelhető statisztikailag szignifikáns különbség a placebo-, illetve az adefovir-dipivoxil-karon azon betegek aránya között, akik elérték a szérumban HBV DNS < 1000 kópia/ml elsődleges végpontot, valamint a normál ALAT-szintet. A serdülő populációban ($n = 83$) (12 és < 18 év között) a placebóval kezelt betegekhez viszonyítva (0%) az adefovir-dipivoxillal kezelt beteg közül lényegesen több beteg (23%) érte el az elsődleges hatásossági végpontot és a szérumban HBV DNS jelentős csökkenését. Azoknak a betegeknek az aránya azonban, akiknél a 48. hétig bekövetkezett a HBeAg-szerokonverzió, serdülők esetén hasonló (11%) volt a placebo- és a 10 mg-os adefovir-dipivoxil-karon.

Az adefovir-dipivoxil biztonságossági profilja gyermekek esetén összességében egyezett a felnőtt betegeknek ismert biztonságossági profillal. Azonban az étvágy és/vagy a táplálékfelvétel csökkenésének magasabb arányára utaló jelet figyeltek meg az adefovir-karon, a placebo-karhoz képest. A 48. és a 96. héten a kiindulási értékekhez képest a testsúly és BMI Z-score-ban bekövetkezett átlagos változások csökkenő tendenciát mutattak az adefovir-dipivoxillal kezelt betegek esetén. A 48. héten az összes, placebóval kezelt és HBeAg- vagy HBsAg-szerokonverziót nem mutató betegnek, továbbá az összes, adefovir-dipivoxillal kezelt betegnek felkínálták a lehetőséget, hogy a vizsgálat 49. hetétől a 240. hetéig nyílt elrendezésben adefovir-dipivoxil-kezelést kapjanak. A vizsgálat 3 éves, nyílt fázisában az adefovir-dipivoxil-kezelés abbahagyása után nagy arányban (3%) számoltak be a májbetegség fellebbbanásáról. Továbbá néhány beteg esetében, akik a 240. héten még kapták a gyógyszert ($n = 12$) a BMI Z-score alacsonyabb volt az életkoruknak és nemüknek megfelelő,

jellemző értéknél. Az öt év alatt nagyon kevés betegnél alakultak ki az adefovirral összefüggésbe hozható mutációk, ugyanakkor korlátozott volt azon betegek száma, akik a 96. hét után is kaptak gyógyszereket. Korlátozottságuk miatt a rendelkezésre álló klinikai adatok nem teszik lehetővé, hogy a krónikus hepatitis B-ben szenvedő gyermekek esetében egyértelmű következtetést lehessen levonni az adefovir-kezelés előny-kockázat profilját illetően (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az adefovir-dipivoxil az adefovir hatóanyag dipivaloiloximetil-észter előanyaga, egy aciklikus nukleotid analóg, amely aktív transzporttal jut az sejtekbe, ahol a gazdasejt enzimeit adefovir-difoszfáttá alakítják át.

Felszívódás

Az adefovir orális biohasznosulása a 10 mg-os adefovir-dipivoxilból 59%. Egyetlen 10 mg-os adefovir-dipivoxil adag orális alkalmazásakor a krónikus hepatitis B-ben szenvedő betegekben a maximális szérumkoncentráció (C_{max}) medián értékét (tartomány) 1,75 óra után érte el (0,58–4,0 h). A C_{max} mediánja 16,70 (9,66–30,56) ng/ml, míg az $AUC_{0-\infty}$ középértéke 204,40 (109,75–356,05) ng·h/ml volt. A 10 mg-os adefovir-dipivoxil zsírból gazdag ételekkel való bevétel nem befolyásolta a szisztémás adefovir expozíciót. A t_{max} két órával később.

Eloszlás

A preklinikai vizsgálatok kimutatták, hogy az adefovir-dipivoxil orális alkalmazását követően az adefovir a legtöbb szövetbe eljut, legnagyobb koncentrációban a vese-, máj- és a bél szövetekben található. *In vitro* körülmények között az adefovir kötődése az emberi plazma- vagy szérumfehérjékhez $\leq 4\%$ a 0,1–25 $\mu\text{g/ml}$ -es adefovir koncentrációs tartományban. 1,0 vagy 3,0 mg/kg/nap adag intravénás alkalmazását követően az egyensúlyi állapotban mért eloszlás volumen 392 ± 75 , illetve 352 ± 9 ml/kg.

Biotranszformáció

Orális alkalmazás esetén az adefovir-dipivoxil gyorsan átalakul adefovirrá. Az *in vivo* körülmények között megfigyelhető koncentrációnál jóval magasabb (> 4000 -szer) koncentrációkban az adefovir nem gátolta a következő humán CYP450 izoformák egyikét sem: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Figyelembe véve ezen *in vitro* kísérletek eredményeit és az adefovir ismert kiürülési útvonalát, kicsi a valószínűsége, hogy az adefovir és más gyógyszerek között a CYP450 által mediált gyógyszerköcsönhatás alakuljon ki.

Elimináció

Az adefovir a vesén keresztül választódik ki glomerulális filtrációval és aktív tubuláris szekrécióval is. A normális veseműködésű ($Cl_{cr} > 80$ ml/min) betegeknél az adefovir vese clearance mediánja (min-max) 211 ml/min (172–316 ml/min), vagyis körülbelül kétszerese a kreatinin clearance (Cockroft-Gault módszerrel kiszámított) értékének. A 10 mg-os adefovir-dipivoxil ismételt alkalmazását követően, 24 óra alatt adefovir formájában a dózis 45%-át nyerték vissza a vizeletből. Az adefovir plazmakoncentrációja biexponenciálisan csökkent, míg az adefovir terminális eliminációs felezési idejének mediánja 7,22 óra (4,72–10,70 h) volt.

Linearitás/ nem-linearitás

Az adefovir-dipivoxil formájában alkalmazott adefovir farmakokinetikája a 10–60 mg-os tartományban arányos a dózissal. A 10 mg-os adefovir-dipivoxil ismételt, napi többszöri alkalmazása nem befolyásolta az adefovir farmakokinetikai tulajdonságait.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Kor, nem és etnikai csoport

Az adefovir farmakokinetikai tulajdonságai a nemtől függetlenül hasonlóak voltak. Időseken nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. A farmakokinetikai vizsgálatokat elsősorban kaukázusi betegeken végezték. A rendelkezésre álló adatok nem utalnak a rasszok közötti farmakokinetikai eltérésre.

Vesekárosodás

Az alábbi táblázat az adefovir farmakokinetikai paramétereinek átlagértékeit ($\pm$ szórás) ismerteti, melyeket egyetlen 10 mg-os adefovir-dipivoxil dózisnak a különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél való alkalmazását követően regisztráltak:

Veseműködés szerinti csoportok	Egészséges	Enyhe funkciózavar	Mérsékelt funkciózavar	Súlyos funkciózavar
Kreatinin clearance kezdeti értéke (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	1240 $\pm$ 629
CL/F (ml/min)	469 $\pm$ 99,0	356 $\pm$ 85,6	237 $\pm$ 118	91,7 $\pm$ 51,3
CL _{renális} (ml/min)	231 $\pm$ 48,9	148 $\pm$ 39,3	83,9 $\pm$ 27,5	37,0 $\pm$ 18,4

Négyórás hemodialízissel az adefovir dózis mintegy 35%-át távolították el. A peritoneális dialízis hatását az adefovir eltávolítására nem vizsgálták.

Olyan betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance 30 és 49 ml/min között van, javasolt a 10 mg-os adefovir-dipivoxil dózisintervallumok módosítása. Az adefovir-dipivoxil nem javasolt olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e < 30 ml/min, vagy akik dialízisre szorulnak (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A mérsékelt és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél hasonló farmakokinetikai profilt írtak le, mint az egészséges önkénteseknél (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az adefovir-dipivoxil farmakokinetikai tulajdonságait egy, az adefovir-dipivoxil 0,25 mg/kg és 10 mg közötti napi dóziséval gyermekkel (2-től < 18 éves korig) végzett hatásossági és biztonságossági vizsgálat során értékelték. A farmakokinetikai elemzés kimutatta, hogy az adefovir-expozíció a 3 korcsoportban, 2 és 6 év között (0,3 mg/kg), 7 és 11 év között (0,25 mg/kg) és 12 és 17 év között (10 mg) hasonló volt, és minden korcsoport a céltartományba eső adefovir-expozíciót ért el (a hatásossági eredményeket lásd az 5.1 pontban). A céltartomány elfogadott hatásossági és biztonságossági profilú, krónikus hepatitis B-ben szenvedő felnőtt betegek adefovir plazmakoncentrációján alapult.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az adefovir-dipivoxil elsődleges dóziskorlátozó toxikus hatása állatokon (egereken, patkányokon és majmokon) a renális tubularis nephropathia, amit szövettani elváltozások és/vagy a vér urea nitrogén és a szérum kreatininszint emelkedése jellemzett. Szisztémás adagolás esetén állatoknál nephrotoxicitást figyeltek meg, ami az embernél javasolt napi 10 mg-os terápiás dózis legalább 3–10-szeresénél jelentkezett.

Az adefovir-dipivoxil orálisan alkalmazva nem befolyásolta sem a nőtény, sem a hím patkányok fertilitását vagy reprodukciós teljesítményét, illetve nem fejtett ki patkányokon és nyulakon teratogén vagy embriotoxikus hatást.

Az adefovir vemhes patkányokon történő intravénás alkalmazása esetén (amikor a szisztémás terhelés a humán terápiás terhelés 38-szorosát érte el), a jelentős anyai toxicitás mellett az embriotoxicitást és a magzati fejlődési rendellenességek megnövekedett incidenciáját (anasarca, besülylyedt szemgolyó, köldöksér, a farok rendellenességei) figyelték meg. A terápiás dózis hatására emberben létrejött szisztémás terhelés körülbelül 12-szerese sem gyakorolt káros hatást a fejlődésre.

In vitro egér lymphoma sejt vizsgálatban (metabolikus aktivációval vagy anélkül) az adefovir-dipivoxil mutagénnek bizonyult, az *in vivo* egér micronucleus vizsgálatban viszont nem volt clastogen hatása.

A *Salmonella typhimurium* (Ames-teszt) és *Escherichia coli* mikrobiális mutagenitási vizsgálatban az adefovir nem bizonyult mutagénnek sem metabolikus aktivációval, sem aktiváció nélkül. *In vitro* humán perifériális vérből vett limfocitákban az adefovir kromoszómaelváltozásokat idézett elő, metabolikus aktiváció nélkül.

Az adefovir-dipivoxillal kezelt egereken és patkányokon végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok (a szisztémás terhelés a napi 10 mg-os humán terápiás dózis hatására létrejött szisztémás terhelés 10- illetve 4-szerese) során nem emelkedett a kezeléssel összefüggésbe hozható tumorfejlődés előfordulási gyakorisága.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hidegen duzzadó keményítő
Kroszkarmellóz-nátrium
Laktóz-monohidrát
Talkum
Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Hepsera nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, gyermekbiztos zárással ellátott tartályban kapható. A tartály 30 tablettát, nedvességmegkötő szilikagél betétet és szálas csomagolóanyagot tartalmaz.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 db, 30 tablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 90 tablettát tartalmazó (3 db, 30 tablettát tartalmazó tartály) külső dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2003. március 6.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. március 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy folyamatosan értékeli az adefovir és a már meglévő és új nukleotid/nukleozid-analógok közötti keresztrezisztenciát, és amint új adatok válnak elérhetővé, ezen értékelésekről áttekintést nyújt. Az újonnan elérhetővé váló adatok fényében az adefovir és a kiegészítő lamivudin+adefovir-kezelésnek a HBV kezelési stratégiában betöltött szerepét rendszeresen meg kell tárgyalni.	Amint az adatok elérhetővé válnak

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ ÉS A TARTÁLY CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hepsera 10 mg tabletta
adefovir-dipivoxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg adefovir-dipivoxil tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz, további információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db tabletta
90 db tabletta (3 db, 30 tablettát tartalmazó tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/251/001 30 db tabletta

EU/1/03/251/002 90 db tabletta (3 db, 30 tablettát tartalmazó tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Hepsera

[csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosító a 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Hepsera 10 mg tabletta adefovir-dipivoxil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Hepsera, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Hepsera szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Hepserát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Hepserát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Hepsera, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Hepsera

A Hepsera adefovir-dipivoxil hatóanyagot tartalmaz, és a vírusellenes szereknek nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható

A Hepsera felnőtteknél az idült B típusú hepatitisz (májgyulladás), a hepatitisz B-vírus (HBV) okozta fertőzés egyik formájának kezelésére alkalmazható.

A hepatitisz B-vírus-fertőzés májkárosodáshoz vezet. A Hepsera csökkenti a szervezetben található vírus mennyiségét, és bizonyítottan mérsékli a májkárosodást.

2. Tudnivalók a Hepsera szedése előtt

Ne szedje a Hepserát

- **Ha allergiás** az adefovirra, az adefovir-dipivoxilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **Haladéktalanul közölje kezelőorvosával**, ha allergiás lehet az adefovirra, az adefovir-dipivoxilra vagy a Hepsera bármely más összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Hepsera alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban vesebetegségben szenvedett**, illetve ha korábbi vizsgálatok veseproblémákat mutattak ki Önnél. A Hepsera hatással lehet az Ön veseműködésére. A Hepsera hosszú távú alkalmazásával megnő a kockázata annak, hogy ez bekövetkezik. A kezelés előtt és alatt kezelőorvosának vizsgálatokat kell kérnie annak ellenőrzésére, hogy veséje és mája megfelelően működik-e. A vizsgálatok eredményeinek függvényében kezelőorvosa a Hepsera adagolását módosíthatja Önnél.

- Ha Ön 65 évesnél idősebb, előfordulhat, hogy kezelőorvosa még gondosabban ellenőrzi az Ön egészségi állapotát.
- **Ne hagyja abba a Hepsera** szedését anélkül, hogy kezelőorvosa tanácsolná.
- **A Hepsera szedésének befejezése után azonnal tájékoztassa kezelőorvosát** bármely olyan új, szokatlan vagy súlyosbodó tünetről, amelyet a kezelés abbahagyása után észlel. Egyes betegeknél a tünetek vagy a vérvizsgálatok eredményei arra utaltak, hogy a Hepsera-kezelés megszakítása után májgyulladásuk súlyosbodott. Ajánlatos, hogy kezelőorvosa a Hepsera-kezelés abbahagyása után is ellenőrizze az Ön egészségi állapotát, ezért több hónappal a kezelés abbahagyása után is szükség lehet vérvizsgálatokra.
- **A Hepsera szedésének megkezdése után:**
 - **figyelje a tejsavas acidózisra (a vér savassá válására) utaló esetleges jeleket** – lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások.
 - **kezelőorvosának háromhavonta vérvizsgálatokat kell elrendelnie** annak ellenőrzésére, hogy gyógyszerével kézben tartható-e idült hepatitisz B-fertőzése.
- **Vigyázzon, hogy ne hogy megfertőzzön másokat.** A Hepsera nem csökkenti a HBV nemi érintkezés vagy vér útján történő átadásának kockázatát. A HBV átadásának megelőzésére továbbra is tegye meg a megfelelő óvintézkedéseket. A veszélyeztetett személyek számára védőoltás áll rendelkezésre a HBV-fertőzés megelőzésére.
- Ha Ön HIV-pozitív, ez a készítmény nem alkalmas az Ön HIV-fertőzésének megfékezésére.

Gyermekek és serdülők

- **Gyermekek** vagy 18 évesnél fiatalabb serdülő betegek **ne szedjék a Hepserát.**

Egyéb gyógyszerek és a Hepsera

- Ne szedje a Hepserát, ha bármilyen más, tenofovirt tartalmazó gyógyszert szed.
- **Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét** a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről és a gyógynövénykészítményekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.
- **Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát,** ha jelenleg szedi, vagy a közelmúltban szedte az alábbi, a veseműködést esetleg károsan befolyásoló vagy a Hepserával kölcsönhatásba lépni képes gyógyszerek bármelyikét:
 - bakteriális fertőzések kezelésére használt vankomicin és aminoglikozidok,
 - gombafertőzések kezelésére használt amfotericin B,
 - vírusfertőzések kezelésére használt foszkarnet, cidofovir vagy tenofovir-dizoproxil-fumarát,
 - egyéb típusú fertőzések kezelésére használt pentamidin.

A Hepsera egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A Hepserát étkezéssel vagy attól függetlenül is be lehet venni (lásd 3. pont).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Azonnal közölje kezelőorvosával, ha terhes**, vagy ha tervezi, hogy teherbe esik. A terhesség ideje alatt alkalmazott Hepsera-kezelés biztonságossága emberben nem ismert.
- A terhesség elkerülésére **alkalmazzon hatékony fogamzásgátló módszert**, ha Ön fogamzóképes korban lévő nő és Hepserát szed.
- **Ne szoptasson, amíg Hepserát szed.** Nem ismert, hogy a gyógyszer hatóanyaga kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Hepsera várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez, illetve a gépek és egyéb eszközök kezeléséhez szükséges képességeit.

A Hepsera laktózt (tejcukrot) tartalmaz

Ha Ön tejcukorérzékenységben szenved, vagy korábban már figyelmeztették Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni a Hepserát.

A Hepsera nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Hepserát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Ez a gyógyszer teljes hatékonyságának és a kezeléssel szembeni rezisztencia kialakulásának csökkentése érdekében fontos. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A készítmény ajánlott adagja naponta 1 darab 10 mg-os tableta, amelyet szájon át, étkezéssel vagy attól függetlenül is be lehet venni.
- **Más adagolás adható veseproblémával** rendelkező betegeknek.

Ha az előírtnál több Hepserát vett be

Ha véletlenül túl sok Hepsera tablettát vett be, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a legközelebbi kórházzal.

Ha elfelejtette bevenni a Hepserát

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen adagot sem.

- **Amennyiben mégis kihagyott egy adag** Hepserát, vegye be azt minél hamarabb, a következő tervezett adagot pedig a szokásos időben vegye be.
- **Amennyiben már közeledik a következő adag bevételének ideje**, ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tableta pótlására (két adagot röviddel egymás után).
- **Ha a Hepsera bevétele után kevesebb mint 1 órával hány**, vegyen be újabb tablettát. Ha a Hepsera bevétele után több mint 1 órával hány, nem szükséges újabb tablettát bevennie.

Ha idő előtt abbahagyja a Hepsera szedését

- **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát minden olyan új, szokatlan vagy súlyosbodó tünetről,** amelyet a kezelés abbahagyása után észlel. További részletek tekintetében lásd 2. pont.
- **Ne hagyja abba a Hepsera szedését** anélkül, hogy kezelőorvosa tanácsolná.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- **A Hepsera szedésének súlyos, de nagyon ritka mellékhatása a tejsavas acidózis.** A tejsavas acidózis a vér túl magas tejsavszintjét és a máj megnagyobbodását okozhatja. A tejsavas acidózis gyakrabban fordul elő nőknél, különösen nagyon túlsúlyos egyéneknél. Májbetegségben szenvedő személyek is veszélyeztetettek lehetnek.

A tejsavas acidózis jelei többek között:

- Hányinger és hányás.
- Hasfájás.

→ **Azonnal keresse meg kezelőorvosát,** ha a fenti tünetek bármelyike jelentkezik Önnél. Ezek a tünetek megegyeznek a Hepsera bizonyos gyakori mellékhatásaival. Ha ezen tünetek bármelyike fellép Önnél, az valószínűleg nem súlyos, de ellenőriztetnie kell. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja Önt a Hepsera szedése során.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- A vesecsatornák hámseljtjeinek károsodása.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- Fejfájás.
- Hányinger.
- Hasmenés.
- Emésztési problémák, beleértve a fokozott bélgázképződést vagy az étkezéseket követő kellemetlen közérzetet.
- Hasfájás.
- Veseproblémák (a vérvizsgálatok jelzik).

→ Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha ezek közül bármelyik miatt aggódik.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- Gyengeség

→Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha emiatt aggódik.

Májátültetés előtt vagy után fellépő mellékhatások

A betegek egy részénél az alábbi mellékhatások léptek fel:

- Bőrkiütés és viszketés – gyakori
- Hányinger és hányás – gyakori
- Veseelégtelenség – gyakori
- Veseproblémák – nagyon gyakori

→Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha ezek közül bármelyik miatt aggódik.

- A vérvizsgálatok jelezhetik a vér foszfátszintjének csökkenését (gyakori) és a vér kreatininszintjének növekedését (nagyon gyakori).

Egyéb lehetséges mellékhatások

Az alábbiakban felsorolt mellékhatások gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg):

- Veseelégtelenség.
- A veseproblémák csontlágyuláshoz (amely csontfájdalmat okoz, és néha csonttöréshez vezet) és izomfájdalomhoz vagy -gyengeséghez vezethetnek.
- Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken** keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Hepserát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Hepsera?

- **A készítmény hatóanyaga** az adefovir-dipivoxil. 10 mg adefovir-dipivoxil tablettánként.
- Egyéb összetevők: hidegen duzzadó keményítő, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, talkum és magnézium-sztearát.

Milyen a Hepsera külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Hepsera 10 mg tabletták kerek, fehér vagy csaknem fehér színű. A tabletták egyik oldalán a „GILEAD” és a „10” felirat, a másik oldalán egy stilizált máj ábrája szerepel. A 10 mg-os Hepsera 30 db tablettát és nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmazó tartályban kapható. A nedvességmegkötő szilikagél vagy külön tasakban vagy kis tartályban van, és nem szabad lenyelni.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 db, 30 tablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 90 tablettát tartalmazó (3 db, 30 tablettát tartalmazó tartály) külső dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.