

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hepsera 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg adefowiru dipiwoksylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 107,4 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami, o średnicy 7 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GILEAD” i „10” po jednej stronie i stylizowanym kształtem wątroby po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Hepsera wskazany jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych:

- z wyrównaną czynnością wątroby ze stwierdzoną czynną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy oraz histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i zwłóknieniem wątroby. Rozpoczęcie leczenia produktem Hepsera należy rozważać tylko w przypadkach, gdy stosowanie alternatywnego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej dla wytworzenia oporności nie jest dostępne lub właściwe (patrz punkt 5.1).
- z niewyrównaną czynnością wątroby w skojarzeniu z drugim lekiem, niewykazującym oporności krzyżowej na produkt Hepsera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna zostać rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu Hepsera to 10 mg (jedna tabletka) przyjmowana doustnie jeden raz na dobę z posiłkiem lub bez posiłku.

Nie wolno podawać wyższych dawek.

Nieznany jest optymalny czas leczenia. Nieznany jest związek pomiędzy odpowiedzią na leczenie oraz jego długookresowymi następstwami, takimi jak rak wątroby czy niewyrównana marskość wątroby.

U pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby adefowir należy zawsze stosować w skojarzeniu z lekiem, niewykazującym oporności krzyżowej na adefowir, w celu zmniejszenia ryzyka oporności i w celu osiągnięcia szybkiej supresji wirusa.

Co sześć miesięcy należy kontrolować u pacjentów parametry biochemiczne, wirusologiczne i serologiczne wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Można rozważyć zaprzestanie leczenia w następujących przypadkach:

- U pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić przez przynajmniej 6-12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg oraz zanik DNA HBV przy wykrywalnych mianach przeciwciał anti-HBe) lub do serokonwersji HBs albo utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po zaprzestaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miana DNA HBV w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.
- U pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić przynajmniej do serokonwersji HBs lub do wystąpienia dowodów utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego leczenia trwającego ponad 2 lata zalecane jest regularne ocenianie leczenia w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta.

Nie zaleca się przerwania leczenia u pacjentów z niewyrównaną czynnością lub marskością wątroby (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Brak jest dostępnych danych, na których można oprzeć zalecenia dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Adefowir jest wydalany przez nerki. U pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min lub poddawanych dializie należy dostosować przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami. W zależności od czynności nerek nie należy przekraczać zalecanej częstotliwości dawkowania (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Proponowane modyfikacje przerw pomiędzy poszczególnymi dawkami oparte są na ekstrapolacji ograniczonych danych u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek (*end stage renal disease, ESRD*) i mogą nie być optymalne.

Pacjenci z klirensem kreatyniny między 30 a 49 ml/min

U tych pacjentów zalecane jest podawanie adefowiru dipiwoksylu (jednej tabletki 10 mg) co 48 godzin. Dostępne są tylko ograniczone dane o bezpieczeństwie i skuteczności tych wytycznych dotyczących dostosowania przerw pomiędzy poszczególnymi dawkami. Dlatego też u tych pacjentów należy ściśle kontrolować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z klirensem kreatyniny < 30 ml/min i pacjenci poddawani dializie

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, na których można oprzeć zastosowanie adefowiru dipiwoksylu u pacjentów z klirensem kreatyniny < 30 ml/min lub poddawanych dializie. Z tego powodu zastosowanie adefowiru dipiwoksylu u tych pacjentów nie jest zalecane i powinno być brane pod uwagę tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. W tym przypadku dostępne, ograniczone dane sugerują, że pacjentom z klirensem kreatyniny między 10 a 29 ml/min można podawać adefowir dipiwoksylu (jedną tabletkę 10 mg) co 72 godziny; pacjentom poddawanych hemodializie można podawać adefowir dipiwoksylu (jedną tabletkę 10 mg) co 7 dni po 12 godzinach ciągłej dializy (lub 3 sesjach dializy, każdej trwającej po 4 godziny). Należy ich ściśle obserwować w celu wykrycia możliwych działań niepożądanych

i oceny zachowania skuteczności leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Brak zaleceń dotyczących przerw między dawkami dla innych pacjentów poddawanych dializie (np. pacjentów poddawanych ambulatoryjnie dializie otrzewnowej) lub pacjentów niepoddawanych hemodializie z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z opornością kliniczną

Pacjentów opornych na leczenie lamiwudyną i pacjentów z HBV z udokumentowaną opornością na lamiwudynę [mutacje w rtL180M, rtA181T i (lub) rtM204I/V] nie należy leczyć adefowirem dipiwoksylu w monoterapii, aby zredukować ryzyko oporności na adefowir. Adefowir można stosować w skojarzeniu z lamiwudyną u pacjentów opornych na leczenie lamiwudyną i u pacjentów z HBV z mutacjami w rtL180M i (lub) rtM204I/V. Należy jednak rozważyć alternatywne schematy leczenia dla pacjentów z HBV zawierającym mutację rtA181T, ze względu na ryzyko zmniejszonej wrażliwości na adefowir (patrz punkt 5.1).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia oporności, u pacjentów otrzymujących adefowir dipiwoksylu w postaci monoterapii należy rozważyć modyfikację leczenia, jeśli po leczeniu trwającym 1 rok lub dłużej miano DNA HBV w surowicy będzie się utrzymywać na poziomie powyżej 1 000 kopii/ml.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Hepsera u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Hepsera u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Tabletki Hepsera należy podawać doustnie raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

Należy poinformować pacjenta, że nie zostało dowiedzione, aby leczenie adefowirem dipiwoksylu zmniejszało ryzyko przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu B na inne osoby, dlatego też należy nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności.

Czynność nerek

Adefowir jest wydalany przez nerki, zarówno w procesie przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Leczenie adefowirem dipiwoksylu może prowadzić do zaburzenia czynności nerek. Długotrwałe leczenie adefowirem dipiwoksylu może zwiększać ryzyko zaburzenia czynności nerek. O ile ogólne ryzyko zaburzenia czynności nerek u pacjentów z prawidłową czynnością nerek jest niewielkie, nabiera ono szczególnej wagi w przypadku zarówno pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub nimi zagrożonych, jak również pacjentów przyjmujących produkty lecznicze mogące niekorzystnie wpływać na czynność nerek.

Przed rozpoczęciem leczenia adefowirem dipiwoksylu zaleca się u każdego pacjenta obliczenie klirensu kreatyniny i kontrolowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) co cztery tygodnie w pierwszym roku i następnie co trzy miesiące. U pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek należy rozważyć częstsze kontrolowanie czynności nerek.

U pacjentów z zaawansowaną chorobą lub marskością wątroby, u których rozwija się niewydolność nerek, należy rozważyć dostosowanie przerw pomiędzy poszczególnymi dawkami adefowiru lub zastosowanie alternatywnego leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów tych nie zaleca się przerywania leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Pacjenci z klirensiem kreatyniny między 30 a 49 ml/min

U tych pacjentów zalecane jest dostosowanie przerwy pomiędzy dawkami adefowiru dipiwoksylu (patrz punkt 4.2). Ponadto należy ściśle obserwować czynność nerek z częstotliwością dostosowaną do stanu zdrowia poszczególnych pacjentów.

Pacjenci z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min i pacjenci poddawani dializie

Adefowir dipiwoksylu nie jest zalecany u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min lub poddawanych dializie. Podanie adefowiru dipiwoksylu tym pacjentom powinno być brane pod uwagę tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. Jeśli leczenie adefowirem dipiwoksylu jest uważane za niezbędne, należy dostosować przerwę pomiędzy dawkami (patrz punkt 4.2). Należy ich ściśle obserwować w celu wykrycia możliwych działań niepożądanych i oceny zachowania skuteczności leczenia.

Pacjenci przyjmujący produkty lecznicze mogące niekorzystnie wpływać na czynność nerek

Adefowir dipiwoksylu nie należy podawać równocześnie z fumanem tenofowiru dizoproksylu (produktem leczniczym Viread).

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze mogące niekorzystnie wpływać na czynność nerek lub które wydalone są przez nerki (np. cyklosporynę i takrolimus, podawane dożylnie aminoglikozydy, amfoterycynę B, foskarnet, pentamidynę, wankomycynę lub produkty lecznicze wydzielane z udziałem tego samego przenośnika nerkowego - ludzkiego nośnika anionów organicznych 1 (hOAT1, ang. human Organic Anion Transporter 1), takich jak cydofowir). Równoczesne podawanie pacjentom 10 mg adefowiru dipiwoksylu i tych produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia w surowicy stężenia adefowiru lub równocześnie podawanego produktu leczniczego. U tych pacjentów należy ściśle obserwować czynność nerek z częstotliwością dostosowaną do stanu zdrowia poszczególnych pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania ze względu na czynność nerek u pacjentów z HBV opornym na lamiwudynę, przed przeszczepieniem wątroby i po przeszczepieniu, patrz punkt 4.8.

Czynność wątroby

Stosunkowo częste są przypadki spontanicznego zaostrzenia przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B, charakteryzujące się przemijającym zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy. U niektórych pacjentów po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego, wraz ze spadkiem miana DNA HBV w surowicy, aktywność AlAT może się zwiększać. U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, wraz z takim wzrostem aktywności AlAT w surowicy na ogół nie podwyższa się stężenie bilirubiny w surowicy ani nie zwiększa dekompensacja czynności wątroby (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaawansowaną chorobą lub marskością wątroby mogą być bardziej zagrożeni dekompensacją czynności wątroby w następstwie zaostrzenia zapalenia wątroby, która może zakończyć się zgonem. U takich pacjentów, w tym także u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby, nie zaleca się przerywania leczenia, a pacjentów tych w trakcie leczenia należy ściśle obserwować.

W razie rozwijania się niewydolności nerek u tych pacjentów, patrz powyżej *Czynność nerek*.

Jeżeli przerwanie leczenia jest konieczne, podczas kilku miesięcy po zakończeniu leczenia należy ściśle obserwować pacjentów, ze względu na przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby po zaprzestaniu przyjmowania 10 mg adefowiru dipiwoksylu. Zaostrzenia takie występowały przy braku serokonwersji HBeAg i objawiały się podwyższoną aktywnością AlAT oraz wzrostem miana DNA HBV w surowicy. Wraz ze zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy krwi u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby leczonych 10 mg adefowiru dipiwoksylu nie występowały zmiany

parametrów klinicznych i laboratoryjnych związanych z dekompensacją czynności wątroby. Po zaprzestaniu leczenia pacjentów należy ściśle obserwować. Większość przypadków zaostrzenia zapalenia wątroby po zakończonym leczeniu obserwowano w ciągu 12 tygodni od zaprzestania zażywania 10 mg adefowiru dipiwoksylu.

Kwasica mleczanowa oraz ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem wątroby

Podczas stosowania analogów nukleozydów zaobserwowano przypadki, czasami zakończone zgonem, występowania kwasicy mleczanowej (bez niedotlenienia krwi) zazwyczaj w połączeniu z ciężką hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Ponieważ adefowir ma budowę zbliżoną do analogów nukleozydów, takiego ryzyka nie można wykluczyć. Należy zaprzestać leczenia analogami nukleozydów, gdy wystąpi gwałtowny wzrost aktywności aminotransferaz, postępujące powiększenie wątroby lub kwasica metaboliczna (mleczanowa) o nieznanej etiologii. Łagodne objawy pokarmowe, takie jak nudności, wymioty oraz ból brzucha mogą wskazywać na rozwój kwasicy mleczanowej. W ciężkich przypadkach, czasami kończących się śmiercią, występowało zapalenie trzustki, niewydolność wątroby lub stłuszczenie wątroby, niewydolność nerek oraz podwyższony poziom mleczanów w surowicy. Należy zachować ostrożność przepisując analogi nukleozydów pacjentom (w szczególności otyłym kobietom) z powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka schorzeń wątroby. Pacjentów tych należy ściśle obserwować.

W celu odróżnienia wzrostu aktywności aminotransferaz, będącego wynikiem odpowiedzi na leczenie, od ich podwyższenia mającego związek z kwasicą mleczanową, lekarz powinien upewnić się, że wraz ze zmianami AlAT następuje poprawa innych parametrów laboratoryjnych przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub D

Brak danych na temat skuteczności adefowiru dipiwoksylu u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C lub D.

Równoczesne zakażenie HIV

Dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności 10 mg adefowiru dipiwoksylu u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B równocześnie zakażonych HIV. Do chwili obecnej nie ma dowodów na to, że dobową dawkę 10 mg adefowiru dipiwoksylu powoduje powstanie mających związek z adefowirem mutacji opornościowych w odwrotnej transkryptazie HIV. Niemniej jednak istnieje potencjalne ryzyko wyselekcjonowania szczepów HIV opornych na adefowir o możliwej oporności krzyżowej na inne przeciwwirusowe produkty lecznicze.

Na ile jest to możliwe, u pacjentów równocześnie zakażonych HIV, leczenie zapalenia wątroby typu B adefowirem dipiwoksylu powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których miano RNA HIV znajduje się pod kontrolą. Nie wykazano, aby leczenie 10 mg adefowiru dipiwoksylu oddziaływało skutecznie przeciw replikacji wirusa HIV, dlatego też nie powinno się go stosować w celu opanowania zakażenia HIV.

Osoby w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne u pacjentów > 65 roku życia jest bardzo ograniczone. Przepisując adefowir dipiwoksylu osobom w podeszłym wieku należy zachować ostrożność oraz brać pod uwagę większą częstość występowania w tej grupie pacjentów słabszej czynności nerek lub serca, a także większą ilość współistniejących schorzeń lub równocześnie zażywanych innych produktów leczniczych.

Oporność

Oporność na adefowir dipiwoksylu (patrz punkt 5.1) może prowadzić do nawrotu miana wirusa, co może prowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby typu B i w związku z osłabioną czynnością wątroby, do dekompensacji czynności wątroby i możliwego zgonu. Należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną u pacjentów leczonych adefowirem dipiwoksylu, oznaczając miano DNA HBV co 3 miesiące. Jeśli dojdzie do nawrotu wirerii, należy przeprowadzić badanie oporności. W przypadku pojawienia się oporności należy zmodyfikować leczenie.

Produkt Hepsera zawiera laktozę jednowodną. Dlatego też preparat ten nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biorąc pod uwagę wyniki doświadczeń *in vitro*, w których adefowir nie oddziaływał na jakąkolwiek ze znanych izoform CYP, biorących udział w metabolizmie leków u ludzi, i znaną drogę eliminacji adefowiru, można przyjąć, że możliwość interakcji adefowiru z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem CYP450 jest niska. Badanie kliniczne z udziałem pacjentów po przeszczepie wątroby nie wykazało interakcji farmakokinetycznych podczas stosowania 10 mg adefowiru, dipiwoksylu (podaje się jeden raz na dobę) równocześnie z takrolimusem, produktem leczniczym immunosupresyjnym metabolizowanym głównie przez układ CYP450. Uznaje się również, że mało prawdopodobna jest interakcja farmakokinetyczna pomiędzy adefowirem a cyklosporyną (produktem leczniczym o działaniu immunosupresyjnym), gdyż cyklosporyna podlega temu samemu szlakowi metabolicznemu co takrolimus. Niemniej jednak, mając na uwadze, że takrolimus i cyklosporyna mogą niekorzystnie wpływać na czynność nerek, zaleca się ścisłą obserwację pacjentów podczas równoczesnego podawania któregośkolwiek z tych środków z adefowirem dipiwoksylu (patrz punkt 4.4).

Równoczesne podanie 10 mg adefowiru dipiwoksylu oraz 100 mg lamiwudyny nie zmieniło profilu farmakokinetycznego żadnej z tych substancji czynnych.

Adefowir jest wydalany przez nerki, w wyniku połączenia procesów przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania kanalikowego. Równoczesne podanie 10 mg adefowiru dipiwoksylu z innymi produktami leczniczymi wydalnymi w wyniku wydzielania kanalikowego lub zmieniającymi czynność kanalików może podwyższać w surowicy stężenie adefowiru lub jednocześnie podawanego produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Ze względu na dużą różnorodność farmakokinetyczną pegylowanego interferonu nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków odnośnie wpływu równoczesnego podawania adefowiru i pegylowanego interferonu na profil farmakokinetyczny każdej z tych substancji czynnych. Chociaż interakcja farmakokinetyczna jest mało prawdopodobna, gdyż obie substancje czynne są wydalone różnymi drogami, zalecane jest zachowanie ostrożności podczas równoczesnego podawania obu produktów.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Podczas stosowania adefowiru dipiwoksylu konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma danych lub dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania adefowiru dipiwoksylu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach, którym adefowir w dawkach toksycznych podawano dożylnie, wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W badaniach na zwierzętach przyjmujących lek doustnie nie wykazano działania teratogennego ani toksycznego wpływu na płód.

Adefowir dipiwoksylu nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji. Adefowir dipiwoksylu należy stosować

w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści ze stosowania przeważają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Brak jest danych dotyczących wpływu adefowiru dipiwoksylu na przenoszenie zakażenia HBV z matki na niemowlę. Dlatego też, aby zapobiec zakażeniu noworodka wirusem HBV, należy przestrzegać standardowo zalecanych procedur immunizacji niemowląt.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dipiwoksyl adefowiru przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Zaleca się, aby matka leczona adefowirem dipiwoksylu nie karmiła dziecka piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu adefowiru dipiwoksylu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu adefowiru dipiwoksylu na płodność u kobiet i u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oczekuje się, że produkt Hepsera nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas 48 tygodni leczenia adefowirem dipiwoksylu były astenia (13%), ból głowy (9%), ból brzucha (9%) i nudności (5%).

U pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia adefowirem dipiwoksylu przez okres do 203 tygodni były: zwiększone stężenie kreatyniny (7%) i astenia (5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych opiera się na doświadczeniach z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu oraz z trzech zasadniczych badań klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B:

- dwa badania kontrolowane placebo, w których 522 pacjentom z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz wyrównaną czynnością wątroby przez 48 tygodni podawano, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, 10 mg adefowiru dipiwoksylu (n=294) lub placebo (n=228);
- badanie prowadzone metodą otwartej próby, w którym pacjentów przed przeszczepieniem (n=226) lub po przeszczepieniu wątroby (n=241), z HBV opornym na lamiwudynę, leczono 10 mg adefowiru dipiwoksylu podawanego raz na dobę przez okres do 203 tygodni (uśredniony czas to odpowiednio 51 i 99 tygodni).

Działania niepożądane, uważane za przynajmniej mogące mieć związek z leczeniem, zostały wymienione poniżej zgodnie z systemem klasyfikacji układów narządowych oraz częstości (patrz tabela 1). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) lub częstość nieznana (w przypadku działań niepożądanych zidentyfikowanych podczas nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu, których częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z adefowirem dipiwoksylu, oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Częstość występowania	Adefowir dipiwoksylu
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
często:	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
często:	biegunka, wymioty, ból brzucha, dyspepsja, nudności, wzdęcia
częstość nieznana:	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
często:	wysypka, świąd
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
częstość nieznana:	rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań) i miopatia, oba mające związek z zaburzeniami czynności kanalikula bliższego nerki
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
bardzo często:	zwiększenie stężenia kreatyniny
często:	niewydolność nerek, nieprawidłowa czynność nerek, hipofosfatemia
niezbyt często:	zaburzenia czynności kanalikula bliższego (w tym zespół Fanconi'ego)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
bardzo często:	astenia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaostrzenie zapalenia wątroby

Po przerwaniu podawania 10 mg adefowiru dipiwoksylu pojawiały się kliniczne i laboratoryjne dowody zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby

W długoterminowym badaniu bezpieczeństwa stosowania z udziałem 125 pacjentów o ujemnym wyniku oznaczenia HBeAg i z wyrównaną czynnością wątroby profil działań niepożądanych nie uległ zmianie, gdy uśredniony okres narażenia na działanie leku wynosił 226 tygodni. Nie wystąpiły klinicznie znaczące zmiany w czynności nerek. Jednakże podczas przedłużonego stosowania obserwowano lekkie do umiarkowanego podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy, hipofosfatemię oraz zmniejszenie stężenia karnityny u odpowiednio 3%, 4% i 6% pacjentów.

W długoterminowym badaniu bezpieczeństwa stosowania z udziałem 65 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i z wyrównaną czynnością wątroby (uśredniony okres narażenia na działanie leku wynosił 234 tygodnie) u 6 pacjentów (9%) potwierdzono podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy o przynajmniej 0,5 mg/dl w porównaniu do wartości początkowych, przy czym 2 pacjentów przerwało badanie z powodu podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy. Pacjenci z potwierdzonym podwyższonym stężeniem kreatyniny do $\geq 0,3$ mg/dl w tygodniu 48. byli statystycznie znacząco bardziej zagrożeni wystąpieniem późniejszego potwierdzonego podwyższenia stężenia kreatyniny do $\geq 0,5$ mg/dl. Podczas przedłużonego stosowania zgłaszano hipofosfatemię oraz zmniejszenie stężenia karnityny, każde u 3% pacjentów.

Na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu długotrwałe leczenie adefowirem dipiwoksylu może prowadzić do postępujących zmian czynności nerek, powodując zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby

Nefrotoksyczność jest ważną cechą profilu bezpieczeństwa adefowiru dipiwoksylu u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów oczekujących na przeszczep lub będących po przeszczepieniu wątroby u 4% pacjentów (19/467) zaprzestano

leczenia z zastosowaniem adefowiru dipiwoksylu ze względu na działania niepożądane dotyczące nerek.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, produktu leczniczego Hepsera nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania 500 mg adefowiru dipiwoksylu na dobę przez 2 tygodnie oraz 250 mg na dobę przez 12 tygodni występowały wymienione powyżej zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz brak łaknienia.

W przypadku przedawkowania, należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia, a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające.

Adefowir można usunąć za pomocą hemodializy, uśredniony klirens hemodializacyjny adefowiru wynosi 104 ml/min. Nie badano eliminacji adefowiru metodą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF08.

Mechanizm działania

Adefowir dipiwoksylu jest stosowanym doustnie prekursorem leku adefowiru, acyklicznego nukleotydowo-fosfonianowego analogu monofosforanu adenozy, który jest czynnie transportowany do komórek ssaków, gdzie jest przekształcany przez enzymy gospodarza do difosforanu adefowiru. Difosforan adefowiru hamuje polimerazy wirusa poprzez konkurencję z naturalnym substratem (trifosforanem deoksyadenozyny) o bezpośrednie wiązanie, a po wbudowaniu się do DNA wirusa powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Działanie farmakodynamiczne

Difosforan adefowiru wybiórczo hamuje polimerazy DNA wirusa HBV w stężeniach odpowiednio 12-, 700- i 10-krotnie niższych od stężeń niezbędnych do zahamowania ludzkich polimeraz DNA α , β , oraz γ . Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania difosforanu adefowiru w aktywowanych i znajdujących się w stanie spoczynku limfocytach wynosi od 12 do 36 godzin.

Adefowir w warunkach *in vitro* działa na wirusy DNA hepatotropowe, w tym na wszystkie znane postaci HBV odporne na lamiwudynę (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), z mutacjami mającymi związek z famcyklowirem (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S lub rtV207I), a także z mutacjami (escape) powodującymi brak rozpoznawalności przez immunoglobulinę zapalenia wątroby typu B (rtT128N i rtW153Q) oraz wykazuje aktywność w warunkach *in vivo* w zwierzęcych modelach replikacji wirusów DNA hepatotropowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Korzyści, jakie daje adefowir dipiwoksylu wykazano na podstawie odpowiedzi histologicznej, wirusologicznej, biochemicznej oraz serologicznej osób dorosłych z:

- przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B o ujemnym lub dodatnim wyniku oznaczenia HBeAg i wyrównaną czynnością wątroby;
- HBV opornym na lamiwudynę z wyrównaną lub niewyrównaną czynnością wątroby, w tym u pacjentów przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu wątroby lub równocześnie zakażonych HIV. W większości z tych badań 10 mg adefowiru dipiwoksylu dodawano do schematu leczenia pacjentom leczonym lamiwudyną w tych przypadkach, gdy terapia lamiwudyną zawodziła.

W tych badaniach klinicznych u pacjentów występowała aktywna replikacja wirusa (DNA HBV $\geq 100\ 000$ kopii/ml) oraz podwyższenie aktywności AlAT ($\geq 1,2$ x górna granica normy (GGN)).

Doświadczenia z udziałem pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo (całkowite n=522) z udziałem pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B o ujemnym lub dodatnim wyniku oznaczenia HBeAg i wyrównaną czynnością wątroby, w grupach przyjmujących 10 mg adefowiru dipiwoksylu u znacząco większej liczby pacjentów ($p < 0,001$) (odpowiednio 53 i 64%) nastąpiła w 48. tygodniu poprawa histologiczna w odniesieniu do parametrów początkowych, niż w grupach otrzymujących placebo (25 i 33%). Poprawę określono jako obniżenie wartości początkowej o dwa lub więcej punktów w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella. Poprawę histologiczną obserwowano niezależnie od początkowej charakterystyki demograficznej i charakterystyki wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym uprzednio prowadzonego leczenia interferonem alfa. Wysoka początkowa aktywność AlAT (≥ 2 x GGN) i wartości współczynnika aktywności histologicznej (*Histology Activity Index, HAI*) Knodella (≥ 10) oraz niskie miano DNA HBV ($< 7,6 \log_{10}$ kopii/ml) występowała razem z większą poprawą histologiczną. Prowadzona metodą ślepej próby ocena stopnia zmian martwiczo-zapalnych oraz zwłóknienia na początku leczenia oraz w 48. tygodniu wykazała, że u pacjentów leczonych 10 mg adefowiru dipiwoksylu nastąpiła poprawa stanu martwiczo-zapalnego oraz zwłóknienia w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo.

Ocena zmian stopnia zwłóknienia po 48 tygodniach leczenia, z zastosowaniem skali Knodella, potwierdza, że u pacjentów leczonych 10 mg adefowiru dipiwoksylu występuje większy stopień regresji i mniejszy postęp zwłóknienia niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W tych dwóch badaniach wspomnianych powyżej leczenie 10 mg adefowiru dipiwoksylu było związane ze znaczącym spadkiem miana DNA HBV w surowicy, w porównaniu z placebo, (odpowiednio 3,52 i 3,91 $\log_{10}$ kopii/ml, w porównaniu z 0,55 i 1,35 $\log_{10}$ kopii/ml), wyższym odsetkiem pacjentów o znormalizowanej aktywności AlAT (48 i 72% w porównaniu z 16 i 29%) lub wyższym odsetkiem pacjentów o mianie DNA HBV w surowicy poniżej granicy oznaczalności (< 400 kopii/ml, oznaczanie metodą Roche Amplicor Monitor PCR) (21 i 51% w porównaniu z 0%). W badaniu z udziałem pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg po 48 tygodniach leczenia, serokonwersję HBeAg (12%) oraz zanik HBeAg (24%) obserwowano znacznie częściej u pacjentów otrzymujących 10 mg adefowiru dipiwoksylu niż u pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 6% i 11%).

W badaniu z udziałem pacjentów o dodatnim wyniku oznaczenia HBeAg, leczenie przez okres ponad 48 tygodni powodowało dalsze obniżenie miana DNA HBV w surowicy oraz wzrost odsetka pacjentów, u których doszło do normalizacji AlAT, z zanikiem oraz serokonwersją HBeAg.

W badaniu z udziałem pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg przyjmujących adefowir dipiwoksylu (przez 0-48 tygodni) zostali oni powtórnie losowo przydzieleni metodą ślepej próby do grup, które miały przez okres kolejnych 48 tygodni kontynuować leczenie adefowirem dipiwoksylu lub przyjmować placebo. W 96. tygodniu u pacjentów kontynuujących leczenie 10 mg adefowiru

dipiwoksylu utrzymała się supresja poziomu wirusa HBV w surowicy przy zachowaniu obniżenia miana wirusa zaobserwowanego w 48. tygodniu. U ponad dwóch trzecich pacjentów supresja miana DNA HBV w surowicy występowała razem z normalizacją aktywności AlAT. U większości pacjentów, którzy zaprzestali leczenia adefowirem dipiwoksylu, miano DNA HBV oraz aktywność AlAT w surowicy powróciły do wartości zbliżonych do początkowych.

Leczenie adefowirem dipiwoksylu powodowało w okresie 96 tygodniowej terapii poprawę stopnia zwłóknienia wątroby w stosunku do wartości początkowych, ocenianą z zastosowaniem skali Ishak'a (uśredniona zmiana: $\Delta = -1$). Stosując skalę zwłóknienia Knodell'a, między obiema grupami nie zaobserwowano różnic w uśrednionym stopniu zwłóknienia.

Pacjentom o ujemnym wyniku oznaczenia HBeAg, którzy odbyli pierwsze 96 tygodni badania oraz przyjmowali adefowir dipiwoksylu w okresie od 49. do 96. tygodnia, zaproponowano udział w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z zastosowaniem adefowiru dipiwoksylu od 97. do 240. tygodnia. U około dwóch trzecich pacjentów podczas stosowania adefowiru dipiwoksylu przez okres do 240 tygodni, miano DNA HBV w surowicy pozostało niewykrywalne i utrzymywała się prawidłowa aktywność AlAT. Pomiędzy początkiem leczenia adefowirem dipiwoksylu a końcem badania (240. tydzień) zaobserwowano klinicznie i statystycznie znaczące zmniejszenie stopnia zwłóknienia wątroby w skali Ishak'a (uśredniona zmiana: $\Delta = -1$). Na końcu badania 7 z 12 pacjentów (58%) ze zwłóknieniem mostkowym lub marskością wątroby, występującymi na początku leczenia, wykazywało poprawę w skali zwłóknienia Ishak'a o 2 punkty. U pięciu pacjentów uzyskano i utrzymano serokonwersję HBsAg (ujemny wynik oznaczenia HBsAg, dodatni wynik oznaczenia HBsAb).

Doświadczenia z udziałem pacjentów przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu wątroby, z HBV opornym na lamiwudynę

W badaniu klinicznym z udziałem 394 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, z HBV opornym na lamiwudynę [przed przeszczepieniem wątroby ($n=186$) lub po przeszczepieniu wątroby ($n=208$)], leczenie 10 mg adefowiru dipiwoksylu powodowało w 48. tygodniu uśrednione obniżenie miana DNA HBV w surowicy o odpowiednio 4,1 i 4,2 $\log_{10}$ kopii/ml. W grupach osób przed przeszczepieniem wątroby i po przeszczepieniu wątroby, odpowiednio u 77 ze 109 (71%) i u 64 ze 159 (40%) pacjentów w 48. tygodniu uzyskano niewykrywalne miano DNA HBV ($< 1\ 000$ kopii/ml oznaczanie metodą Roche Amplicor Monitor PCR). Leczenie 10 mg adefowiru dipiwoksylu wykazywało zbliżoną skuteczność niezależnie od początkowych rodzajów mutacji oporności na lamiwudynę w polimerazach DNA HBV. W skali Child-Pugh-Turcott'a odnotowano poprawę lub stabilizację. W 48. tygodniu zauważono normalizację AlAT, albuminy, bilirubiny oraz czasu protrombinowego u 51-85% pacjentów.

W grupie osób przed przeszczepieniem wątroby, u 25 z 33 (76%) pacjentów uzyskano niewykrywalne miano DNA HBV, zaś u 84% pacjentów nastąpiła normalizacja AlAT w 96. tygodniu. W grupie osób po przeszczepieniu wątroby, w 96. i 144. tygodniu, u odpowiednio: 61 z 94 (65%) oraz 35 z 45 (78%) pacjentów uzyskano niewykrywalne miano DNA HBV, a odpowiednio: u 70% i 58% pacjentów nastąpiła normalizacja AlAT podczas badań. Znaczenie kliniczne tych odkryć oraz ich związek z poprawą histologiczną są nieznane.

Doświadczenia z udziałem pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby i HBV opornym na lamiwudynę

W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu porównawczym z udziałem pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, z HBV opornym na lamiwudynę ($n=58$), po 48 tygodniach leczenia lamiwudyną nie następowało uśrednione obniżenie miana DNA HBV w stosunku do wartości początkowych. Czterdziestoosmiodniowe leczenie adefowirem dipiwoksylu w dawce 10 mg, samym lub w skojarzeniu z lamiwudyną, powodowało podobne znaczące obniżenie uśrednionych mian DNA HBV w surowicy w stosunku do wartości początkowych (odpowiednio 4,04 $\log_{10}$ kopii/ml i 3,59 $\log_{10}$ kopii/ml). Nie zostało ustalone znaczenie kliniczne tych odnotowanych zmian miana DNA HBV.

Doświadczenia z udziałem pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby i HBV opornym na lamiwudynę

U 40 pacjentów z dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z HBV opornym na lamiwudynę i z niewyrównaną czynnością wątroby, leczonych 100 mg lamiwudyny, dodatkowe 52-tygodniowe leczenie 10 mg adefowiru dipiwoksylu powodowało uśrednione obniżenie miana DNA HBV rzędu 4,6 log₁₀ kopii/ml. Po jednym roku leczenia obserwowano również poprawę czynności wątroby.

Doświadczenia z udziałem pacjentów równocześnie zakażonych HIV i HBV opornym na lamiwudynę

W badaniach prowadzonych metodą otwartej próby przez niezależnych badaczy, z udziałem 35 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, z HBV opornym na lamiwudynę, równocześnie zakażonych HIV, leczenie ciągłe 10 mg adefowiru dipiwoksylu powodowało postępujące obniżanie się miana DNA HBV w surowicy oraz aktywności AlAT w czasie leczenia trwającego do 144 tygodni.

W drugim badaniu prowadzonym w jednej grupie, metodą otwartej próby, dodano 10 mg adefowiru dipiwoksylu i pegyłowany interferon alfa-2a do trwającego leczenia lamiwudyną u 18 pacjentów równocześnie zakażonych HIV i HBV z wirusowym zapaleniem wątroby typu B, opornym na lamiwudynę. Wszyscy pacjenci mieli dodatni wynik oznaczenia HBeAg i mediana liczby komórek CD4 wynosiła 441 komórek/mm³ (u żadnego z pacjentów liczba CD4 nie była < 200 komórek/mm³). Podczas leczenia miana DNA HBV w surowicy były znacząco niższe w porównaniu z początkiem badania przez okres do 48 tygodni leczenia, podczas gdy aktywność AlAT obniżała się progresywnie od 12 tygodnia. Jednak odpowiedź DNA HBV na leczenie nie była utrzymana po terapii, ponieważ u wszystkich pacjentów wystąpił ponowny nawrót DNA HBV po przerwaniu podawania adefowiru dipiwoksylu i pegylowanego interferonu alfa-2a. U żadnego z pacjentów oznaczenia HBsAg ani HBeAg nie zmieniły się na ujemne podczas badania klinicznego. Ze względu na małą liczebność próby i na metodykę badania, szczególnie brak grup pacjentów leczonych pegylowanym interferonem alfa 2 w monoterapii i adefowirem w monoterapii, nie jest możliwe wyciągnięcie formalnych wniosków odnośnie najlepszego postępowania terapeutycznego u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV oraz HBV opornym na lamiwudynę.

Oporność kliniczna u pacjentów otrzymujących adefowir dipiwoksylu w postaci monoterapii oraz w skojarzeniu z lamiwudyną

W kilku badaniach klinicznych (z udziałem pacjentów z dodatnim i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, przed i po przeszczepieniu wątroby, z HBV opornym na lamiwudynę oraz z HBV opornym na lamiwudynę równocześnie zakażonych HIV) przeprowadzono analizy genotypowe HBV wyizolowanych od 379 z ogólnej liczby 629 pacjentów leczonych przez 48 tygodni adefowirem dipiwoksylu. Podczas badań genotypów wirusów występujących u pacjentów zarówno na początku badania, jak i w 48. tygodniu, nie stwierdzono mutacji polimerazy DNA HBV mających związek z opornością na adefowir. Po 96, 144, 192 oraz 240 tygodniach leczenia adefowirem dipiwoksylu przeprowadzono badania kontrolne oporności u odpowiednio 293, 221, 116 oraz 64 pacjentów. W genie polimerazy DNA HBV zidentyfikowano dwie nowe mutacje zachowywanych ewolucyjnie pozycji aminokwasowych (rtN236T i rtA181V) będące przyczyną oporności klinicznej na adefowir dipiwoksylu. Łączne prawdopodobieństwa rozwinięcia się tych mających związek z adefowirem mutacji opornościowych u wszystkich pacjentów leczonych adefowirem dipiwoksylu wynosiły 0% po 48 tygodniach i około 2%, 7%, 14% i 25% po odpowiednio: 96, 144, 192 i 240 tygodniach.

Oporność kliniczna w badaniach z zastosowaniem monoterapii u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami

U pacjentów otrzymujących adefowir dipiwoksylu w monoterapii (badanie u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg) łączne prawdopodobieństwo rozwinięcia się mutacji opornościowych mających związek z adefowirem wynosiło 0%, 3%, 11%, 18% i 29% odpowiednio w 48., 96., 144., 192. i 240. tygodniu. Ponadto długookresowy (4 do 5 lat) rozwój oporności na adefowir dipiwoksylu u pacjentów, u których w 48. tygodniu miano DNA HBV w surowicy było poniżej granicy oznaczalności (< 1 000 kopii/ml), był znacząco niższy w porównaniu z pacjentami, u których w 48. tygodniu miano DNA HBV w surowicy wynosiło powyżej 1 000 kopii/ml. U pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg częstotliwość

mutacji mających związek z adefowirem wynosiła 3% (2/65), 17% (11/65) i 20% (13/65), gdy uśredniony okres narażenia na działanie leku wynosił odpowiednio 135, 189 i 235 tygodni.

Oporność kliniczna w badaniach z udziałem pacjentów opornych na lamiwudynę, którym adefowir dipiwoksylu dodano do schematu leczenia lamiwudyną

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem pacjentów przed przeszczepem i po przeszczepie wątroby, z udokumentowanym klinicznie HBV opornym na lamiwudynę, w 48. tygodniu nie obserwowano mutacji opornościowych mających związek z adefowirem.

W okresie narażenia na działanie leku wynoszącym do 3 lat, u żadnego z pacjentów przyjmujących adefowir dipiwoksylu i lamiwudynę nie rozwinęła się oporność na adefowir dipiwoksylu. Jednakże u 4 pacjentów, u których przerwano leczenie lamiwudyną, podczas monoterapii z zastosowaniem adefowiru dipiwoksylu rozwinęła się mutacja rtN236T i u wszystkich z nich nastąpił nawrót miana HBV w surowicy.

Dostępne obecnie dane, zarówno z badań *in vitro* jak i z udziałem pacjentów, sugerują, że HBV wykazujący związaną z opornością na adefowir mutację rtN236T jest wrażliwy na lamiwudynę. Wstępne dane kliniczne sugerują, że mająca związek z adefowirem mutacja opornościowa rtA181V może warunkować zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę, a mająca związek z lamiwudyną mutacja rtA181T może warunkować zmniejszoną wrażliwość na adefowir dipiwoksylu.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adefowiru dipiwoksylu w dawce od 0,25 mg/kg mc. Do 10 mg na dobę u dzieci (w wieku od 2 do < 18 lat) badano z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, w randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 173 dzieci (115 pacjentów otrzymywało adefowir dipiwoksylu, 58 placebo) z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B o dodatnim wyniku oznaczenia HBeAg, aktywnością AlAT w surowicy $\geq 1,5 \times \text{GGN}$ i wyrównaną czynnością wątroby. W 48. tygodniu u dzieci w wieku od 2 do 11 lat nie obserwowano statystycznie znamiennej różnicy w liczbie pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy miana DNA HBV w surowicy < 1 000 kopii/ml i prawidłową aktywność AlAT, między grupą otrzymującą placebo, a grupą otrzymującą adefowir dipiwoksylu. W populacji młodzieży (n=83) (w wieku od 12 do < 18 lat) znamienne więcej pacjentów leczonych adefowirem dipiwoksylu osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy i uzyskało istotne zmniejszenie miana DNA HBV (23%) w surowicy w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0%). Jednak stosunek pacjentów, którzy osiągnęli serokonwersję HBeAg w 48. tygodniu, był podobny (11%) w grupie młodzieży otrzymującej placebo i w grupie młodzieży otrzymującej 10 mg adefowiru dipiwoksylu.

Ogólnie, profil bezpieczeństwa stosowania adefowiru dipiwoksylu u dzieci był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania u pacjentów dorosłych. Jednak zaobserwowano częstsze występowanie osłabienia łaknienia i (lub) ilości przyjmowanego pokarmu w grupie otrzymującej adefowir niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. i 96. tygodniu średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowych masy ciała i współczynnika BMI Z miały tendencję do zmniejszania się u pacjentów leczonych adefowirem dipiwoksylu. W 48. tygodniu wszystkim pacjentom otrzymującym placebo, którzy nie wykazali serokonwersji HBeAg lub HBsAg, oraz wszystkim pacjentom leczonym adefowirem dipiwoksylu zaoferowano możliwość otrzymywania adefowiru dipiwoksylu metodą otwartej próby od 49. tygodnia badania do 240. tygodnia. Zgłoszono wysoki odsetek (30%) nawrotów zapalenia wątroby po zaprzestaniu przyjmowania adefowiru dipiwoksylu podczas trwającej 3 lata fazy badania prowadzonej metodą otwartej próby. Ponadto u niewielu pacjentów, którzy w 240. tygodniu nadal przyjmowali produkt leczniczy (n=12), współczynnik BMI Z był mniejszy niż zwykle u osób w ich wieku i tej samej płci. U bardzo niewielu pacjentów w okresie do 5 lat wystąpiły mutacje mające związek z adefowirem; liczba pacjentów, którzy po 96. tygodniu nadal przyjmowali produkty lecznicze, była jednak ograniczona. Ze względu na to, że dostępne dane kliniczne są ograniczone, nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących stosunku korzyści do ryzyka leczenia adefowirem u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Adefowir dipiwoksylu jest estrem dipiwaloiloksymetylowym - prekursorem substancji czynnej - adefowiru, acyklicznego analogu nukleotydowego, który jest czynnie transportowany do komórek, gdzie jest przekształcany przez enzymy gospodarza do difosforanu adefowiru.

Wchłanianie

Biodostępność adefowiru po podaniu doustnym 10 mg adefowiru dipiwoksylu wynosi 59%. W następstwie podania doustnego pojedynczej dawki 10 mg adefowiru dipiwoksylu pacjentom z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, uśrednione (rząd wielkości) maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}), było osiągane po upływie 1,75 h (0,58-4,0 h). Uśrednione wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ wynosiły odpowiednio 16,70 (9,66-30,56) ng/ml oraz 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml. Ogólnoustrojowa ekspozycja na adefowir nie zmieniała się, gdy 10 mg adefowiru dipiwoksylu przyjmowano z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu. Wartość t_{max} zwiększyła się o dwie godziny.

Dystrybucja

Badania niekliniczne wykazują, że po podaniu doustnym adefowiru dipiwoksylu, adefowir przenika do większości tkanek, najwyższe stężenia uzyskując w nerce, wątrobie i tkankach jędr. W warunkach *in vitro* stopień wiązania się adefowiru z białkami ludzkiego osocza lub ludzkiej surowicy wynosi $\leq 4\%$, w zakresie stężeń adefowiru od 0,1 do 25 $\mu\text{g/ml}$. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po dożylnym podaniu 1,0 lub 3,0 mg/kg mc./dobę wynosi odpowiednio 392 ± 75 i 352 ± 9 ml/kg.

Metabolizm

Po podaniu doustnym adefowir dipiwoksylu ulega szybkiej przemianie do adefowiru. W stężeniach znacząco wyższych ($> 4\,000$ -razy) niż obserwowane w warunkach *in vivo*, adefowir nie hamował żadnego z następujących ludzkich izoenzymów CYP450: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Biorąc pod uwagę wyniki tych doświadczeń *in vitro* oraz znaną drogę eliminacji adefowiru, można przyjąć, że zdolność adefowiru do interakcji z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem CYP450 jest niska.

Eliminacja

Adefowir jest wydalany przez nerki poprzez połączenie procesów przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania kanalikowego. Uśredniony (min-max) klirens nerkowy adefowiru u osób z prawidłową czynnością nerek ($Cl_{cr} \geq 80$ ml/min) wynosi 211 ml/min (172-316 ml/min), około dwukrotnie więcej niż obliczony klirens kreatyniny (metoda Cockrofta-Gaulta). Po wielokrotnym podaniu 10 mg adefowiru dipiwoksylu, 45% dawki jest odzyskiwane z moczem w postaci adefowiru w ciągu 24 godzin. Stężenia adefowiru w osoczu ulegały obniżeniu w sposób dwuwykładniczy, z uśrednionym końcowym okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym 7,22 h (4,72-10,70 h).

Liniowość lub nielinowość

Przemiany farmakokinetyczne adefowiru są proporcjonalne do dawki po podaniu w postaci adefowiru dipiwoksylu w zakresie dawek od 10 do 60 mg. Wielokrotne podawanie adefowiru dipiwoksylu w dawce 10 mg na dobę nie miało wpływu na farmakokinetykę adefowiru.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wiek, płeć oraz pochodzenie etniczne

Przemiany farmakokinetyczne adefowiru u pacjentów płci męskiej i żeńskiej były podobne. Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u osób w podeszłym wieku. Badania farmakokinetyczne przeprowadzono głównie z udziałem pacjentów rasy Kaukaskiej. Dostępne dane wydają się nie wskazywać żadnej różnicy w farmakokinetyce ze względu na rasę.

Zaburzenia czynności nerek

W poniższej tabeli przedstawiono średnie ($\pm$ SD) parametry farmakokinetyczne adefowiru, po podaniu pojedynczej dawki 10 mg adefowiru dipiwoksylu pacjentom o zróżnicowanym stopniu zaburzenia czynności nerek:

Grupa wg czynności nerek	Prawidłowa czynność	Lekkie zaburzenia	Umiarkowane zaburzenia	Ciężkie zaburzenia
Początkowy klirens kreatyniny (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

Trwająca cztery godziny hemodializa usuwała około 35% dawki adefowiru. Nie przeprowadzono oceny wpływu dializy otrzewnowej na usuwanie adefowiru.

Zaleca się dostosowanie przerwy pomiędzy poszczególnymi dawkami 10 mg adefowiru dipiwoksylu u pacjentów z klirensiem kreatyniny między 30 a 49 ml/min. Adefowir dipiwoksylu nie jest zalecany u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min ani u pacjentów dializowanych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów ze umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby były podobne jak u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Przemiany farmakokinetyczne adefowiru dipiwoksylu były badane w badaniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adefowiru dipiwoksylu w dawce od 0,25 mg/kg mc. do 10 mg na dobę u dzieci (w wieku od 2 do < 18 lat). Analiza farmakokinetyczna wykazała, że stężenie adefowiru było porównywalne w 3 grupach wiekowych, 2 do 6 lat (0,3 mg/kg mc.), 7 do 11 lat (0,25 mg/kg mc.) i 12 do 17 lat (10 mg) i we wszystkich grupach wiekowych stężenie adefowiru było w granicach normy (wyniki dotyczące skuteczności, patrz punkt 5.1), określonej na podstawie stężenia adefowiru w osoczu u osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z ustalonymi profilami bezpieczeństwa i skuteczności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Pierwotnym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę, mającym związek z podawaniem adefowiru dipiwoksylu zwierzętom (myszy, szczury i małpy), była nefropatia kanalików nerkowych charakteryzująca się zmianami histologicznymi i (lub) podwyższeniem poziomu azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy. Działanie nefrotoksyczne obserwowano u zwierząt przy ekspozycjach ogólnoustrojowych przynajmniej 3-10 razy wyższych niż osiągnięte u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę leczniczą 10 mg/dobę.

U szczurów nie wystąpił wpływ na płodność samców ani samic ani na wydajność rozrodczą, ponadto u szczurów i królików, którym doustnie podawano adefowir dipiwoksylu nie stwierdzono działania embriotoksycznego ani teratogenne.

Gdy adefowir podawano dożylnie ciężarnym samicom szczurów w dawkach, mających związek z widocznym działaniem toksycznym na przebieg ciąży (ekspozycja ogólnoustrojowa 38 razy wyższa niż uzyskiwana u ludzi po podaniu dawki leczniczej), obserwowano działanie embriotoksyczne i zwiększoną częstotliwość występowania wad rozwojowych płodu (puchlina, zahamowanie uwypuklenia oczu, przepuklina pępkowa oraz załamany ogon). Przy ekspozycjach ogólnoustrojowych około 12 razy wyższych niż uzyskiwane u ludzi po podaniu dawki leczniczej nie obserwowano niekorzystnego wpływu na rozwój.

Adefowir dipiwoksylu wykazywał działanie mutagenne w teście *in vitro* na mysich komórkach chłoniaka (z aktywacją metaboliczną lub bez), lecz nie powodował uszkodzenia chromosomów *in vivo* w teście mikrojądrowym w komórkach myszy.

Z aktywacją metaboliczną lub bez, adefowir nie wykazywał działania mutagennego w testach mutagenności na *Salmonella typhimurium* (Ames) oraz *Escherichia coli*. Adefowir indukował aberracje chromosomalne w teście *in vitro* na ludzkich limfocytach krwi obwodowej bez aktywacji metabolicznej.

W długookresowych badaniach działania rakotwórczego adefowiru dipiwoksylu na szczurach i myszach, nie wykryto ani u myszy ani u szczurów wzmożonej częstotliwości pojawiania się nowotworów, mającej związek z leczeniem (ekspozycje ogólnoustrojowe odpowiednio 10 i 4 razy wyższe niż osiągnięte u ludzi po podaniu dawki leczniczej 10 mg/dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana
Kroscarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Hepsera dostępny jest w butelkach z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) zaopatrzonych w zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci. Każda butelka zawiera 30 tabletek, żel krzemionkowy jako środek osuszający oraz włóknisty materiał opakowaniowy.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek i tekturowe pudełka zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 marca 2003
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 marca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do zapewnienia ciągłej oceny oporności krzyżowej na adefowir i na uznane i nowe analogi nukleozydowe (nukleotydowe) oraz do dostarczenia streszczeń tych ocen po uzyskaniu nowych danych. Rola adefowiru oraz skojarzenia lamiwudyny z adefowirem w strategii leczenia HBV powinny regularnie podlegać dyskusji w świetle pojawiających się danych.	Po uzyskaniu nowych danych

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE KARTONIKA I BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hepsera 10 mg tabletki
adefowir dipiwoksylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 10 mg adefowiru dipiwoksylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną – dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek
90 (3 butelki po 30) tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/251/001 30 tabletek
EU/1/03/251/002 90 (3 butelki po 30) tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Hepsera
[tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nadopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Hepsera 10 mg tabletki adefowir dipiwoksylu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Hepsera i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hepsera
3. Jak przyjmować lek Hepsera
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Hepsera
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Hepsera i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Hepsera

Lek Hepsera zawiera substancję czynną o nazwie adefowir dipiwoksylu i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwwirusowymi.

W jakim celu się go stosuje

Lek Hepsera jest stosowany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B, zakażenia wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) u osób dorosłych. Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B prowadzi do uszkodzenia wątroby. Lek Hepsera zmniejsza miano wirusa w organizmie. Wykazano również, że zmniejsza stopień uszkodzenia wątroby.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hepsera

Kiedy nie przyjmować leku Hepsera

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na adefowir, adefowir dipiwoksylu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **Należy natychmiast poinformować lekarza** o możliwym uczuleniu na adefowir, adefowir dipiwoksylu lub którykolwiek z pozostałych składników leku Hepsera.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Hepsera należy omówić to z lekarzem.

- **Należy poinformować lekarza o przebytej chorobie nerek** lub gdy badania świadczą o chorobie nerek. Lek Hepsera może wpływać niekorzystnie na czynność nerek. Ryzyko wystąpienia tego działania jest większe podczas długotrwałego stosowania leku Hepsera. Aby ocenić prawidłowość czynności nerek i wątroby, lekarz powinien zalecić przeprowadzenie badań przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. W zależności od wyników tych badań lekarz może zalecić inną częstotliwość przyjmowania leku Hepsera.

- Jeśli pacjent ma powyżej 65 lat, lekarz może dokładniej kontrolować jego stan zdrowia.
- **Nie należy przerywać przyjmowania leku Hepsera** bez konsultacji z lekarzem.
- **Po przerwaniu przyjmowania leku Hepsera należy natychmiast poinformować lekarza** o wszelkich nowych, nietypowych lub nasilonych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia. U niektórych pacjentów objawy lub wyniki badań krwi wskazywały na zaostrzenie zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia lekiem Hepsera. Z tego powodu po przerwaniu przyjmowania leku Hepsera zaleca się lekarzom kontrolowanie stanu zdrowia pacjentów. Przez kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia może być konieczne przeprowadzanie badań krwi.
- **Po rozpoczęciu przyjmowania leku Hepsera:**
 - **należy zwracać uwagę na możliwe objawy kwasicy mleczanowej** – patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”.
 - **lekarz prowadzący powinien zalecić przeprowadzanie badań krwi co trzy miesiące**, aby sprawdzić, czy lek utrzymuje pod kontrolą zakażenie wywołane wirusem przewlekłego zapalenia wątroby typu B.
- **Należy uważać, aby nie zarazić innych osób.** Lek Hepsera nie zmniejsza ryzyka przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażenie krwi. Należy nadal zachowywać środki ostrożności, aby tego uniknąć. Dostępna jest szczepionka chroniąca osoby zagrożone zakażeniem HBV.
- Lek ten nie opanowuje zakażenia HIV u pacjentów, u których wykryto HIV.

Dzieci i młodzież

- **Leku Hepsera nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.**

Lek Hepsera a inne leki

- Nie przyjmować leku Hepsera, jeśli pacjent przyjmuje inne leki zawierające tenofovir.
- **Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie** o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych lekach i produktach ziołowych, które wydawane są bez recepty.
- **Jest szczególnie ważne, aby poinformować lekarza** o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków, które mogą uszkadzać nerki lub mogą oddziaływać z lekiem Hepsera:
 - wankomycyna i aminoglikozydy, stosowane w zakażeniach bakteryjnych
 - amfoterycyna B, stosowana w zakażeniach grzybiczych
 - foskarnet, cydofowir lub fumaran tenofoviru dizoproksylu, stosowane w zakażeniach wirusowych
 - pentamidyna, stosowana w innych rodzajach zakażeń

Stosowanie leku Hepsera z jedzeniem, pić i alkoholem

Lek Hepsera można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 3).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Jeśli pacjentka jest w ciąży** lub planuje zajść w ciążę, **powinna natychmiast poinformować o tym lekarza**. Nie wiadomo, czy stosowanie leku Hepsera u ludzi jest bezpieczne w czasie ciąży.
- Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące lek Hepsera powinny **stosować skuteczną metodę antykoncepcji**, aby uniknąć zajścia w ciążę.
- **Podczas przyjmowania leku Hepsera nie należy karmić piersią**. Nie wiadomo, czy substancja czynna tego leku przenika do mleka kobiecego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Hepsera nie powinien mieć wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów, ani na używanie jakichkolwiek narzędzi czy obsługiwanie maszyn.

Lek Hepsera zawiera laktozę

Jeżeli u pacjenta występuje nietolerancja laktozy lub stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, przed przyjęciem leku Hepsera powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Lek Hepsera zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Hepsera

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. Ma to zapewnić pełną skuteczność leku oraz ograniczenie powstawania oporności na leczenie. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Zalecana dawka to jedna tabletkę 10 mg jeden raz na dobę, przyjmowana doustnie z posiłkiem lub bez posiłku.
- Pacjentom, u których występują **dolegliwości nerek**, lekarz może zalecić **inne dawkowanie**.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Hepsera

W przypadku pomyłkowego przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek Hepsera należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem.

Pominięcie przyjęcia leku Hepsera

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku.

- **Jeżeli pacjent pominał dawkę** leku Hepsera, powinien przyjąć ją jak najszybciej, a następnie przyjąć kolejną dawkę według schematu o zwykłej porze.
- **Jeżeli zbliża się czas przyjęcia następnej dawki**, nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch dawek razem) w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.
- **Jeśli wymioty wystąpią w ciągu 1 godziny po przyjęciu leku Hepsera**, należy przyjąć następną tabletkę. Nie trzeba przyjmować kolejnej tabletki, gdy wymioty wystąpiły później niż po upływie 1 godziny po przyjęciu leku Hepsera.

Przerwanie przyjmowania leku Hepsera

- **Należy natychmiast poinformować lekarza o wszelkich nowych**, niezwykłych lub nasilonych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia. Szczegółowe informacje patrz punkt 2.

- **Nie należy przerywać przyjmowania leku Hepsera** bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób)

- **Kwasica mleczanowa jest poważnym, ale bardzo rzadkim działaniem niepożądanym związanym ze przyjmowaniem leku Hepsera.** Może powodować nadmiar kwas mlekowego we krwi i powiększenie wątroby. Kwasica mleczanowa występuje częściej u kobiet, szczególnie ze znaczną nadwagą. Osoby ze schorzeniami wątroby mogą być również zagrożone.

Niektóre z objawów kwasicy mleczanowej to:

- nudności i wymioty
- ból brzucha

→ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów. Są one takie same jak niektóre z częstych działań niepożądanych leku Hepsera. Jeśli one wystąpią, jest mało prawdopodobne, że będą poważne, ale konieczne jest ich skontrolowanie. Lekarz będzie regularnie kontrolować stan pacjenta podczas stosowania leku Hepsera.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- uszkodzenie komórek kanalików nerkowych

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- ból głowy
- nudności
- biegunka
- kłopoty z trawieniem, w tym wzdęcia lub dyskomfort po posiłkach
- ból brzucha
- dolegliwości nerek, wykazane w badaniach krwi

→ Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli objawy te budzą niepokój.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- osłabienie

→ Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli objaw ten budzi niepokój.

Działania niepożądane przed przeszczepieniem oraz po przeszczepieniu wątroby

U niektórych pacjentów wystąpiły następujące objawy:

- wysypka i świąd - często
- nudności lub wymioty - często
- niewydolność nerek - często
- dolegliwości nerek - bardzo często

→ Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli objawy te budzą niepokój.

- Również badania laboratoryjne krwi mogą wykazywać zmniejszenie stężenia fosforanów (często) lub zwiększenie stężenia kreatyniny (bardzo często).

Inne możliwe działania niepożądane

Częstość poniższych działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- niewydolność nerek
- dolegliwości nerek mogące prowadzić do rozmiękania kości (co powoduje ból kości i czasami prowadzi do złamań) oraz bólów lub osłabienia mięśni
- zapalenie trzustki

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Hepsera

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: {EXP}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Hepsera

- **Substancją czynną leku** Hepsera jest adefowir dipiwoksylu. Każda tabletką zawiera 10 mg adefowiru dipiwoksylu.

- Pozostałe składniki to: skrobia żelowana, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, talk oraz magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Hepsera i co zawiera opakowanie

Tabletki Hepsera 10 mg mają okrągły kształt i białą lub prawie białą barwę. Na jednej stronie tabletki wytłoczono oznaczenie „GILEAD” oraz „10”, zaś na drugiej stronie umieszczony jest stylizowany kształt wątroby. Tabletki Hepsera 10 mg dostępne są w butelkach zawierających 30 tabletek i żel krzemionkowy jako środek osuszający. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub małym pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek i tekturowe pudełka zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.