

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hepsera 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține adefovir dipivoxil 10 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 107,4 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate de culoare albă până la aproape albă, rotunde, cu fețe netede, cu margini teșite, cu diametrul de 7 mm, marcate cu „GILEAD” și „10” pe una dintre fețe și forma stilizată a unui ficat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepsera este indicată la adulți, în tratamentul hepatitei B cronice cu:

- boală hepatică compensată cu semne ale replicării virale active, valori crescute în mod constant ale concentrației serice a alaninaminotransferazei (ALAT/GPT) și dovezi histologice de inflamație activă și fibroză hepatică. Trebuie avută în vedere inițierea tratamentului cu Hepsera numai când nu este disponibilă sau adecvată utilizarea unui medicament antiviral alternativ, cu o barieră genetică mai ridicată din punct de vedere al rezistenței (vezi pct. 5.1).
- boală hepatică decompensată, în asociere cu un al doilea medicament fără rezistență încrucișată la Hepsera.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul hepatitei B cronice.

Doze

Adulți

Doza recomandată de Hepsera este de 10 mg (un comprimat) o dată pe zi, administrat oral, cu sau fără alimente.

Nu trebuie administrate doze mai mari.

Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului. Nu se cunoaște nici relația dintre răspunsul la tratament și evoluția pe termen lung, cum ar fi apariția carcinomului hepatocelular sau a cirozei decompensate.

La pacienții cu boală hepatică decompensată, adefovirul trebuie utilizat întotdeauna în asociere cu un al doilea medicament fără rezistență încrucișată la adefovir, pentru a reduce riscul rezistenței și a obține supresia virală rapidă.

Pacienții trebuie monitorizați la intervale de șase luni pentru evidențierea markerilor biochimici, virusologici și serologici ai hepatitei B.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului după cum urmează:

- La pacienții cu AgHBe pozitiv, fără ciroză, tratamentul trebuie administrat timp de cel puțin 6-12 luni după ce a fost confirmată seroconversia HBe (dispariția AgHBe și apariția ADN VHB cu detecția anticorpilor anti-HBe) sau până când are loc seroconversia HBs sau până la dispariția eficacității (vezi pct. 4.4). Valorile concentrațiilor serice ale ALAT și ale ADN VHB trebuie urmărite periodic după întreruperea tratamentului, pentru a detecta recidivele virologice tardive.
- La pacienții cu AgHBe negativ, fără ciroză, tratamentul trebuie administrat cel puțin până la seroconversia HBs sau până când există o dovadă a dispariției eficacității. În cazul unui tratament cu o durată de peste 2 ani, se recomandă reevaluarea periodică, pentru a se confirma că o continuare a tratamentului ales rămâne adecvată pentru pacient.

La pacienții cu boală hepatică decompensată sau ciroză, nu se recomandă întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Nu sunt disponibile date care să susțină o recomandare specială privind administrarea la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

Adefovirul este eliminat prin excreție renală și sunt necesare ajustări ale intervalului dintre doze la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei < 50 ml/min sau care fac dializă. Nu trebuie depășită frecvența recomandată de administrare a dozelor, adecvată funcției renale (vezi pct. 4.4 și 5.2). Modificarea propusă a intervalului dintre doze se bazează pe extrapolarea datelor limitate obținute de la pacienți cu insuficiență renală în stadiu final (IRSF) și poate să nu fie optimă.

Pacienți cu o valoare a clearance-ului creatininei între 30 și 49 ml/min

La acești pacienți, se recomandă administrarea de adefovir dipivoxil (un comprimat de 10 mg) la intervale de 48 ore. Sunt disponibile numai date limitate privind siguranța și eficacitatea acestor recomandări privind ajustarea intervalului dintre doze. De aceea, răspunsul clinic la tratament și funcția renală trebuie monitorizate cu atenție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu o valoare a clearance-ului creatininei < 30 ml/min și pacienți care efectuează ședințe de dializă

Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea care să sprijine utilizarea de adefovir dipivoxil la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei < 30 ml/min sau care fac dializă. De aceea, utilizarea de adefovir dipivoxil nu este recomandată la acești pacienți și trebuie luată în considerare numai dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile posibile. În acest caz, datele limitate disponibile sugerează că, la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei între 10 și 29 ml/min, adefovir dipivoxil (un comprimat de 10 mg) poate fi administrat la intervale de 72 ore; la pacienții care fac hemodializă, adefovir dipivoxil (un comprimat de 10 mg) poate fi administrat la intervale de 7 zile, după 12 ore de dializă continuă (sau 3 sesiuni de dializă, fiecare dintre ele cu o durată de 4 ore). Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru observarea apariției unor posibile reacții adverse și pentru asigurarea menținerii eficacității tratamentului. (vezi pct. 4.4 și 4.8). Nu sunt disponibile recomandări privind intervalul dintre doze pentru alți pacienți care fac dializă (de exemplu, pacienți care fac dializă peritoneală ambulatorie) sau pentru pacienții care nu fac dializă, cu o valoare a clearance-ului creatininei mai mică de 10 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu rezistență clinică

Pacienții care nu răspund la tratamentul cu lamivudină și cei care prezintă VHB cu semne de rezistență la lamivudină (mutațiile rtL180M, rtA181T și/sau rtM204I/V) nu trebuie tratați cu adefovir dipivoxil în monoterapie pentru a reduce riscul rezistenței la adefovir. La pacienții care nu răspund la tratamentul cu lamivudină și la pacienții care prezintă VHB cu mutațiile rtL180M și/sau rtM204I/V, adefovirul poate fi utilizat în asociere cu lamivudina. Cu toate acestea, la pacienții care prezintă VHB cu mutația rtA181T trebuie avute în vedere regimuri alternative de tratament, datorită riscului existenței unei sensibilități reduse la adefovir (vezi pct. 5.1).

Pentru a reduce riscul rezistenței la pacienții tratați cu adefovir dipivoxil în monoterapie, modificarea tratamentului trebuie luată în considerare dacă valorile ADN VHB se mențin la valori peste 1000 copii/ml, la un an sau la peste un an de tratament.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Hepsera la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 5.1. Nu se recomandă utilizarea Hepsera la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Mod de administrare

Comprimatele de Hepsera trebuie administrate o dată pe zi, pe cale orală, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Pacienții trebuie avertizați că nu s-a demonstrat faptul că tratamentul cu adefovir dipivoxil reduce riscul de transmitere a virusului hepatitic B; de aceea, este totuși nesecar să se ia măsurile de precauție corespunzătoare.

Funcția renală

Adefovirul este excretat pe cale renală, printr-o asociere de filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. Tratamentul cu adefovir dipivoxil poate determina insuficiență renală. Tratamentul pe termen lung cu adefovir dipivoxil poate determina creșterea riscului de apariție a insuficienței renale. În timp ce riscul general de apariție a insuficienței renale la pacienții cu funcție renală corespunzătoare este scăzut, acesta are o importanță deosebită atât la pacienții care prezintă risc pentru apariția tulburărilor renale sau care prezintă deja asemenea tulburări, cât și la pacienții tratați cu medicamente care pot afecta funcția renală.

Înainte de inițierea terapiei cu adefovir dipivoxil, se recomandă calcularea clearance-ului creatininei la toți pacienții, precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și fosfatul seric) la fiecare patru săptămâni în timpul primului an, iar ulterior la fiecare trei luni. La pacienții cu risc de insuficiență renală, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale.

La pacienții care dezvoltă insuficiență renală și care au o boală hepatică în stadiu avansat sau ciroză, trebuie luată în considerare ajustarea intervalului dintre dozele de adefovir sau trecerea la un tratament alternativ pentru hepatita B. La acești pacienți nu se recomandă întreruperea tratamentului pentru hepatita B cronică.

Pacienți cu o valoare a clearance-ului creatininei între 30 și 49 ml/min

Intervalul dintre dozele de adefovir dipivoxil trebuie ajustat la acești pacienți (vezi pct. 4.2). În plus, trebuie monitorizată cu atenție funcția renală, cu o frecvență care depinde de starea clinică a fiecărui pacient.

Pacienți cu o valoare a clearance-ului creatininei < 30 ml/min și pacienți care fac dializă

Adefovir dipivoxil nu este recomandat la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei < 30 ml/min sau care fac dializă. Administrarea de adefovir dipivoxil la acești pacienți trebuie luată în considerare numai dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile posibile. Dacă tratamentul cu adefovir dipivoxil se consideră esențial, atunci intervalul dintre doze trebuie ajustat (vezi pct. 4.2). Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru evidențierea apariției unor posibile reacții adverse și pentru asigurarea menținerii eficacității tratamentului.

Pacienți care primesc medicamente care pot afecta funcția renală

Adefovir dipivoxil nu trebuie administrat în același timp cu fumaratul de tenofovir disoproxil (Viread).

Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții tratați cu alte medicamente care pot afecta funcția renală sau care sunt excretate pe cale renală (de exemplu ciclosporină și tacrolimus, aminoglicozide administrate intravenos, amfotericină B, foscarnet, pentamidină, vancomicină sau medicamente secretate prin intermediul aceluiași sistem transportor renal, Transportorul uman de Anioni Organici 1 (TUAO 1), cum ar fi cidofovirul). Administrarea a 10 mg adefovir dipivoxil concomitent cu aceste medicamente la pacienți poate determina o creștere a concentrațiilor serice fie ale adefovirului, fie ale medicamentului administrat concomitent. Funcția renală a acestor pacienți trebuie monitorizată cu atenție, cu o frecvență care depinde de starea clinică a fiecărui pacient.

Pentru siguranța renală a pacienților aflați înainte și după transplant, infectați cu VHB rezistent la lamivudină, vezi pct. 4.8.

Funcția hepatică

Exacerbările spontane ale hepatitei B cronice sunt relativ frecvente și se caracterizează prin creșteri tranzitorii ale valorilor concentrațiilor serice ale ALAT. După inițierea tratamentului antiviral, valorile concentrațiilor serice ale ALAT pot crește la unii pacienți, concomitent cu scăderea valorilor ADN VHB. La pacienții cu boală hepatică compensată, aceste creșteri ale valorilor concentrațiilor serice ale ALAT nu sunt, în general, însoțite de o creștere a concentrațiilor serice ale bilirubinei sau de decompensare hepatică (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu boală hepatică în stadiu avansat sau ciroză pot prezenta un risc crescut de decompensare hepatică în urma exacerbării hepatitei, decompensare ce poate evolua cu deces. La acești pacienți, inclusiv la pacienții cu boală hepatică decompensată, nu se recomandă întreruperea tratamentului; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului.

În cazul în care acești pacienți dezvoltă insuficiență renală, vezi mai sus *Funcția renală*.

Dacă este necesară întreruperea tratamentului, pacienții trebuie monitorizați cu atenție timp de câteva luni după întrerupere, deoarece s-au raportat exacerbări ale hepatitei după întreruperea administrării dozei de 10 mg adefovir dipivoxil. Aceste exacerbări au apărut în absența seroconversiei AgHBe și s-au manifestat prin creșteri ale valorilor concentrațiilor serice ale ALAT și ale ADN VHB. Creșterea valorilor concentrațiilor serice ale ALAT, observată la pacienții cu funcție hepatică compensată tratați cu 10 mg adefovir dipivoxil, nu s-a însoțit de modificările clinice și de laborator asociate decompensării hepatice. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție după întreruperea tratamentului. Majoritatea exacerbărilor hepatitei B semnalate după întreruperea tratamentului au apărut în primele 12 săptămâni după întreruperea administrării de 10 mg adefovir dipivoxil.

Acidoză lactică și hepatomegalie severă cu steatoză

În cazul utilizării analogilor nucleozidici s-a raportat apariția cazurilor de acidoză lactică (în absența hipoxemiei), care a evoluat uneori cu deces, asociată, de obicei, cu hepatomegalie severă și steatoză hepatică. Deoarece adefovirul are o structură similară cu cea a analogilor nucleozidici, acest risc nu

poate fi exclus. Tratamentul cu analogi nucleozidici trebuie întrerupt în cazul în care se constată creșteri rapide ale valorilor concentrației serice a aminotransferazei, hepatomegalie progresivă sau acidoză metabolică/lactică de etiologie necunoscută. Unele simptome digestive benigne, cum ar fi greața, vărsăturile și durerea abdominală, pot sugera dezvoltarea acidozei lactice. Cazurile severe, care au evoluat uneori cu deces, s-au asociat cu pancreatită, insuficiență hepatică/steatoză hepatică, insuficiență renală și valori crescute ale concentrației serice de lactat. Se impune precauție în cazul prescrierii analogilor nucleozidici la pacienții cu hepatomegalie (mai ales la pacienții de sex feminin, cu obezitate), hepatită sau având alți factori de risc cunoscuți pentru boala hepatică. Acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție.

Pentru a putea face diferența între creșterea valorilor concentrațiilor serice ale transaminazelor determinată de răspunsul la tratament și creșterea posibil asociată unei acidoze lactice, medicii trebuie să se asigure că modificările valorilor ALAT se asociază cu ameliorări ale valorilor altor markeri de laborator pentru hepatita B cronică.

Infecție concomitentă cu virusul hepatitic C sau D

Nu există date privind eficacitatea administrării adefovirului dipivoxil la pacienți infectați concomitent cu virusul hepatitic C sau D.

Infecție concomitentă cu HIV

Sunt disponibile date limitate cu privire la siguranța și eficacitatea administrării dozei de 10 mg adefovir dipivoxil la pacienți cu hepatită B cronică care sunt infectați concomitent cu HIV. Până în prezent, nu există date care să sugereze faptul că administrarea zilnică a dozei de 10 mg adefovir dipivoxil ar determina apariția unor mutații de rezistență la nivelul reverstranscriptazei HIV, asociate administrării de adefovir. Cu toate acestea, există un risc potențial de selectare a tulpinilor de HIV rezistente la adefovir, cu posibilă rezistență încrucișată și la alte medicamente antivirale.

Pe cât posibil, tratamentul cu adefovir dipivoxil al hepatitei B la un pacient infectat concomitent cu HIV trebuie rezervat pentru pacienții la care ARN-ul HIV se află sub control. Nu s-a demonstrat eficacitatea tratamentului cu 10 mg adefovir dipivoxil împotriva replicării HIV și, de aceea, nu trebuie utilizat pentru controlul infecției cu HIV.

Vârstnici

Experiența clinică referitoare la administrarea medicamentului la pacienții cu vârsta de peste 65 ani este foarte limitată. Se recomandă precauție în cazul prescrierii adefovirului dipivoxil la persoanele vârstnice, având în vedere frecvența crescută a diminuării funcției renale sau cardiace la acești pacienți, precum și incidența mai mare a afecțiunilor concomitente sau a utilizării concomitente de alte medicamente de către pacienții vârstnici.

Rezistență

Rezistența la adefovir dipivoxil (vezi pct. 5.1) poate duce la revenirea încărcăturii virale, care poate avea ca rezultat exacerbarea hepatitei B și, în condițiile funcției hepatice diminuate, poate conduce la decompensare hepatică și la o posibilă evoluție spre deces. Răspunsul virologic trebuie strict monitorizat prin măsurarea valorilor ADN VHB la intervale de 3 luni la pacienții cărora li s-a administrat adefovir dipivoxil. Dacă apare revenirea virală, trebuie testată rezistența. În cazul apariției rezistenței, tratamentul trebuie modificat.

Hepsera conține lactoză monohidrat. În consecință, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Posibilitatea apariției unor interacțiuni mediate de citocromul P450 între adefovir și alte medicamente este scăzută, pe baza rezultatelor experimentelor *in vitro*, conform cărora adefovirul nu a influențat niciuna dintre izoformele obișnuite ale citocromului P450 care contribuie la metabolizarea medicamentelor la om, precum și pe cunoașterea căii de eliminare a adefovirului. Un studiu clinic efectuat la pacienții cu transplant hepatic a evidențiat faptul că nu se produc interacțiuni farmacocinetice în cazul administrării de 10 mg adefovir dipivoxil o dată pe zi concomitent cu tacrolimus, un imunosupresiv care este metabolizat predominant prin sistemul enzimatic al citocromului P450. De asemenea, o interacțiune farmacocinetică între adefovir și imunosupresivul ciclosporină este considerată ca fiind puțin probabilă, deoarece ciclosporina are aceeași cale de eliminare metabolică ca tacrolimusul. Cu toate acestea, având în vedere faptul că tacrolimusul și ciclosporina pot afecta funcția renală, se recomandă monitorizarea cu atenție a acestora în cazul administrării oricăruia dintre aceste medicamente concomitent cu adefovir dipivoxil (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a dozei de 10 mg adefovir dipivoxil și a dozei de 100 mg lamivudină nu a modificat profilul farmacocinetic al niciunuia dintre cele două medicamente.

Adefovirul este excretat pe cale renală, printr-o asociere de filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. Administrarea dozei de 10 mg adefovir dipivoxil concomitent cu alte medicamente care sunt eliminate prin secreție tubulară sau care afectează funcția tubulară poate determina creșterea valorilor concentrațiilor serice ale adefovirului sau ale medicamentului administrat concomitent (vezi pct. 4.4).

Din cauza variabilității farmacocinetice mari a PEG interferonului (interferon pegilat), nu se pot stabili concluzii definitive cu privire la efectele administrării concomitente de adefovir și PEG interferon (interferon pegilat) asupra profilului farmacocinetic al niciunuia dintre cele două medicamente. Cu toate că o interacțiune farmacocinetică este puțin probabilă, datorită căilor de eliminare diferite ale celor două medicamente, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a celor două medicamente.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Tratamentul cu adefovir dipivoxil trebuie însoțit de utilizarea unor măsuri contraceptive eficace.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea adefovirului dipivoxil la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale cărora li s-a administrat intravenos adefovir în doze toxice au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Studiile la animale cărora li s-a administrat oral doza nu au evidențiat efecte teratogene sau fetotoxice.

Adefovirul dipivoxil nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Adefovirul dipivoxil trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă beneficiile terapeutice potențiale justifică eventualele riscuri pentru făt.

Nu sunt disponibile date privind efectul adefovirului dipivoxil asupra transmiterii VHB de la mamă la copil. De aceea, trebuie respectate procedurile standard recomandate pentru imunizarea copilului, pentru a preveni infectarea cu virusul hepatitic B în perioada neonatală.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă adefovir dipivoxil se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Se recomandă ca mamele tratate cu adefovir dipivoxil să nu alăpteze.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om cu privire la efectul adefovirului dipivoxil asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive ale adefovirului dipivoxil asupra fertilității la masculi sau femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Se anticipează că Hepsera nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

La pacienții cu boală hepatică compensată, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul celor 48 de săptămâni de tratament cu adefovir dipivoxil au fost: astenie (13%), cefalee (9%), durere abdominală (9%) și greață (5%).

La pacienți cu boală hepatică decompensată, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, cu o durată de până la 203 săptămâni, au fost: valori crescute ale creatininemiei (7%) și astenie (5%).

Rezumatul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe experiența obținută în urma supravegherii după punerea pe piață și din trei studii clinice principale la pacienți cu hepatită B cronică:

- două studii controlate cu placebo, în care 522 pacienți cu hepatită B cronică și boală hepatică compensată au efectuat tratament dublu-orb cu 10 mg adefovir dipivoxil (n = 294) sau li s-a administrat placebo (n = 228), timp de 48 săptămâni.
- un studiu deschis, în care pacienți aflați înainte de transplant (n=226) sau după transplantul hepatic (n = 241), infectați cu VHB rezistent la lamivudină, au efectuat tratament cu o doză unică zilnică de 10 mg adefovir dipivoxil, timp de cel mult 203 săptămâni (valoare mediană de 51, respectiv 99 săptămâni).

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin posibil asociate tratamentului sunt prezentate mai jos, clasificate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și în funcție de frecvența lor de apariție (vezi Tabelul 1). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) sau cu frecvență necunoscută (identificate pe baza supravegherii după punerea pe piață și a căror frecvență nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Rezumatul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse asociate adefovir dipivoxil, pe baza experienței din studiile clinice și după punerea pe piață

Frecvență	Adefovir dipivoxil
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Frecvente:	Cefalee
<i>Tulburări gastrointestinale:</i>	
Frecvente:	Diaree, vărsături, durere abdominală, dispepsie, greață, flatulență
Frecvență necunoscută:	Pancreatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente:	Erupții cutanate tranzitorii, prurit
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Frecvență necunoscută:	Osteomalacie (manifestată sub formă de dureri osoase și contribuind rar la apariția fracturilor) și miopatie, ambele asociate tubulopatiei renale proximale

Frecvență	Adefovir dipivoxil
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	
Foarte frecvente:	Creșterea creatininemiei
Frecvente:	Insuficiență renală, disfuncție renală, hipofosfatemie
Mai puțin frecvente:	Tubulopatie renală proximală (inclusiv sindromul Fanconi)
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Foarte frecvente:	Astenie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Exacerbarea hepatitei

S-au înregistrat dovezi clinice și de laborator ale exacerbării hepatitei după întreruperea tratamentului cu 10 mg adefovir dipivoxil (vezi pct. 4.4).

Datele cu privire la siguranța pe termen lung la pacienți cu boală compensată

Într-un studiu privind siguranța pe termen lung la 125 pacienți cu AgHBe negativ și boală hepatică compensată, profilul evenimentelor adverse a rămas în general nemodificat după o expunere mediană de 226 săptămâni. Nu s-au observat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale funcției renale. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ușoare spre moderate ale valorilor concentrațiilor serice ale creatininei, hipofosfatemie și o reducere a valorilor concentrațiilor serice ale carnitinei la 3%, 4%, respectiv 6% din pacienții cărora li s-a administrat un tratament prelungit.

Într-un studiu privind siguranța pe termen lung la 65 pacienți cu AgHBe pozitiv și boală hepatică compensată (după o expunere mediană de 234 săptămâni), 6 pacienți (9%) au avut creșteri confirmate ale valorilor concentrațiilor serice ale creatininei de cel puțin 0,5 mg/dl față de valoarea inițială și 2 pacienți s-au retras din studiu datorită valorilor crescute ale concentrațiilor serice ale creatininei. Pacienții cu o creștere confirmată a valorilor creatininei de $\geq 0,3$ mg/dl până în săptămâna 48 au prezentat ulterior un risc mai mare, semnificativ statistic, de creștere confirmată a valorilor creatininei, de $\geq 0,5$ mg/dl. Atât hipofosfatemia, cât și o reducere a valorilor concentrațiilor carnitinei au fost raportate la 3% din pacienții cărora li s-a administrat tratament prelungit.

Pe baza datelor după punerea pe piață, tratamentul pe termen lung cu adefovir dipivoxil poate determina alterarea progresivă a funcției renale, ducând la insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Siguranța la pacienți cu boală decompensată

Toxicitatea renală reprezintă o caracteristică importantă a profilului de siguranță al adefovir dipivoxil la pacienți cu boală hepatică decompensată. În studiile clinice la pacienți aflați pe listele de așteptare pentru transplant sau după transplantul hepatic, patru la sută dintre pacienți (19 din 467) au întrerupt tratamentul cu adefovir dipivoxil din cauza evenimentelor adverse renale.

Copii și adolescenți

Din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea, Hepsera nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Administrarea unei doze de 500 mg adefovir dipivoxil zilnic, timp de 2 săptămâni, și de 250 mg zilnic, timp de 12 săptămâni, s-a asociat cu apariția tulburărilor gastrointestinale menționate mai sus și cu apariția anorexiei.

În caz de producere a unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate și, dacă este necesar, trebuie aplicat tratamentul standard de susținere.

Adefovirul poate fi eliminat prin hemodializă; valoarea medie a clearance-ului de adefovir prin hemodializă este de 104 ml/min. Nu s-a studiat eliminarea adefovirului prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori nucleozidici și nucleotidici de reverstranscriptază, codul ATC: J05AF08.

Mecanism de acțiune

Adefovirul dipivoxil este un precursor oral al adefovirului, un analog nucleotidic aciclic fosfonat al adenozinei monofosfat, care este transportat activ în celulele de mamifer, unde este convertit de către enzimele gazdă în adefovir difosfat. Adefovirul difosfat inhibă polimerazele virale prin competiție cu substratul natural (dezoxiadenozină trifosfat) pentru situsurile de legare directă; după încorporarea în ADN-ul viral, determină întreruperea lanțului de ADN. Adefovirul difosfat inhibă selectiv ADN-polimerazele VHB la concentrații de 12, 700 și 10 ori mai scăzute decât cele necesare pentru inhibarea ADN-polimerazelor umane α , β , și, respectiv γ . Adefovirul difosfat are un timp de înjumătățire la nivel intracelular de 12 până la 36 de ore în limfocitele activate și latente.

Efecte farmacodinamice

Adefovirul este activ asupra hepadnavirusurilor atât *in vitro*, inclusiv asupra tuturor formelor comune de VHB rezistent la lamivudină (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), a mutațiilor asociate cu famciclovirul (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtI184S sau rtV207I) și a mutațiilor de „scăpare” (*escape mutations*) ce conferă rezistență la imunoglobulinele anti-hepatită B (rtT128N și rtW153Q), cât și *in vivo*, pe modele de studiu la animale a replicării hepadnavirusului.

Eficacitate și siguranță clinică

Demonstrarea beneficiilor administrării de adefovir dipivoxil se bazează pe răspunsul histologic, virusologic, biochimic și serologic la pacienții adulți cu:

- Hepatită B cronică cu AgHBe pozitiv și AgHBs negativ, cu boală hepatică compensată.
- VHB rezistent la lamivudină, cu boală hepatică compensată sau decompensată, inclusiv pacienți aflați înainte sau după transplantul hepatic sau infectați concomitent cu HIV. În majoritatea acestor studii, adefovirul dipivoxil în doză de 10 mg a fost adăugat tratamentului curent cu lamivudină, la pacienții la care tratamentul cu lamivudină a eșuat.

În aceste studii clinice, pacienții au prezentat o replicare virală activă (ADN VHB ≥ 100000 copii/ml) și valori crescute ale concentrației ALAT ($\geq 1,2$ x limita superioară a valorilor normale (LSVN)).

Experiența referitoare la administrarea medicamentului la pacienții cu boală hepatică compensată
În două studii controlate cu placebo (număr total = 522) efectuate la pacienți cu hepatită B cronică cu AgHBe pozitiv sau AgHBe negativ și cu boală hepatică compensată, s-a observat ameliorarea histologică față de valoarea inițială la un număr semnificativ mai mare de pacienți ($p < 0,001$) din grupurile tratate cu 10 mg adefovir dipivoxil (53 și, respectiv 64%), comparativ cu grupurile la care s-a administrat placebo (25 și 33%), în săptămâna 48. Ameliorarea s-a definit ca o reducere a scorului Knodell pentru leziunile de necro-inflamație cu două puncte sau mai mult, față de valoarea inițială, fără agravarea concomitentă a scorului Knodell pentru leziunile de fibroză. Ameliorarea histologică a fost observată indiferent de datele demografice inițiale și de caracteristicile hepatitei B, inclusiv tratament anterior cu interferon-alfa. Valorile inițiale crescute ale concentrației ALAT (≥ 2 x LSVN) și ale scorurilor pentru Indicele Knodell de Activitate Histologică (IAH) (≥ 10), precum și o valoare scăzută a ADN VHB ($< 7,6 \log_{10}$ copii/ml) s-au asociat cu o ameliorare histologică mai mare.

Evaluările „în orb”, efectuate atât pentru activitatea necro-inflamatorie, cât și pentru fibroză, la inițierea tratamentului și în săptămâna 48, au demonstrat că pacienții tratați cu 10 mg adefovir dipivoxil au înregistrat o ameliorare a scorurilor pentru leziunile necro-inflamatorii și de fibroză, comparativ cu pacienții tratați cu placebo.

Evaluarea evoluției fibrozei după 48 săptămâni de tratament, utilizând scorurile Knodell, confirmă faptul că pacienții tratați cu 10 mg adefovir dipivoxil au prezentat o regresie importantă a fibrozei și mai puțin progresia acesteia, față de pacienții tratați cu placebo.

În cele două studii menționate mai sus, tratamentul cu 10 mg adefovir dipivoxil s-a asociat cu reduceri semnificative ale valorilor ADN VHB ($3,52$ și, respectiv $3,91 \log_{10}$ copii/ml, față de $0,55$ și $1,35 \log_{10}$ copii/ml), o creștere a procentului de pacienți cu normalizarea valorilor ALAT (48 și 72%, față de 16 și 29%) sau o creștere a procentului de pacienți cu valori serice ale ADN VHB sub limita de cuantificare (< 400 copii/ml la testul Roche Amplicor Monitor PCR) (21 și 51%, față de 0%) comparativ cu placebo. În studiul efectuat la pacienții cu AgHBe pozitiv, s-a observat seroconversia AgHBe (12%) și dispariția AgHBe (24%) semnificativ mai frecvent la pacienții tratați cu 10 mg adefovir dipivoxil față de pacienții tratați cu placebo (6% și, respectiv 11%), după 48 săptămâni de tratament.

În studiul efectuat la pacienții cu AgHBe pozitiv, continuarea tratamentului și după cele 48 săptămâni a determinat reduceri suplimentare ale valorilor ADN VHB și creșteri ale procentului de pacienți care au prezentat normalizarea valorilor concentrațiilor ALAT, dispariția AgHBe și seroconversie.

În studiul efectuat la pacienții cu AgHBe negativ, pacienții tratați cu adefovir dipivoxil (0-48 săptămâni) au fost re-randomizați în mod „orb” pentru a continua tratamentul cu adefovir dipivoxil sau pentru a primi placebo, pentru un interval de încă 48 săptămâni. În săptămâna 96, pacienții care au continuat tratamentul cu 10 mg adefovir dipivoxil au prezentat în continuare, în mod susținut, valori scăzute ale concentrației serice a VHB, cu menținerea reducerii observate în săptămâna 48. La mai mult de două treimi dintre pacienți, valorile scăzute ADN VHB s-au asociat cu normalizarea valorilor ALAT. La majoritatea pacienților care au întrerupt tratamentul cu adefovir dipivoxil, valorile ADN VHB și ale ALAT au revenit la valorile inițiale.

Tratamentul cu adefovir dipivoxil a determinat ameliorarea fibrozei hepatice în săptămâna 96, comparativ cu leziunile inițiale, pe baza analizei scorului Ishak (mediana modificării: $\Delta = -1$). La folosirea scorului Knodell pentru leziunile de fibroză, nu s-au observat diferențe între grupurile de tratament în ceea ce privește mediana scorului pentru leziuni de fibroză.

Pacienților care au finalizat primele 96 săptămâni de tratament în studiul cu AgHBe negativ și care au primit adefovir dipivoxil între săptămânile 49 și 96, li s-a oferit posibilitatea de a urma în mod deschis tratamentul cu adefovir dipivoxil din săptămâna 97 a studiului, până în săptămâna 240. Valorile ADN VHB au rămas nedecelabile, iar valorile concentrațiilor serice ale ALAT s-au normalizat la aproximativ două treimi dintre pacienții care au urmat tratament cu adefovir dipivoxil timp de până la 240 săptămâni. Ameliorarea fibrozei, semnificativă din punct de vedere clinic și statistic, a fost evidențiată prin compararea scorurilor Ishak de la începutul și finalul (săptămâna 240) tratamentului cu adefovir dipivoxil (mediana modificării: $\Delta = -1$). La sfârșitul studiului, 7 dintre cei 12 pacienți (58%) care au avut inițial punți de fibroză sau leziuni de ciroză, au prezentat un scor Ishak pentru leziunile de fibroză ameliorat cu ≥ 2 puncte. Cinci pacienți au obținut și menținut seroconversia AgHBs (AgHBs-negativ/Ac anti-HBs-pozitiv).

Experiența referitoare la administrarea medicamentului la pacienții aflați înainte și după transplantul hepatic, infectați cu VHB rezistent la lamivudină

Într-un studiu clinic efectuat la 394 pacienți cu hepatită B cronică și infectați cu VHB rezistent la lamivudină (pacienți aflați înainte de transplantul hepatic ($n = 186$) și după transplant ($n = 208$)), tratamentul cu 10 mg adefovir dipivoxil a determinat o mediană a reducerii valorii ADN VHB de 4,1 și, respectiv $4,2 \log_{10}$ copii/ml, în săptămâna 48. În grupurile de pacienți aflați înainte de transplantul hepatic și după transplantul hepatic, la 77 din 109 pacienți (71%) și, respectiv la 64 din 159 pacienți (40%) s-au obținut valori nedecelabile ale ADN VHB în săptămâna 48 (< 1000 copii/ml la testul

Roche Amplicor Monitor PCR). Tratamentul cu 10 mg adefovir dipivoxil a demonstrat o eficacitate similară, indiferent de tipul mutațiilor de la nivelul ADN-polimerazei VHB rezistent la lamivudină. S-au observat ameliorări sau stabilizarea scorului Child-Pugh-Turcotte. Normalizarea valorilor concentrațiilor ALAT, ale albuminelor, ale bilirubinei și ale timpului de protrombină s-a observat în săptămâna 48, la 51-85% dintre pacienți.

În grupul de pacienți aflați înainte de transplantul hepatic, la 25 din 33 pacienți (76%) s-au obținut valori nedecelabile ale ADN VHB, iar 84% dintre pacienți au înregistrat normalizarea valorilor concentrațiilor ALAT în săptămâna 96. În grupul de pacienți aflați după transplantul hepatic, la 61 din 94 (65%) și la 35 din 45 pacienți (78%) s-au obținut valori nedecelabile ale ADN VHB în săptămâna 96 și, respectiv 144, iar 70% și 58% dintre pacienți au prezentat normalizarea valorilor concentrațiilor ALAT la aceste vizite din cadrul studiului. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor constatări și măsura în care acestea se asociază cu ameliorarea histologică.

Experiența referitoare la administrarea medicamentului la pacienții cu boală hepatică compensată și infectați cu VHB rezistent la lamivudină

Într-un studiu comparativ, dublu-orb, efectuat la pacienți cu hepatită B cronică și VHB rezistent la lamivudină (n = 58), nu s-a observat o valoare mediană a reducerii ADN VHB după 48 săptămâni de tratament cu lamivudină față de valoarea inițială. Patruzeci și opt de săptămâni de tratament cu 10 mg adefovir dipivoxil, administrat în monoterapie sau în asociere cu lamivudină, au determinat o scădere semnificativă similară a valorilor mediane ale ADN VHB față de valoarea inițială ($4,04 \log_{10}$ copii/ml și, respectiv $3,59 \log_{10}$ copii/ml). Semnificația clinică a modificărilor observate pentru valorile ADN VHB nu a fost stabilită încă.

Experiența referitoare la administrarea medicamentului la pacienții cu boală hepatică decompensată și infectați cu VHB rezistent la lamivudină

La cei 40 pacienți cu AgHBe pozitiv sau AgHBe negativ, infectați cu VHB rezistent la lamivudină și boală hepatică decompensată, care au urmat tratament cu 100 mg lamivudină, asocierea la regimul de tratament a 10 mg adefovir dipivoxil, timp de 52 săptămâni, a determinat o valoare mediană a reducerii ADN VHB de $4,6 \log_{10}$ copii/ml. Ameliorarea funcției hepatice a fost observată și după un an de tratament.

Experiența la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV și cu VHB rezistent la lamivudină

Într-un studiu deschis pentru investigație, efectuat la 35 pacienți cu hepatită B cronică cu VHB rezistent la lamivudină și având o infecție concomitentă cu HIV, tratamentul prelungit cu 10 mg adefovir dipivoxil a determinat reduceri progresive ale valorilor ADN VHB și ALAT pe întreaga durată de 144 săptămâni a tratamentului.

Într-un al doilea studiu deschis, cu un singur braț de tratament, 10 mg adefovir dipivoxil și PEG interferon (interferon pegilat) alfa-2a au fost adăugate la tratamentul curent cu lamivudină la 18 pacienți infectați concomitent cu HIV/VHB, VHB fiind rezistent la lamivudină. Toți pacienții erau AgHBe pozitivi, iar numărul median de celule CD4 era de 441 celule/mm³ (niciun pacient nu avea numărul de celule CD4 < 200 celule/mm³). Pe parcursul tratamentului, valorile concentrațiilor serice de ADN ale VHB au fost semnificativ reduse în comparație cu valorile de la inițierea tratamentului timp de până la 48 săptămâni de tratament, în timp ce valorile concentrației ALAT au scăzut progresiv începând cu săptămâna 12. Cu toate acestea, răspunsul ADN al VHB din timpul tratamentului nu s-a menținut în afara tratamentului, deoarece toți pacienții au prezentat o revenire a ADN al VHB după întreruperea administrării de adefovir dipivoxil și PEG interferon (interferon pegilat) alfa-2a. Pe parcursul studiului, niciun pacient nu a devenit AgHBe negativ sau AgHBe negativ. Din cauza protocolului studiului și dimensiunii reduse a eșantionului și în special din cauza lipsei brațelor de tratament cu PEG interferon (interferon pegilat) alfa-2a în monoterapie și cu adefovir în monoterapie, nu se pot trage concluzii riguroase privind abordarea terapeutică optimă la pacienții infectați concomitent cu HIV, cu VHB rezistent la lamivudină.

Rezistența clinică la pacienții tratați cu adefovir dipivoxil în monoterapie și în asociere cu lamivudină

În mai multe studii clinice (la pacienți cu AgHBe pozitiv sau cu AgHBe negativ, la pacienți înainte și după transplant hepatic și infectați cu VHB rezistent la lamivudină, precum și la pacienți infectați

concomitent cu VHB rezistent la lamivudină și cu HIV), s-au efectuat analize genotipice pe tulpinile de VHB izolate de la 379 dintr-un total de 629 pacienți tratați cu adefovir dipivoxil timp de 48 săptămâni. Nu s-au identificat mutații la nivelul ADN-polimerazei VHB asociate cu rezistența la adefovir, în cazul în care genotiparea s-a efectuat la inițierea tratamentului și în săptămâna 48. După 96, 144, 192 și 240 săptămâni de tratament cu adefovir dipivoxil, a fost investigată apariția rezistenței la 293, 221, 116 și, respectiv 64 pacienți. La nivelul genei polimerazei VHB au fost identificate două mutații noi (rtN236T și rtA181V), localizate la nivelul secvenței de aminoacizi înalt conservate, care au determinat rezistența clinică la adefovir dipivoxil. Probabilitățile cumulative de apariție a acestor mutații de rezistență asociate cu adefovirul, la toți pacienții tratați cu adefovir dipivoxil, au fost de 0% la 48 săptămâni de tratament și de aproximativ 2%, 7%, 14% și 25% după 96, 144, 192 și, respectiv 240 săptămâni de tratament.

Rezistența clinică observată în studiile cu monoterapie la pacienții care nu au mai fost tratați cu nucleozide

La pacienții care urmează monoterapia cu adefovir dipivoxil (studiu efectuat la pacienții cu AgHBe negativ), probabilitatea cumulativă de apariție a mutațiilor de rezistență asociate cu administrarea de adefovir a fost de 0%, 3%, 11%, 18% și 29% după 48, 96, 144, 192 și, respectiv 240 săptămâni de tratament. În plus, apariția pe termen lung (4 până la 5 ani) a rezistenței la adefovir dipivoxil a fost semnificativ mai redusă la pacienții care au prezent valori ale ADN VHB sub limita cuantificării (< 1000 copii/ml) în săptămâna 48, în comparație cu pacienții având valori ale ADN VHB de peste 1000 copii/ml în săptămâna 48. La pacienții cu AgHBe pozitiv, incidența mutațiilor de rezistență asociate cu administrarea de adefovir a fost de 3% (2/65), 17% (11/65) și 20% (13/65) după o durată mediană a expunerii de 135, 189, respectiv 235 săptămâni.

Rezistența clinică observată în studiile în care adefovirul dipivoxil a fost asociat tratamentului curent cu lamivudină, la pacienții cu rezistență la lamivudină

Într-un studiu deschis efectuat la pacienți aflați înainte sau după transplantul hepatic, cu semne clinice de rezistență a VHB la lamivudină, nu s-au observat mutații de rezistență asociate cu administrarea de adefovir în săptămâna 48. În cazul expunerilor cu durată de până la 3 ani, niciunul dintre pacienții tratați cu asocierea de adefovir dipivoxil și lamivudină nu au dezvoltat rezistență la adefovir dipivoxil. Cu toate acestea, 4 pacienți care au întrerupt tratamentul cu lamivudină au dezvoltat mutația rtN236T în timpul monoterapiei cu adefovir dipivoxil și toți au înregistrat o revenire a valorilor concentrațiilor serice ale VHB.

Datele disponibile până în prezent, atât *in vitro*, cât și la pacienți, sugerează că VHB care prezintă mutația de rezistență rtN236T este sensibil la lamivudină. Datele clinice preliminare sugerează că mutația de rezistență rtA181V asociată cu administrarea de adefovir poate conferi o sensibilitate redusă la lamivudină și că mutația rtA181T asociată cu administrarea de lamivudină poate conferi o sensibilitate redusă la adefovir dipivoxil.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța unei doze zilnice de 0,25 mg/kg până la 10 mg adefovir dipivoxil la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani) au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Acest studiu a inclus 173 copii și adolescenți (115 cărora li s-a administrat adefovir dipivoxil, 58 cărora li s-a administrat placebo) suferind de hepatită B cronică și având AgHBe pozitiv, concentrații serice ale ALAT $\geq 1,5$ ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) și boală hepatică compensată. În săptămâna 48, la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani, nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește procentul de pacienți care au atins criteriul de evaluare final principal-valori serice ale ADN VHB < 1000 copii/ml și concentrații serice normale ale ALAT, între grupul la care s-a administrat placebo și grupul la care s-a administrat adefovir dipivoxil. La pacienții adolescenți (n = 83) cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, un număr semnificativ mai mare de pacienți tratați cu adefovir dipivoxil au atins criteriul de eficacitate final principal și au prezentat reduceri semnificative ale valorilor serice ale ADN VHB (23%) în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo (0%). Cu toate acestea, procentul de subiecți la care s-a obținut seroconversia AgHBe în săptămâna 48 a fost similar (11%) între brațul placebo și brațul de tratament cu adefovir dipivoxil 10 mg.

În general, profilul de siguranță al adefovir dipivoxil la copii și adolescenți a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut la pacienții adulți. Cu toate acestea, s-a remarcat o tendință de creștere a frecvenței reacțiilor de scădere a apetitului alimentar și/sau a aportului alimentar în brațul de tratament cu adefovir, în comparație cu cel la care s-a administrat placebo. În săptămânile 48 și 96, modificările medii ale scorurilor Z ale greutății și IMC față de valoarea inițială au avut o tendință de scădere la pacienții cărora li s-a administrat adefovir dipivoxil. În săptămâna 48, tuturor subiecților cărora li s-a administrat placebo și care nu au prezentat seroconversia AgHBe sau AgHBs, precum și tuturor subiecților cărora li s-a administrat adefovir dipivoxil li s-a oferit ocazia de a primi adefovir dipivoxil în regim deschis, din săptămâna 49 a studiului până în săptămâna 240. S-a raportat o frecvență crescută (30%) a acutizărilor la nivel hepatic după întreruperea administrării de adefovir dipivoxil în timpul fazei în regim deschis, cu durată de 3 ani, a studiului. Mai mult, pentru puținii pacienți la care s-a continuat administrarea medicamentului până în săptămâna 240 ($n = 12$), scorul Z al IMC a fost mai mic decât cel normal pentru vârsta și sexul acestora. La foarte puțini pacienți au apărut mutații asociate cu administrarea de adefovir într-o perioadă de până la 5 ani; dar trebuie avut în vedere că numărul de pacienți care au continuat administrarea medicamentelor după săptămâna 96 a fost limitat. Întrucât datele clinice disponibile sunt limitate, ele nu permit elaborarea de concluzii definitive cu privire la raportul beneficiu/risc în cazul tratamentului cu adefovir dipivoxil la copii și adolescenți cu hepatită B cronică (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Adefovirul dipivoxil este un ester de dipivaloiloximetil, un precursor al substanței active adefovir, un analog nucleotidic aciclic care este transportat activ în celule, unde este convertit de către enzimele gazdă în adefovir difosfat.

Absorbție

Biodisponibilitatea adefovirului după administrarea orală a dozei de 10 mg adefovir dipivoxil este de 59%. După administrarea orală a unei doze unice de 10 mg adefovir dipivoxil la pacienții cu hepatită B cronică, valoarea mediană (intervalul) a concentrației serice maxime (C_{max}) a fost obținută după 1,75 ore (0,58-4,0 ore). Valorile mediane ale C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ au fost de 16,70 (9,66-30,56) ng/ml și, respectiv 204,40 (109,75-356,05) ng•oră/ml. Expunerea sistemică la adefovir nu a fost afectată de administrarea a 10 mg adefovir dipivoxil împreună cu alimente bogate în lipide. Valoarea t_{max} a fost prelungită cu două ore.

Distribuție

Studiile preclinice arată că după administrarea orală de adefovir dipivoxil, adefovirul este distribuit în majoritatea țesuturilor, cele mai ridicate concentrații fiind atinse la nivelul rinichilor, ficatului și intestinului. Legarea *in vitro* a adefovirului de proteinele plasmatică sau serice umane este $\leq 4\%$, pentru concentrațiile de adefovir cuprinse între 0,1 și 25 $\mu\text{g/ml}$. Volumul de distribuție la starea de echilibru, în cazul administrării intravenoase de 1,0 sau 3,0 mg/kg și zi este 392 ± 75 și, respectiv 352 ± 9 ml/kg.

Metabolizare

După administrarea orală, adefovirul dipivoxil este convertit rapid în adefovir. La concentrații substanțial mai mari (> 4000 de ori) decât cele observate *in vivo*, adefovirul nu a inhibat niciuna dintre următoarele izoforme ale citocromului P450 (CYP450) uman: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Pe baza rezultatelor acestor experimente *in vitro* și având în vedere calea de eliminare a adefovirului, posibilitatea interacțiunilor dintre adefovir și alte medicamente, interacțiuni mediate de citocromul P450, este scăzută.

Eliminare

Adefovirul este excretat pe cale renală printr-o asociere de filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. Valoarea mediană (min-max) a clearance-ului renal pentru adefovir, la subiecții cu funcție renală normală ($Cl_{cr} > 80$ ml/min), este de 211 ml/min (172-316 ml/min), aproximativ de două ori mai mare decât cea a clearance-ului calculat al creatininei (metoda Cockcroft-Gault). După administrări repetate de 10 mg adefovir dipivoxil, 45% din doză se regăsește în urină, sub formă de adefovir,

Într-un interval de 24 de ore. Concentrațiile plasmatice de adefovir au scăzut în mod biexponențial, cu o mediană a timpului de înjumătățire prin eliminare de 7,22 ore (4,72-10,70 ore).

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica adefovirului este proporțională cu doza, când acesta este administrat sub formă de adefovir dipivoxil și dozele variază între 10 și 60 mg. Administrarea repetată de 10 mg adefovir dipivoxil zilnic nu a influențat farmacocinetica adefovirului.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Sex, vârstă și origine etnică

Farmacocinetica adefovirului a fost similară la pacienții de sex masculin și feminin. Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică la vârstnici. Studiile farmacocinetice s-au efectuat, în principal, la pacienți de origine caucaziană. Datele disponibile nu par să indice nicio diferență de farmacocinetică în funcție de grupul etnic.

Insuficiența renală

Mediile parametrilor farmacocinetici ($\pm$ DS) ai adefovirului după administrarea unei doze unice de 10 mg adefovir dipivoxil, la pacienți cu grade variabile de insuficiență renală, sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Grupare după funcția renală	Funcție renală neafectată	Insuficiență renală ușoară	Insuficiență renală moderată	Insuficiență renală severă
Clearance-ul creatininei la momentul inițial (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
$ASC_{0-\infty}$ (ng•oră/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 _{renal} (ml/min)	231 $\pm$ 48,9	148 $\pm$ 39,3	83,9 $\pm$ 27,5	37,0 $\pm$ 18,4

Prin hemodializă cu o durată de patru ore s-a eliminat aproximativ 35% din doza de adefovir. Nu s-a evaluat efectul dializei peritoneale asupra eliminării adefovirului.

Se recomandă modificarea intervalului dintre dozele de 10 mg adefovir dipivoxil la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei între 30 și 49 ml/min. Adefovir dipivoxil nu este recomandat la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei < 30 ml/min sau la pacienții care fac dializă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiența hepatică

Proprietățile farmacocinetice au fost similare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, comparativ cu voluntarii sănătoși (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica adefovirului dipivoxil a fost investigată într-un studiu privind evaluarea eficacității și siguranței în care s-a administrat o doză zilnică de 0,25 mg/kg până la 10 mg adefovir dipivoxil la copii și adolescenți (cu vârsta de la 2 până la < 18 ani). Analiza farmacocinetică a arătat că expunerea la adefovir a fost comparabilă între cele 3 grupe de vârstă: de la 2 până la 6 ani (0,3 mg/kg), de la 7 până la 11 ani (0,25 mg/kg) și de la 12 până la 17 ani (10 mg). Pentru fiecare grupă de vârstă s-a atins o valoare a expunerii la adefovir aflată în intervalul țintă (pentru rezultatele referitoare la eficacitate vezi pct. 5.1). Definirea acestui interval țintă a avut la bază concentrațiile plasmatice ale adefovirului la pacienții adulți cu hepatită B cronică și cu profiluri de siguranță și eficacitate cunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectul toxic primar care dictează limitarea dozei, asociat administrării de adefovir dipivoxil la animale (șoareci, șobolani și maimuțe), a fost reprezentat de nefropatie tubulară renală, caracterizată

prin modificări histologice și/sau creșteri ale valorilor concentrațiilor serice ale ureei și creatininei. Nefrotoxicitatea a fost observată la animale la o expunere sistemică de cel puțin 3-10 ori mai mare decât cea obținută la om, în cazul administrării dozei terapeutice recomandate de 10 mg/zi.

Nu s-au constatat efecte asupra fertilității masculine sau feminine sau asupra performanței reproductive la șobolani, și nici embriotoxicitate sau teratogenitate la șobolani sau iepuri, la care s-a administrat oral adefovir dipivoxil.

Când adefovirul a fost administrat intravenos la femele gestante de șobolan, în doze asociate cu o toxicitate maternă notabilă (expunere sistemică de 38 de ori mai mare față de cea obținută la om la doza terapeutică), s-au constatat embriotoxicitate și o incidență crescută a malformațiilor fetale (anasarca, enoftalmie, hernie ombilicală și răsucirea cozii). Nu s-au observat efecte adverse asupra dezvoltării la expuneri sistemice de aproximativ 12 ori mai mari față de cele obținute la om în cazul administrării dozei terapeutice.

Adefovirul dipivoxil a determinat mutații în cadrul testului *in vitro* pe celule de limfom de șoarece, în prezența sau absența unei surse de activare metabolică, dar nu a fost clastogen în cadrul testului micronucleilor, efectuat *in vivo* la șoarece.

Adefovirul nu a determinat mutații în cadrul testelor de mutagenitate microbiană (testul Ames) pentru *Salmonella typhimurium* și *Escherichia coli*, în prezența sau absența unei surse de activare metabolică. Adefovirul a indus aberații cromozomiale în cadrul testului *in vitro* efectuat pe limfocite umane recoltate din sângele periferic, în absența unei surse de activare metabolică.

În studiile de carcinogenitate pentru adefovir dipivoxil, efectuate pe termen lung, la șobolani și șoareci, nu s-a constatat o incidență crescută a tumorilor asociată tratamentului (expuneri sistemice de aproximativ 10 și, respectiv 4 ori mai mari decât cele obținute la om la doza terapeutică de 10 mg/zi).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon pregelatinizat
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Talc
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Hepsera este furnizată în flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 30 de comprimate, gel desicant din siliciu și material de compactare din fibre.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii cu 1 flacon cu 30 comprimate și cutii conținând 90 (3 flacoane a 30) comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 6 martie 2003
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 6 martie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
DAPP se angajează să asigure evaluarea continuă a rezistenței încrucișate dintre adefovir și analogii nucleozidici/nucleotidici cunoscuți și noi și să furnizeze informații actualizate pe baza acestor evaluări, pe măsură ce datele noi devin disponibile. Rolul adefovirului și al asocierii terapeutice lamivudină-adefovir în tratamentul infecției cu VHB trebuie evaluat periodic, în conformitate cu datele nou apărute.	Pe măsură ce datele devin disponibile

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA CUTIEI DE CARTON ȘI A FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hepsera 10 mg comprimate
adefovir dipivoxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține adefovir dipivoxil 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate
90 (3 flacoane a 30) comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/251/001 30 comprimate
EU/1/03/251/002 90 (3 flacoane a 30) comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Hepsera
[numai pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Hepsera 10 mg comprimate adefovir dipivoxil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Hepsera și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Hepsera
3. Cum să luați Hepsera
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hepsera
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Hepsera și pentru ce se utilizează

Ce este Hepsera

Hepsera conține substanța activă adefovir dipivoxil și aparține unui grup de medicamente denumite medicamente antivirale.

Pentru ce se utilizează

Hepsera se utilizează pentru tratamentul hepatitei B cronice, o infecție cu virusul hepatitic B (VHB) la adulți.

Infecția cu virusul hepatitic B determină afectarea ficatului. Hepsera reduce cantitatea de virus din organism și s-a demonstrat că reduce gradul de afectare a ficatului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Hepsera

Nu luați Hepsera

- **Dacă sunteți alergic** la adefovir, adefovir dipivoxil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă există posibilitatea să fiți alergic la adefovir, adefovir dipivoxil sau la oricare dintre celelalte componente ale Hepsera.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Hepsera, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut anterior boli de rinichi** sau dacă analizele au indicat probleme la nivelul rinichilor. Hepsera poate afecta modul în care funcționează rinichii dumneavoastră. Riscul să se întâmple acest lucru este crescut în cazul tratamentului pe termen lung cu Hepsera. Medicul dumneavoastră trebuie să solicite efectuarea unor analize înainte și în timpul tratamentului, pentru a verifica dacă rinichii și ficatul dumneavoastră funcționează normal. În funcție de rezultate, medicul dumneavoastră poate modifica cât de des trebuie să luați Hepsera.

- Dacă aveți vârsta peste 65 ani, medicul dumneavoastră poate să vă urmărească mai îndeaproape starea sănătății.
- **Nu încetați tratamentul cu Hepsera** fără recomandarea medicului dumneavoastră.
- **După ce încetați să luați Hepsera, spuneți imediat medicului dumneavoastră** despre orice simptome noi, neobișnuite sau care s-au agravat, pe care le observați după încetarea tratamentului. Unii pacienți au prezentat simptome sau rezultate ale testelor de sânge care au indicat agravarea hepatitei după întreruperea tratamentului cu Hepsera. Cel mai bine este ca medicul să vă urmărească starea de sănătate după întreruperea tratamentului cu Hepsera. Poate fi necesar să faceți analize ale sângelui timp de câteva luni după tratament.
- **Odată ce ați început să luați Hepsera:**
- **acordați atenție posibilelor semne de acidoză lactică** – vezi punctul 4, Reacții adverse posibile.
- **medicul dumneavoastră trebuie să vă recomande efectuarea de analize ale sângelui la fiecare trei luni**, pentru a verifica dacă medicamentul menține sub control infecția cronică cu virusul hepatitic B.
- **Aveți grijă să nu infectați alte persoane.** Hepsera nu reduce riscul de transmitere a VHB la alte persoane prin contact sexual sau prin contaminarea sângelui. Trebuie să continuați să luați măsuri de precauție pentru a evita acest lucru. Este disponibil un vaccin pentru protejarea persoanelor care prezintă riscul de a se infecta cu VHB.
- Dacă sunteți HIV seropozitiv, acest medicament nu poate controla infecția cu HIV.

Copii și adolescenți

- **Nu utilizați Hepsera la copii** sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Hepsera împreună cu alte medicamente

- Nu luați Hepsera dacă luați alte medicamente care conțin tenofovir.
- **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente și produse din plante medicinale eliberate fără prescripție medicală.
- **Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați sau ați luat recent oricare dintre următoarele medicamente care vă pot afecta rinichii sau care pot interacționa cu Hepsera:
 - vancomicină și aminoglicozide, utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
 - amfotericină B, pentru tratamentul infecțiilor fungice
 - foscarnet, cidofovir sau fumarat de tenofovir disoproxil, pentru tratamentul infecțiilor virale
 - pentamidină, pentru alte tipuri de infecții.

Hepsera împreună cu alimente, băuturi și alcool

Hepsera se poate lua cu sau fără alimente (vezi pct. 3).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă** sau intenționați să rămâneți gravidă. Nu se cunoaște dacă Hepsera poate fi utilizat în siguranță în timpul sarcinii la om.
- **Folosiți o metodă de contracepție eficace** pentru a evita să rămâneți gravidă, în cazul în care sunteți femeie aflată la vârsta fertilă și luați Hepsera.
- **Nu alăptați în timp ce luați Hepsera.** Nu se cunoaște dacă substanța activă din acest medicament trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Hepsera nu ar trebui să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi unelte sau utilaje.

Hepsera conține lactoză

Dacă aveți intoleranță la lactoză sau dacă vi s-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați Hepsera.

Hepsera conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Hepsera

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Acest lucru este important pentru a asigura eficacitatea deplină a medicamentului și pentru a reduce riscul de apariție a rezistenței la tratament. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza recomandată este de un comprimat de 10 mg pe zi, administrat pe cale orală, cu sau fără alimente.
- Pacienților cu **probleme de rinichi** li se poate recomanda o **doză diferită**.

Dacă luați mai mult Hepsera decât trebuie

Dacă luați din greșală prea multe comprimate de Hepsera, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați Hepsera

Este important să nu uitați o doză.

- **Dacă uitați să luați o doză** de Hepsera, luați-o cât mai curând posibil și apoi luați următoarea doză la ora obișnuită.
- **Dacă este aproape timpul să luați doza următoare**, săriți doza pe care ați uitat-o. Așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat (două doze odată).
- **Dacă vă este rău (prezență vărsături) la mai puțin de 1 oră după ce ați luat Hepsera**, luați un alt comprimat. Nu este necesar să luați un alt comprimat în cazul în care vi se face rău la mai mult de 1 oră după ce ați luat Hepsera.

Dacă încetați să luați Hepsera

- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați simptome noi**, neobișnuite sau care s-au agravat după întreruperea tratamentului. Vezi punctul 2 pentru mai multe detalii.
- **Nu încetați tratamentul cu Hepsera** fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- **Acidoza lactică este o reacție adversă gravă, dar foarte rară asociată administrării Hepsera.** Poate provoca formarea unei cantități prea mari de acid lactic în sânge și mărirea ficatului. Acidoza lactică apare mai frecvent la femei, mai ales dacă acestea sunt supraponderale. De asemenea, persoanele cu boli de ficat pot prezenta un risc.

Unele dintre semnele de acidoză lactică sunt:

- Senzație de rău (greață) și stare de rău (vărsături)
- Dureri de stomac

→ **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** în cazul în care prezentați oricare dintre aceste simptome. Acestea sunt aceleași cu unele dintre reacțiile adverse frecvente ale Hepsera. Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții, este puțin probabil ca acestea să fie grave, însă este necesar să verificați. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza periodic în timpul tratamentului cu Hepsera.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Deteriorarea celulelor tubulare ale rinichilor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Dureri de cap
- Senzație de rău (greață)
- Diaree
- Probleme digestive, incluzând vânturi sau disconfort după masă
- Dureri de stomac
- Probleme ale rinichilor, după cum arată analizele de sânge

→ Spuneți-i unui medic sau farmacist dacă sunteți îngrijorat în privința oricăror dintre aceste simptome.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Slăbiciune

→ Spuneți-i unui medic sau farmacist dacă sunteți îngrijorat în privința acestui lucru.

Reacții adverse înainte sau după un transplant de ficat

Unii pacienți au prezentat:

- Erupții trecătoare pe piele și mâncărime - frecvent
- Senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături) - frecvent
- Insuficiență renală - frecvent
- Probleme ale rinichilor - foarte frecvent

→ Spuneți-i unui medic sau farmacist dacă sunteți îngrijorat în privința oricăror dintre acestea.

- De asemenea, analizele pot indica scăderi ale concentrației fosfatului (frecvent) sau creșteri ale concentrației creatininei (foarte frecvent) în sânge.

Alte reacții adverse posibile

Frecvența următoarelor reacții adverse nu este cunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Insuficiență renală
- Probleme ale rinichilor, care pot determina fragilitate osoasă (care provoacă dureri ale oaselor și uneori duce la fracturi) și durere la nivelul mușchilor sau slăbiciune.
- Inflamație a pancreasului (pancreatită)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hepsera

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hepsera

- Substanța activă din Hepsera este adefovir dipivoxil. Fiecare comprimat conține adefovir dipivoxil 10 mg.
- Celelalte componente sunt: amidon pregelatinizat, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, talc și stearat de magneziu.

Cum arată Hepsera și conținutul ambalajului

Comprimatele de Hepsera 10 mg sunt rotunde, de culoare albă până la aproape albă. Comprimatele sunt marcate cu „GILEAD” și „10” pe una dintre fețe și cu forma stilizată a unui ficat pe cealaltă față. Comprimatele de Hepsera 10 mg sunt furnizate în flacoane de câte 30 comprimate cu desicant silicagel. Desicantul silicagel este păstrat fie într-un plic separat, fie într-un recipient mic și nu trebuie înghițit.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii cu 1 flacon cu 30 comprimate și cutii conținând 90 (3 flacoane a 30) comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.