

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hepsera 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg dipiwoksyli adefowiru, co odpowiada 5,45 mg adefowiru.

Substancja(e) pomocnicza(e):

Każda tabletki zawiera 113 mg laktozy jednowodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Okrągłe, dwustronnie spłaszczone tabletki o ostro zakończonych brzegach, białe lub prawie białe, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GILEAD” i „10”, zaś na drugiej stronie - stylizowanym kształtem wątroby.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hepsera wskazana 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
- niewyrównaną czynnością wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dorośli: Zalecana dawka preparatu Hepsera to 10 mg (jedna tabletki) przyjmowana jeden raz na dobę z posiłkiem lub bez posiłku.

Nie wolno podawać wyższych dawek.

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

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 leczenie należy prowadzić przynajmniej do czasu uzyskania serokonwersji HBeAg (zanik HBeAg i DNA HBV oraz występowanie wykrywalnych

mian HBeAb w 2 kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie co najmniej 3 miesięcy) lub do czasu serokonwersji HBsAg, albo stwierdzenia zaniku skuteczności leczenia (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (zakażonych mutantami typu *pre-core*) leczenie należy prowadzić przynajmniej do czasu serokonwersji HBsAg albo do chwili, gdy dowody wskazują utratę skuteczności leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Dzieci i młodzież: Preparat Hepsera nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

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).

Niewydolność nerek: Adefowir jest wydalany przez nerki, dlatego też u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min należy dostosować przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami, zgodnie z poniższymi wytycznymi. 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. Bezpieczeństwo i skuteczność dostosowania przerw pomiędzy poszczególnymi dawkami, zawartego w tych wytycznych, nie były oceniane klinicznie. Dlatego też u tych pacjentów odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek należy ściśle kontrolować (patrz punkt 4.4).

	Klirens kreatyniny (ml/min)*		Pacjenci poddawani hemodializie
	20-49	10-19	
Zalecana przerwa pomiędzy dawkami	Co 48 godzin	Co 72 godziny	Co 7 dni po ukończeniu zabiegu hemodializy**

* Obliczono przyjmując idealną masę ciała

** Po 12-godzinnej dializie skumulowanej lub trzech zabiegach dializy, z których każdy trwał cztery godziny

Brak jest zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 10 ml/min nie poddawanych hemodializie.

Niewydolność wątroby: U pacjentów z niewydolnością wątroby nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na adefowir lub dipiwoksyl adefowiru lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność nerek: Adefowir jest wydalany przez nerki, zarówno w procesie przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Leczenie dipiwoksylem adefowiru może prowadzić do niewydolności nerek. O ile ogólne ryzyko pogorszenia czynności nerek u pacjentów z prawidłową czynnością nerek jest niewielkie, nabiera ono szczególnej wagi w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub nimi zagrożonych oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze mogące niekorzystnie wpływać na czynność 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 przerwania leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Pacjenci z prawidłową czynnością nerek:

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek należy co 3 miesiące kontrolować zmiany stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz obliczać klirens kreatyniny.

Pacjenci z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min:

U pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min zaleca się dostosowanie przerwy pomiędzy poszczególnymi dawkami 10 mg dipiwoksylu adefowiru (patrz punkt 4.2). U tych pacjentów należy ściśle obserwować czynność nerek z częstotliwością dostosowaną do stanu zdrowia poszczególnych pacjentów.

Pacjenci z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min; nie przeprowadzono badań z udziałem tych pacjentów (patrz punkt 4.2). Należy ich ściśle obserwować w celu wykrycia możliwych działań niepożądanych i oceny zachowania skuteczności leczenia.

Pacjenci z ESRD poddawani innym rodzajom dializy, takim jak dializa otrzewnowa w warunkach ambulatoryjnych; nie przeprowadzono badań z udziałem tych pacjentów.

Pacjenci przyjmujący produkty lecznicze mogące niekorzystnie wpływać na czynność nerek:

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze mogące niekorzystnie wpływać na czynność nerek (w tym cyklosporynę i takrolimus). U tych pacjentów należy ściśle obserwować czynność nerek z częstotliwością dostosowaną do stanu zdrowia poszczególnych pacjentów.

Równoczesne podawanie 10 mg dipiwoksylu adefowiru i produktów leczniczych wydalanych w procesie czynnego wydzielania kanalikowego może prowadzić, ze względu na konkurowanie o tę samą drogę eliminacji, do wzrostu w surowicy stężenia adefowiru lub równocześnie podawanego produktu leczniczego (patrz punkt 4.5).

Oprócz badań z ibuprofenem, lamiwudyną, paracetamolem oraz trimetoprymem z sulfametoksazolem, nie przeprowadzono oceny jednoczesnego podawania 10 mg dipiwoksylu adefowiru z produktami leczniczymi wydalanych przez nerki lub innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wpływają niekorzystnie na czynność nerek (np. podawane dożylnie aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, pentamidyna, wankomycyna 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 lub fumaran dizoproksylu tenofowiru). U zdrowych ochotników pojedyncza dawka dipiwoksylu adefowiru podana z fumaranem dizoproksylu tenofowiru nie powoduje między lekami znaczących interakcji dotyczących farmakokinetyki. Jednakże bezpieczeństwo kliniczne równoczesnego podawania dipiwoksylu adefowiru i fumaranu dizoproksylu tenofowiru, w tym możliwy wpływ na czynność nerek, jest nieznanne. Równoczesne podawanie tych produktów leczniczych można zalecać jedynie, jeżeli pacjent jest ściśle obserwowany.

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 AIAT w surowicy. U niektórych pacjentów po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego, wraz ze spadkiem miana DNA HBV w surowicy, aktywność AIAT może się zwiększać. U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, wraz z takim wzrostem aktywności AIAT 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 przerwania 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 dipiwoksylu adefowiru. 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 dipiwoksylu adefowiru 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 dipiwoksylu adefowiru.

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 nieznannej 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 jest danych na temat skuteczności dipiwoksylu adefowiru 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 dipiwoksylu adefowiru u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B równocześnie zakażonych HIV. Do chwili obecnej nie ma dowodów na to, że dobowy dawka 10 mg dipiwoksylu adefowiru 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 dipiwoksylem adefowiru powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których miano RNA HIV znajduje się pod kontrolą. Nie wykazano, aby leczenie 10 mg dipiwoksylu adefowiru oddziaływało skutecznie przeciw replikacji wirusa HIV, dlatego też nie powinno się go stosować w celu opanowania zakażenia HIV.

Osoby w podeszłym wieku: Doświadczenia kliniczne z udziałem pacjentów > 65 roku życia są bardzo ograniczone. Przepisując dipiwoksyl adefowiru 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.

Ogólnie: Należy pouczyć pacjentów, iż nie zostało dowiedzione, aby leczenie dipiwoksylem adefowiru zmniejszało ryzyko przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu B na inne osoby, dlatego też należy nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności.

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.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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.

Równoczesne podanie 10 mg dipiwoksylu adefowiru oraz 100 mg lamiwudyny nie zmieniło profilu farmakokinetycznego żadnego z tych produktów leczniczych.

Adefowir nie zmienia farmakokinetyki trimetoprymu z sulfametoksazolem, paracetamolu, ibuprofenu ani fumaranu dizoproksylu tenofowiru - czterech produktów leczniczych, które także wydalone są w procesie wydzielania kanalikowego lub mogą go zaburzać.

Farmakokinetyka adefowiru pozostawała niezmienną, gdy 10 mg dipiwoksylu adefowiru podano równocześnie z trimetoprymem i sulfametoksazolem, paracetamolem lub fumaranem dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podanie 10 mg dipiwoksylu adefowiru i 800 mg ibuprofenu 3 razy na dobę powodowało wzrost AUC oraz C_{max} adefowiru o odpowiednio 23% i 33%. Uważa się, że przyczyną tego wzrostu była raczej wyższa biodostępność niż obniżenie klirensu nerkowego i nie uznaje się ich za klinicznie znaczące.

Adefowir jest wydalany przez nerki, w wyniku połączenia procesów przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania kanalikowego. Oprócz badań z ibuprofenem, lamiwudyną, paracetamolem, trimetoprymem z sulfametoksazolem oraz fumaranem dizoproksylu tenofowiru nie przeprowadzono oceny wpływu równoczesnego podawania 10 mg dipiwoksylu adefowiru z produktami leczniczymi wydalonymi przez nerki lub innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że mogą niekorzystnie wpływać na czynność nerek. Równoczesne podanie 10 mg dipiwoksylu adefowiru z innymi produktami leczniczymi wydalonymi w wyniku wydzielania kanalikowego lub zmieniającymi czynność kanalików może podwyższać w surowicy stężenie adefowiru lub jednocześnie podawanego produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Podczas podawania dipiwoksylu adefowiru w dawkach 6- do 12-krotnie wyższych niż dawka 10 mg zalecana w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B, nie występowały interakcje z zydowydyną, nelfinawirem, newirapyną, indynawirem, efawirenzem, delawirdyną ani lamiwudyną. Równoczesne podanie 60 mg dipiwoksylu adefowiru z sakwinawirem w postaci kapsułek miękkich powodowało wzrost AUC (20%) adefowiru, zaś równoczesne podanie z didanozyną w postaci buforowanych tabletek powodowało wzrost AUC (29%) didanozyny. Nie uważa się, aby którykolwiek z tych wzrostów ekspozycji ogólnoustrojowej miał znaczenie kliniczne.

Brak jest danych dotyczących równoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi (w tym z interferonem).

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża: Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania dipiwoksyłu adefowiru u kobiet w ciąży.

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

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

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

Biorąc pod uwagę, iż potencjalne zagrożenia dla rozwoju płodów u ludzi nie są znane, zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym leczone adefowirem stosowały skuteczną antykoncepcję.

Laktacja: Nie wiadomo, czy adefowir przenika do ludzkiego mleka. Należy pouczyć matki, aby nie karmiły piersią w okresie stosowania tabletek dipiwoksyłu adefowiru.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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

Doświadczenia z udziałem pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby: Ocena działań niepożądanych opiera się na dwóch badaniach kontrolowanych 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 dipiwoksyłu adefowiru (n=294) lub placebo (n=228).

Ujawnione w ciągu pierwszych 48 tygodni działania niepożądane, uważane za przynajmniej mogące mieć związek z leczeniem, zostały wymienione poniżej zgodnie z systemem klasyfikacji układów narządowych oraz częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono jako bardzo częste (> 1/10) lub częste (> 1/100, < 1/10).

Zaburzenia układu nerwowego:

Częste (> 1/100, < 1/10): ból głowy.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Częste (> 1/100, < 1/10): ból brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja, wzdęcia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo częste (> 1/10): astenia.

Podczas przedłużonego stosowania u 125 pacjentów o ujemnym wyniku oznaczenia HBeAg (do 240 tygodni), profil działań niepożądanych nie uległ zmianie. Nie wystąpiły klinicznie znaczące zmiany w czynności nerek. Jednakże podczas przedłużonego stosowania obserwowano lekkie do

umiarkowanego podwyższenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię oraz zmniejszenie stężenia karnityny u odpowiednio 3%, 4% i 6% pacjentów.

Doświadczenia u pacjentów przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu z HBV opornym na lamiwudynę: Pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz HBV opornym na lamiwudynę, będących przed przeszczepieniem (n=226) lub po przeszczepieniu wątroby (n=241) w ramach badania przeprowadzonego metodą otwartej próby leczono 10 mg dipiwoksylu adefowiru podawanego jeden raz na dobę przez okres do 203 tygodni, gdzie uśredniony okres leczenia wyniósł 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. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono jako bardzo częste (> 1/10) lub częste (> 1/100, < 1/10).

Zaburzenia układu nerwowego:

Częste (> 1/100, < 1/10): ból głowy.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Częste (> 1/100, < 1/10): ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Częste (> 1/100, < 1/10): wysypka, świąd.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Bardzo częste (> 1/10): podwyższenie poziomu kreatyniny.

Częste (> 1/100, < 1/10): niewydolność nerek, nieprawidłowa czynność nerek, hipofosfatemia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Częste (> 1/100, < 1/10): astenia.

Bardzo często obserwowano zmiany poziomu kreatyniny w surowicy. Zmiany te obserwowano u pacjentów obarczonych wieloma czynnikami ryzyka zmian w czynności nerek, włączając w to równoczesne stosowanie cyklosporyny i takrolimusu, i były one przeważnie lekkie lub umiarkowane, jednakże odnotowano kilka przypadków niewydolności nerek. U czterech procent pacjentów (19/467) zaprzestano leczenia z zastosowaniem dipiwoksylu adefowiru ze względu na działania niepożądane dotyczące nerek.

4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania 500 mg dipiwoksylu adefowiru 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 nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF08.

Dipiwoksyl adefowiru jest stosowanym doustnie prekursorem leku adefowiru, acyklicznego nukleotydu-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 konkrowanie z naturalnym substratem (trifosforanem deoksyadenozy) o bezpośrednie wiązanie, a po wbudowaniu się do DNA wirusa powoduje zakończenie łańcucha DNA. 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.

Doświadczenia kliniczne: Korzyści, jakie daje dipiwoksyl adefowiru 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;
- udokumentowanym klinicznie 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 dipiwoksylu adefowiru dodawano do schematu leczenia pacjentom leczonym lamiwudyną w tych przypadkach, gdy terapia lamiwudyną zawodziła. Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu leczenia pacjentów z HBV opornym na lamiwudynę. Dlatego też nie wiadomo, czy dipiwoksyl adefowiru należy dołączać do leczenia lamiwudyną, czy też pacjentów należy leczyć jedynie dipiwoksylem adefowiru.

W tych badaniach klinicznych u pacjentów występowała aktywna replikacja wirusa (DNA HBV $\geq 100\ 000$ kopii/ml) oraz podwyższenie aktywności AIAT ($\geq 1,2$ 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 dipiwoksylu adefowiru 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 AIAT (≥ 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 dipiwoksylu adefowiru 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 dipiwoksylu adefowiru występuje większy stopień regresji i mniejszy postęp zwłóknienia niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W tych dwóch badaniach wspomnianych powyżej leczenie 10 mg dipiwoksyli adefowiru było związane ze znaczącym spadkiem miana DNA HBV w surowicy, w porównaniu z placebo, (odpowiednio 3,52 i 3,91 log₁₀ kopii/ml, w porównaniu z 0,55 i 1,35 log₁₀ 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 dipiwoksyli adefowiru 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 dipiwoksyl adefowiru (przez 0-48 tygodni) zostali oni powtórnie losowo przydzieleni metodą ślepej próby do grup, które miały przez okres kolejnych 48 tygodni kontynuować leczenie dipiwoksyłem adefowiru lub przyjmować placebo. W 96. tygodniu u pacjentów kontynuujących leczenie 10 mg dipiwoksyli adefowiru 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 dipiwoksyłem adefowiru, miano DNA HBV oraz aktywność AlAT w surowicy powróciły do wartości zbliżonych do początkowych.

Leczenie dipiwoksyłem adefowiru 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 dipiwoksyl adefowiru w okresie od 49. do 96. tygodnia, zaproponowano udział w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z zastosowaniem dipiwoksyli adefowiru od 97. do 240. tygodnia. U około dwóch trzecich pacjentów podczas stosowania dipiwoksyli adefowiru przez okres do 240 tygodni, miano DNA HBV w surowicy pozostały niewykrywalne i utrzymywała się prawidłowa aktywność AlAT. Pomiedzy początkiem leczenia dipiwoksyłem adefowiru 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 dipiwoksyli adefowiru powodowało w 48. tygodniu uśrednione obniżenie miana DNA HBV w surowicy o odpowiednio 4,1 i 4,2 log₁₀ 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 dipiwoksyli adefowiru 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 miana 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 miana 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 dipiwoksyłem adefowiru 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 log₁₀ kopii/ml i 3,59 log₁₀ 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 dipiwoksyłu adefowiru 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 ciągle 10 mg dipiwoksyłu adefowiru powodowało postępujące obniżanie się miana DNA HBV w surowicy oraz aktywności AlAT w czasie leczenia trwającego do 144 tygodni.

Oporność kliniczna u pacjentów otrzymujących dipiwoksyl adefowiru 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 dipiwoksyłem adefowiru. 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 dipiwoksyłem adefowiru 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 dipiwoksyl adefowiru. Łączne prawdopodobieństwa rozwinięcia się tych mających związek z adefowirem mutacji opornościowych u wszystkich pacjentów leczonych dipiwoksyłem adefowiru 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 dipiwoksyl adefowiru 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 dipiwoksyl adefowiru 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% i 17% po uśrednionej długości ekspozycji, wynoszącej odpowiednio 135 i 189 tygodni.

Oporność kliniczna w badaniach z udziałem pacjentów opornych na lamiwudynę, którym dipiwoksyl adefowiru 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 ekspozycji do 3 lat, u żadnego z pacjentów przyjmujących dipiwoksyl adefowiru i lamiwudynę nie rozwinęła się oporność na dipiwoksyl adefowiru. Jednakże u 4 pacjentów, u których przerwano leczenie lamiwudyną, podczas monoterapii z zastosowaniem dipiwoksylu adefowiru 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, zarówno z badań *in vitro* jak i z udziałem pacjentów, sugerują, że mająca związek z adefowirem mutacja opornościowa rtA181V może warunkować zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Dipiwoksyl adefowiru jest estrem dipiwaloiloksymetylowym - prekursorem substancji czynnej - adefowiru. Biodostępność adefowiru po podaniu doustnym 10 mg dipiwoksylu adefowiru wynosi 59%. W następstwie podania doustnego pojedynczej dawki 10 mg dipiwoksylu adefowiru pacjentom z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, uśrednione (rzęd 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 dipiwoksylu adefowiru przyjmowano z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu. Wartość t_{max} zwiększyła się o dwie godziny.

Dystrybucja: Badania przedkliniczne wykazują, że po podaniu doustnym dipiwoksylu adefowiru, adefowir przenika do większości tkanek, najwyższe stężenia uzyskując w nerce, wątrobie i tkankach jelit. 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.

Biotransformacja: Po podaniu doustnym dipiwoksyl adefowiru 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 ($Cl_{cr} > 80$ 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 dipiwoksylu adefowiru, 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 - nieliniowość: Przemiany farmakokinetyczne adefowiru są proporcjonalne do dawki po podaniu w postaci dipiwoksylu adefowiru w zakresie dawek od 10 do 60 mg. Wielokrotne podawanie dipiwoksylu adefowiru w dawce 10 mg na dobę nie miało wpływu na farmakokinetykę adefowiru.

Wiek, płeć oraz pochodzenie etniczne: Przemiany farmakokinetyczne adefowiru u pacjentów płci męskiej i żeńskiej były podobne. Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u dzieci lub 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.

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

Grupa wg czynności nerek	Prawidłowa czynność	Lekka niewydolność	Umiarkowana niewydolność	Ciężka niewydolność
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
$AUC_{0-\infty}$ (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.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min lub u pacjentów już mających ESRD i wymagających dializowania, zaleca się dostosowanie przerwy pomiędzy poszczególnymi dawkami 10 mg dipiwoksylu adefowiru (patrz punkt 4.2).

Nie badano przemian farmakokinetycznych adefowiru u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 10 ml/min oraz pacjentów z ESRD poddawanych innym rodzajom dializy (np. dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych) (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby: Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów ze umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby były podobne jak u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Pierwotnym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę, mającym związek z podawaniem dipiwoksylu adefowiru 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 dipiwoksyl adefowiru nie stwierdzono działania embriotoksycznego ani teratogennego.

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 wypuklenia 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.

Dipiwoxyl adefowiru 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 dipiwoxylu adefowiru na szczurach i myszach, nie wykryto ani u myszy ani u szczurów wzmoczonej 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
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym pojemniku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB1 6GT
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/251/001

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

06 marca 2003

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.eu.int/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Gilead Sciences Limited
13 Stillorgan Industrial Park
Blackrock Co. Dublin
Irlandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hepsera 10 mg tabletki
Dipiwoksył adefowiru

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 10 mg dipiwoksylu adefowiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną – dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym pojemniku.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB1 6GT
Wielka Brytania

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/251/001

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Hepsera
[tylko na opakowaniach zewnętrznych]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Hepsera 10 mg tabletki Dipiwoksyl adefowiru

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Hepsera i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem leku Hepsera
3. Jak zażywać lek Hepsera
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Hepsera
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK HEPSERA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

- Lek Hepsera należy do grupy leków zwanych lekami przeciwwirusowymi.
- Lek Hepsera stosowany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u osób dorosłych.
- Wirusowe zapalenie wątroby typu B wywoływane jest przez zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, które prowadzi do uszkodzenia wątroby. Lek Hepsera obniża liczbę wirusów w organizmie, ponadto wykazano, że zmniejsza stopień uszkodzenia wątroby.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM LEKU HEPSERA

Kiedy nie zażywać leku Hepsera

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na adefowir, dipiwoksyl adefowiru lub którykolwiek z pozostałych składników leku Hepsera.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Hepsera

W przypadku przebytej choroby nerek lub, gdy badania krwi lub moczu wykryły nieprawidłowości wskazujące na zaburzenia czynności nerek, należy poinformować o tym lekarza.

Lek Hepsera może wpływać niekorzystnie na czynność nerek.

Aby ocenić prawidłowość czynności nerek i wątroby, lekarz może zalecić przeprowadzenie badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie. W zależności od wyników tych badań lekarz może zalecić inną częstotliwość zażywania leku Hepsera.

Po przerwaniu stosowania leku Hepsera, u niektórych pacjentów objawy lub wyniki badań krwi wskazywały na zaostrzenie zapalenia wątroby. Dlatego też po przerwaniu stosowania leku Hepsera zaleca się lekarzom kontrolowanie stanu zdrowia pacjentów. Przeprowadzanie badań krwi może być konieczne przez wiele miesięcy po zaprzestaniu leczenia.

Lek Hespera ma budowę zbliżoną do grupy leków, które mogą powodować kwasicę mleczanową (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) oraz powiększenie wątroby. Objawy takie, jak nudności, wymioty i ból brzucha mogą wskazywać na rozwój kwasicy mleczanowej. To rzadkie, lecz poważne działanie niepożądane czasami kończy się śmiercią. Kwasica mleczanowa występuje częściej u kobiet, szczególnie ze znaczną nadwagą. Podczas zażywania leku Hespera lekarz będzie regularnie kontrolować stan pacjenta.

Lek ten nie opanowuje zakażenia HIV u pacjentów, u których wykryto HIV.

Hespera nie zmniejsza ryzyka zakażenia innych osób wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) poprzez kontakt seksualny lub zakażenie krwi. Dlatego też ważne jest zachowanie odpowiednich środków ostrożności, aby zapobiec zakażeniu HBV innych osób. Dostępna jest szczepionka chroniąca osoby zagrożone zakażeniem HBV.

Leku Hespera nie należy podawać dzieciom ani młodzieży.

Zażywanie leku Hespera z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Jest to szczególnie ważne w przypadku przyjmowania innych leków, które mogą uszkadzać nerki, takich jak wankomycyna i aminoglikozydy (stosowane w zakażeniach bakteryjnych), amfoterycyna B (stosowana w zakażeniach grzybiczych), foskarnet (stosowany w zakażeniach wirusowych) oraz pentamidyna (stosowana w zakażeniach) lub leków, które mogą niekorzystnie oddziaływać z lekiem Hespera, takimi jak: cydofowir oraz fumaran dizoproksylu tenofowiru (stosowane w zakażeniach wirusowych).

Zażywanie leku Hespera z jedzeniem i pićm

Preparat Hespera można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Bezpieczeństwo stosowania leku Hespera w okresie ciąży u ludzi nie zostało ustalone. Z tego też powodu ważne jest, aby kobiety w wieku rozrodczym leczone lekiem Hespera stosowały skuteczną antykoncepcję, aby uniknąć zajścia w ciążę.

Nie wiadomo czy substancja czynna tego leku przenika do ludzkiego mleka. Matki karmiące piersią nie powinny karmić piersią w okresie stosowania leku Hespera.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Brak jest informacji dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Hespera

Hespera zawiera laktozę jednowodną. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. JAK ZAŻYWAĆ LEK HESPERA

Aby zapewnić pełną skuteczność leku oraz ograniczyć powstawanie oporności na lek, należy go zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka to 10 mg jeden raz na dobę (doustnie), które można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek, lekarz może zalecić inny schemat dawkowania.

Ważne jest aby nie przekraczać zalecanej dawki leku Hepsersa ani jej nie zmieniać, dopóki nie zaleci tego lekarz.

Lek Hepsersa jest szybko wchłaniany do krwi. Jeśli wystąpią wymioty, nie należy zażywać kolejnej tabletki Hepsersa, chyba że wymioty wystąpiły w ciągu 1 godziny po zażyciu leku.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Hepsersa

W przypadku pomyłkowego zażycia zbyt wielu tabletek Hepsersa należy skonsultować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Hepsersa

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki. Jeżeli pominięto dawkę leku Hepsersa, należy zażyć ją tak szybko jak jest to możliwe, a następnie zażyć kolejną dawkę według schematu o zwykłej porze. Jeżeli zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki, nie należy zażywać dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie stosowania leku Hepsersa

Pacjenci, zwłaszcza z poważnymi schorzeniami wątroby, nie powinni zaprzestawać przyjmowania leku bez skonsultowania się z lekarzem.

Należy natychmiast poinformować lekarza o wszelkich nowych lub niezwykłych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Pacjenci stosujący lek Hepsersa bardzo często (dotyczyło to ponad 10 na każdych 100 pacjentów przyjmujących lek Hepsersa) odczuwali osłabienie. Często występowały: ból głowy, nudności, oddawanie gazów, biegunka, dyspepsja (kłopoty z trawieniem objawiające się zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi po posiłkach) oraz ból brzucha (dotyczyło to od 1 do 10 pacjentów na każdych 100 przyjmujących lek Hepsersa). Często u niektórych pacjentów wyniki badań krwi wskazywały na zaburzenia czynności nerek.

Poza wyżej wymienionymi działaniami niepożądanymi u niektórych pacjentów, oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po przebytych przeszczepieniu wątroby, występowały też wymioty, wysypka i świąd (często), działania niepożądane dotyczące nerek (bardzo często), w tym niewydolność nerek (często). Badania laboratoryjne krwi mogą wykazywać zmniejszenie stężenia fosforanów (często) lub zwiększenie stężenia kreatyniny (bardzo często).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK HEPSESA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym pojemniku.

Nie stosować leku Hepsera po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Hepsera

- Substancją czynną leku jest dipiwoksył adefowiru. Każda tabletkę leku Hepsera zawiera 10 mg dipiwoksyłu adefowiru.
- Inne składniki leku 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 oraz żel krzemionkowy jako środek osuszający. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce i nie należy go połykać.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB1 6GT
Wielka Brytania

Wytwórca:
Gilead Sciences Limited
13 Stillorgan Industrial Park
Blackrock
County Dublin
Irlandia

W celu uzyskania informacji o leku należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

België/Belgique/Belgien
Gilead Sciences International Ltd
Tél/Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences International Ltd
Tél/Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Magyarország
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark
Gilead Sciences International Ltd
Tlf: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 96 15 680

España

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

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 42 73 70 70

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Ísland

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Italia

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 96 15 680

Latvija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Lietuva

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Norge

Gilead Sciences International Ltd
Tlf: + 44 (0) 20 7136 8820

Österreich

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Polska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Suomi/Finland

Gilead Sciences International Ltd
Puh/Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Sverige

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.eu.int/>