

1. NÁZOV LIEKU

Hepsera 10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg adefovir-dipivoxilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 107,4 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Biele až sivobiele okrúhle tablety plochého tvaru so skosenými hranami s priemerom 7 mm, majú na jednej strane vtláčené „GILEAD“ a „10“ a na druhej strane štylizovaný tvar pečene.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hepsera je indikovaná dospelým na liečbu chronickej hepatitídy B s:

- kompenzovaným ochorením pečene s dôkazom aktívnej vírusovej replikácie, trvalo zvýšenými hladinami sérovej alanínovej transaminázy (ALT) a histologickým dôkazom aktívneho zápalu pečene a fibrózy. Začatie liečby Hepserou sa má zvážiť iba v prípade, ak nie je k dispozícii alebo ak nie je vhodné použitie alternatívneho antivírusového lieku s vyššou genetickou bariérou voči rezistencii (pozri časť 5.1).
- dekompenzovaným ochorením pečene v kombinácii s druhým liekom bez skríženej rezistencie na Hepseru.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu musí zahájiť lekár so skúsenosťami s liečbou chronickej hepatitídy B.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná perorálna dávka Hepsery je 10 mg (jedna tableta) jedenkrát denne užitá s jedlom alebo bez jedla.

Vyššie dávky sa nesmú podávať.

Nie je známe optimálne trvanie liečby. Nie je známy vzťah medzi odpoveďou na liečbu a dlhodobým dôsledkom takým ako hepatocelulárny karcinóm alebo dekompenzovaná cirhóza.

U pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene sa má adefovir vždy používať v kombinácii s druhým liekom bez skríženej rezistencie na adefovir, aby sa znížilo riziko vzniku rezistencie a dosiahlo rýchle potlačenie vírusu.

U pacientov sa musia každých šesť mesiacov sledovať biochemické, virologické a sérologické markery na hepatitídu B.

Ukončenie liečby sa môže zväziť nasledovným spôsobom:

- U HBeAg pozitívnych pacientov bez cirhózy sa má v liečbe pokračovať aspoň 6-12 mesiacov po potvrdení sérokonverzie HBe (pokles HBeAg a HBV DNA s detekciou protilátok proti HBe) alebo po HBs sérokonverziu alebo do straty účinnosti (pozri časť 4.4). Po ukončení liečby sa majú pravidelne kontrolovať hladiny sérovej ALT a HBV DNA, aby sa zaznamenala akákoľvek neskorá virologická recidíva.
- U HBeAg negatívnych pacientov bez cirhózy sa má v liečbe pokračovať aspoň po sérokonverziu HBs alebo do dokázania straty účinnosti. Pri liečbe dlhšej ako 2 roky sa odporúča pravidelne prehodnotiť, či je pokračovanie v zvolenej liečbe pre pacienta ešte vhodné.

U pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene alebo cirhózou sa prerušenie liečby neodporúča (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

Nie sú dostupné údaje, ktoré dovoľujú odporúčania dávok pre pacientov starších ako 65 rokov (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Adefovir sa eliminuje renálnou exkréciou a u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min alebo u dialyzovaných pacientov sa vyžaduje úprava dávkovacieho intervalu. Odporúčaná frekvencia dávkovania podľa renálnej funkcie sa nesmie prekročiť (pozri časti 4.4 a 5.2). Navrhnutá úprava dávkovacieho intervalu ja založená na extrapolácii obmedzených údajov u pacientov s poslednou fázou renálneho ochorenia (*end stage renal disease*, ESRD) a nemusí byť optimálna.

Pacienti s klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min

Týmto pacientom sa odporúča podávať adefovir-dipivoxil (jednu 10 mg tabletu) každých 48 hodín. K dispozícii sú iba obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti týchto pravidiel úpravy dávkovacieho intervalu. Klinická odpoveď na liečbu a renálna funkcia sa preto musia u týchto pacientov dôkladne sledovať (pozri časť 4.4).

Pacienti s klírensom kreatinínu < 30 ml/min a dialyzovaní pacienti

K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti, ktoré by podporovali použitie adefovir-dipivoxilu u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min a u dialyzovaných pacientov. Preto sa použitie adefovir-dipivoxilu u týchto pacientov neodporúča a má sa zväziť iba v prípade, ak potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziko. V tomto prípade sa na základe obmedzených údajov navrhuje podávať pacientom s klírensom kreatinínu medzi 10 a 29 ml/min adefovir-dipivoxil (jednu 10 mg tabletu) každých 72 hodín; hemodialyzovaným pacientom sa navrhuje podávať adefovir-dipivoxil (jednu 10 mg tabletu) každých 7 dní po 12-hodinovej nepretržitej dialýze (alebo po 3 dialýzach, z ktorých každá trvá 4 hodiny). Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať pre možné nežiaduce účinky a na zabezpečenie pokračujúcej účinnosti (pozri časti 4.4 a 4.8). Pre ostatných hemodialyzovaných pacientov (napr. pacientov podstupujúcich ambulatnú peritoneálnu dialýzu) alebo nehemodialyzovaných pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 10 ml/min nie sú dostupné žiadne odporúčania dávok.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pacienti s klinickou rezistenciou

Pacienti nereagujúci na liečbu lamivudínom a pacienti prechovávajúci HBV s dokázanou rezistenciou na lamivudín (mutácie v rtL180M, rtA181T a/alebo rtM204I/V) sa z dôvodu zníženia rizika vzniku rezistencie voči adefoviru nemajú liečiť monoterapiou adefovir-dipivoxilom. Adefovir sa môže

používať v kombinácii s lamivudínom u pacientov nereagujúcich na liečbu lamivudínom a u pacientov prechovávajúcich HBV s mutáciami v rtL180M a/alebo rtM204I/V. U pacientov prechovávajúcich HBV s mutáciou rtA181T sa však z dôvodu rizika zníženia citlivosti na adefovir majú zväžiť alternatívne liečebné režimy (pozri časť 5.1).

Z dôvodu zníženia rizika vzniku rezistencie sa má u pacientov podstupujúcich monoterapiu adefovir-dipivoxilom zväžiť úprava liečby, ak po liečbe trvajúcej 1 rok alebo dlhšie zotrvá sérová HBV DNA na úrovni nad 1 000 kópií/ml.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Hepsery u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v časti 5.1. Hepsery sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Tablety Hepsery sa majú užívať perorálne, jedenkrát denne, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Pacienti majú byť oboznámení so skutočnosťou, že nebolo dokázané, že terapia adefovir-dipivoxilom znižuje riziko prenosu vírusu hepatitídy B na iných a preto sa musia stále dodržiavať náležité opatrenia.

Renálna funkcia

Adefovir sa vylučuje renálne, kombináciou glomerulárnej filtrácie a aktívnej tubulárnej sekrécie. Liečba adefovir-dipivoxilom môže spôsobiť poškodenie obličiek. Dlhodobá liečba adefovir-dipivoxilom môže zvýšiť riziko poškodenia obličiek. Zatiaľ čo celkové riziko poškodenia obličiek u pacientov s adekvátnou renálnou funkciou je nízke, u pacientov s rizikom renálnej dysfunkcie aj s prítomnou renálnou dysfunkciou a tiež u pacientov, ktorí dostávajú lieky, ktoré môžu negatívne ovplyvniť renálnu funkciu, je toto zvlášť dôležité.

Pred začatím liečby adefovir-dipivoxilom sa odporúča u všetkých pacientov vypočítať klírens kreatinínu a každé štyri týždne počas prvého roka a následne každé tri mesiace sa má sledovať renálna funkcia (klírens kreatinínu a sérové fosfáty). U pacientov s rizikom poškodenia obličiek sa má uvážiť častejšie sledovanie renálnej funkcie.

U pacientov s progresívnym ochorením alebo cirhózou pečene, u ktorých sa rozvinie renálna insuficiencia, sa má zväžiť úprava dávkovacieho intervalu adefoviru alebo prechod na alternatívnu terapiu hepatitídy B. Prerušenie liečby chronickej hepatitídy B sa u týchto pacientov neodporúča.

Pacienti s klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min

Dávkovací interval adefovir-dipivoxilu sa má u týchto pacientov upraviť (pozri časť 4.2). Okrem toho sa musí dôkladne sledovať renálna funkcia s frekvenciou prispôbenou individuálnemu zdravotnému stavu každého pacienta.

Pacienti s klírensom kreatinínu < 30 ml/min a dialyzovaní pacienti

Adefovir-dipivoxil sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min ani u dialyzovaných pacientov. Podávanie adefovir-dipivoxilu u týchto pacientov sa má zväžiť iba v prípade, ak potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziko. Ak sa liečba adefovir-dipivoxilom považuje za nevyhnutnú, má sa upraviť dávkovací interval (pozri časť 4.2). Títo pacienti sa musia dôkladne sledovať pre možné nežiaduce účinky a na zabezpečenie pokračujúcej účinnosti.

Pacienti dostávajúci lieky, ktoré môžu ovplyvniť renálnu funkciu
Adefovir-dipivoxil sa nesmie podávať súbežne s tenofovir-dizoproxilfumarátom (Vireadom).

Opatrnosť sa odporúča u pacientov dostávajúcich ďalšie lieky, ktoré môžu ovplyvniť renálnu funkciu alebo, ktoré sa vylučujú renálne (napr. cyklosporín a takrolimus, intravenózne podané aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, pentamidín, vankomycín alebo lieky, ktoré sa vylučujú rovnakým renálnym transportérom, ľudským organickým aniónovým transportérom 1 (*human Organic Anion Transporter 1*, hOAT1), ako napríklad cidofovir). Súbežné podávanie 10 mg adefovir-dipivoxilu s týmito liekmi môže viesť k zvýšeniu sérových koncentrácií buď adefoviru alebo súbežne podávaného lieku. Renálna funkcia týchto pacientov sa musí dôkladne sledovať s frekvenciou prispôbenou individuálnemu zdravotnému stavu každého pacienta.

Ohľadne renálnej bezpečnosti u pacientov pred a po transplantácii s HBV rezistentnou voči lamivudínu pozri časť 4.8.

Hepatálna funkcia

Spontánne exacerbácie chronickej hepatitídy B sú pomerne časté a sú charakterizované prechodnými zvýšeniami sérovej ALT. Keď klesajú hladiny sérovej HBV DNA môže sa u niektorých pacientov po začatí antivírusovej terapie zvýšiť sérová ALT. U pacientov s kompenzovaným ochorením pečene nie sú tieto zvýšenia sérovej ALT všeobecne spojené so zvýšením koncentrácií sérového bilirubínu alebo hepatálnou dekompenzáciou (pozri časť 4.8).

U pacientov s progresívnym ochorením alebo cirhózou pečene môže byť vyššie riziko hepatálnej dekompenzácie po exacerbácii hepatitídy, ktorá môže byť smrteľná. Prerušenie liečby sa u týchto pacientov, vrátane pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene, neodporúča a týchto pacientov treba počas terapie dôkladne sledovať.

Pre prípad, že sa u týchto pacientov rozvinie renálna insuficiencia, pozri vyššie *Renálna funkcia*.

Ak je potrebné prerušenie liečby, pacienti sa musia dôkladne sledovať niekoľko mesiacov po ukončení liečby, keďže po ukončení liečby 10 mg adefovir-dipivoxilom sa vyskytli exacerbácie hepatitídy. Tieto exacerbácie sa vyskytli za absencie HBeAg sérokonverzie a prejavili sa vzostupom sérovej ALT a zvýšením sérovej HBV DNA. Zvýšenia sérovej ALT, ktoré sa vyskytli u pacientov s kompenzovanou funkciou pečene liečených 10 mg adefovir-dipivoxilom, neboli sprevádzané klinickými a laboratórnymi zmenami spojenými s dekompenzáciou pečene. Po ukončení liečby sa pacienti musia dôkladne sledovať. Väčšina postliečebných exacerbácií hepatitídy sa zistila v rozsahu 12 týždňov po ukončení liečby 10 mg adefovir-dipivoxilu.

Laktátová acidóza a vážna hepatomegália so steatózou

Pri použití nukleozidových analógov bol hlásený výskyt laktátovej acidózy (za absencie hypoxémie), niekedy smrteľnej, zvyčajne spojenej s vážnou hepatomegáliou a steatózou pečene. Keďže adefovir je štruktúrne príbuzný s nukleozidovými analógmi, toto riziko sa nemôže vylúčiť. Liečba nukleozidovými analógmi sa musí ukončiť, keď sa rýchlo zvyšujú hladiny transamináz, keď sa vyskytne progresívna hepatomegália alebo metabolická/laktátová acidóza neznámej etiológie. Neškodné tráviace symptómy ako nevoľnosť, vracanie a bolesť brucha, môžu poukazovať na rozvoj laktátovej acidózy. Vážne prípady, niekedy so smrteľným dôsledkom, boli spojené s pankreatitídou, zlyhaním pečene/steatózou pečene, renálnym zlyhaním a vyššími hladinami sérových laktátov. Pri predpisovaní nukleozidových analógov je potrebné postupovať opatrne u pacientov (najmä obéznych žien) s hepatomegáliou, hepatitídou alebo inými známymi rizikovými faktormi pre ochorenie pečene. Títo pacienti sa musia dôkladne sledovať.

Na rozlíšenie medzi zvýšeniami transamináz kvôli odpovedi na liečbu a zvýšeniami s potenciálnym vzťahom k laktátovej acidóze sa lekár musí uistiť, že zmeny v ALT sú spojené so zlepšením iných laboratórných markerov chronickej hepatitídy B.

Súbežná infekcia hepatitídou C alebo D

U pacientov súbežne infikovaných hepatitídou C alebo hepatitídou D nie sú údaje o účinnosti adefovir-dipivoxilu.

Súbežná infekcia HIV

U pacientov s chronickou hepatitídou B, súbežne infikovaných HIV sú dostupné obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti 10 mg adefovir-dipivoxilu. V súčasnosti sa nepreukázalo, že denné dávkovanie 10 mg adefovir-dipivoxilu má za následok výskyt mutácií vyvolávajúcich rezistenciu HIV reverznej transkriptázy spojených s adefovirom. Jednako existuje potenciálne riziko selekcie HIV kmeňov rezistentných voči adefoviru s možnou skříženou rezistenciou voči iným antivírusovým liekom.

Liečba hepatitídy B adefovir-dipivoxilom sa má u pacientov súbežne infikovaných HIV, pokiaľ možno vyhradiť pre pacientov, ktorých HIV RNA je kontrolovaná. Liečba 10 mg adefovir-dipivoxilom sa neukázala byť účinnou voči HIV replikácii a preto sa nesmie používať na kontrolu HIV infekcie.

Starší pacienti

Klinická skúsenosť u pacientov vo veku > 65 rokov je veľmi obmedzená. Pri predpisovaní adefovir-dipivoxilu starším pacientom je potrebné postupovať opatrne, pamätajúc na vyššiu frekvenciu obmedzenia renálnej alebo kardiálnej funkcie u týchto pacientov a zvýšenie súbežných ochorení alebo súbežného použitia iných liekov u starších pacientov.

Rezistencia

Rezistencia voči adefovir-dipivoxilu (pozri časť 5.1) môže spôsobiť opätovné zvýšenie virémie, čo môže viesť k exacerbácii hepatitídy B a v prípade oslabenej funkcie pečene k dekompenzácií pečene s možným smrteľným dôsledkom. U pacientov liečených adefovir-dipivoxilom sa má dôkladne sledovať virologická odpoveď, pričom HBV DNA sa má merať každé 3 mesiace. Ak dôjde k opätovnému zvýšeniu virémie, má sa vykonať testovanie na rezistenciu. V prípade vzniku rezistencie sa má upraviť liečba.

Hepsera obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózovo-galaktózovej malabsorpcie preto nesmú užívať tento liek.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciál pre CYP450 sprostredkované interakcie adefoviru s inými liekmi je nízky, čo je založené na výsledkoch *in vitro* experimentov, v ktorých adefovir neovplyvnil žiadnu zo zvyčajných izoforiem CYP, o ktorých je známe, že sú zapojené do metabolizmu liekov u ľudí a na základe známej cesty eliminácie adefoviru. Klinická štúdia u pacientov s transplantovanou pečeňou ukázala, že nenastáva žiadna farmakokinetická interakcia, keď sa adefovir-dipivoxil 10 mg podáva jedenkrát denne súbežne s takrolimusom (imunosupresívum metabolizované prevažne systémom CYP450). Farmakokinetická interakcia medzi adefovirom a imunosupresívom cyklosporín sa tiež považuje za nepravdepodobnú, keďže cyklosporín sa metabolizuje rovnakou cestou ako takrolimus. Keďže je však známe, že takrolimus a cyklosporín môžu ovplyvniť renálnu funkciu, odporúča sa dôkladné sledovanie pri súbežnom podávaní jednej z týchto látok s adefovir-dipivoxilom (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie 10 mg adefovir-dipivoxilu a 100 mg lamivudínu nezmenilo farmakokinetický profil ani jedného z týchto liekov.

Adefovir sa vylučuje renálne, kombináciou glomerulárnej filtrácie a aktívnej tubulárnej sekrécie. Súbežné podávanie 10 mg adefovir-dipivoxilu s liekmi, ktoré sa eliminujú tubulárnou sekréciou alebo

môžu zmeniť tubulárnu funkciu, môže zvýšiť sérové koncentrácie buď adefoviru alebo súbežne podávaného lieku (pozri časť 4.4).

Z dôvodu vysokej farmakokinetickej variability pegylovaného interferónu nie je možné vyvodiť žiadny konečný záver ohľadne účinku súbežného podávania adefoviru a pegylovaného interferónu na farmakokinetický profil ani jedného z týchto liekov. Aj keď je farmakokinetická interakcia nepravdepodobná, pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov sa odporúča postupovať opatrne, keďže oba lieky sa eliminujú rôznymi cestami.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Používanie adefovir-dipivoxilu musí byť sprevádzané používaním účinnej antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití adefovir-dipivoxilu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách s adefovirom podaným intravenózne v toxických dávkach preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Štúdie perorálne podávaného adefoviru u zvierat nepoukázali na teratogénne alebo fetotoxické účinky.

Adefovir-dipivoxil sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Adefovir-dipivoxil sa smie užívať počas gravidity len ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko pre plod.

Nie sú žiadne údaje o účinku adefovir-dipivoxilu na prenos HBV z matky na dieťa. Musí sa preto postupovať podľa štandardných odporúčaných postupov na imunizáciu dojčiat na prevenciu neonatálnej infekcie s HBV.

Laktácia

Nie je známe, či sa adefovir-dipivoxil vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Odporúča sa, aby matky liečené adefovir-dipivoxilom nedojčili svoje dojčatá.

Fertilita

O účinku adefovir-dipivoxilu na fertilitu u ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky adefovir-dipivoxilu na samčiu ani samičiu fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Očakáva sa, že Hepsera nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U pacientov s kompenzovaným ochorením pečene boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami počas 48 týždňov liečby adefovir-dipivoxilom asténia (13 %), bolesť hlavy (9 %), bolesť brucha (9 %) a nevoľnosť (5 %).

U pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami počas trvania liečby adefovir-dipivoxilom až 203 týždňov zvýšený kreatinín (7 %) a asténia (5 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Hodnotenie nežiaducich účinkov sa zakladá na skúsenostiach získaných z postmarketingových sledovaní a z troch kľúčových klinických štúdií u pacientov s chronickou hepatitídou B:

- z dvoch placebom kontrolovaných štúdií, v ktorých dostávalo 522 pacientov s chronickou hepatitídou B a kompenzovaným ochorením pečene počas 48 týždňov dvojito slepú liečbu 10 mg adefovir-dipivoxilom (n = 294) alebo placebo (n = 228).
- v otvorenej štúdií, v ktorej sa pacienti s HBV rezistentnou voči lamivudínu pred transplantáciou (n = 226) a po transplantácii pečene (n = 241) liečili 10 mg adefovir-dipivoxilom jedenkrát denne až 203 týždňov (stredná dĺžka liečby bola 51 a 99 týždňov, v uvedenom poradí).

Nežiaduce účinky považované za prinajmenšom možno súvisiace s liečbou sú uvedené nižšie podľa telesných tried orgánových systémov a frekvencie (pozri tabuľku 1). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) alebo neznáme (nežiaduce účinky identifikované počas postmarketingových sledovaní bezpečnosti, pričom ich frekvencia sa nedá na základe dostupných údajov určiť).

Tabuľka 1: Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov spojených s adefovir-dipivoxilom založený na skúsenostiach z klinických štúdií a na postmarketingových skúsenostiach

Frekvencia	Adefovir-dipivoxil
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Časté:	bolesť hlavy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	
Časté:	hnačka, vracanie, bolesť brucha, dyspepsia, nevoľnosť, flatulencia
Neznáme:	pankreatitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Časté:	vyrážka, pruritus
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	
Neznáme:	osteomalácia (prejavuje sa ako bolesť kostí a občas prispieva k zlomeninám) a myopatia, obe spojené s proximálnou renálnou tubulopatiou
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	
Veľmi časté:	zvýšenia kreatinínu
Časté:	renálne zlyhanie, abnormálna renálna funkcia, hypofosfatémia
Menej časté:	proximálna renálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu)
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	
Veľmi časté:	asténia

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Exacerbácia hepatitídy

Po ukončení liečby 10 mg adefovir-dipivoxilom sa vyskytli klinické a laboratórne známky exacerbácie hepatitídy (pozri časť 4.4).

Dlhodobé údaje o bezpečnosti u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene

V dlhodobej štúdií bezpečnosti u 125 HBeAg negatívnych pacientov s kompenzovaným ochorením pečene sa po strednej dĺžke expozície 226 týždňov profil nežiaducich účinkov celkovo nezmenil. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné zmeny renálnej funkcie. Počas rozšírenej liečby sa však pozorovali mierne až stredné zvýšenia koncentrácií sérového kreatinínu, hypofosfatémia a zníženie koncentrácií karnitínu u 3 %, 4 % a 6 % pacientov, v uvedenom poradí.

V dlhodobej štúdií bezpečnosti u 65 HBeAg pozitívnych pacientov s kompenzovaným ochorením pečene (po strednej dĺžke expozície 234 týždňov) sa u 6 pacientov (9 %) potvrdili zvýšenia sérového kreatinínu o najmenej 0,5 mg/dl oproti počiatočnému stavu, pričom 2 pacienti ukončili štúdiu z dôvodu zvýšenej koncentrácie sérového kreatinínu. U pacientov s potvrdeným zvýšením kreatinínu o $\geq 0,3$ mg/dl v 48. týždni existovalo štatisticky významne vyššie riziko následného potvrdeného

zvýšenia kreatinínu o $\geq 0,5$ mg/dl. Hypofosfatémia a zníženie koncentrácií karnitínu boli hlásené u 3 % pacientov podstupujúcich rozšírenú liečbu.

Na základe údajov z postmarketingových sledovaní môže dlhodobá liečba adefovir-dipivoxilom viesť k postupnej zmene renálnej funkcie s následným poškodením obličiek (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene

Renálna toxicita je dôležitou charakteristikou bezpečnostného profilu adefovir-dipivoxilu u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene. V klinických štúdiách u pacientov čakajúcich na transplantáciu pečene a u pacientov po transplantácii pečene ukončilo 4 % (19/467) pacientov liečbu adefovir-dipivoxilom kvôli renálnym nežiaducim účinkom.

Pediatrická populácia

Hepsera sa nemá používať u detí vo veku do 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 4.2 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

SK-825 08 Bratislava 26

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Podávanie 500 mg adefovir-dipivoxilu denne počas 2 týždňov a 250 mg denne počas 12 týždňov sa spájalo s gastrointestinálnymi poruchami uvedenými vyššie a anorexiou.

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient sa musí sledovať na príznaky toxicity a ak je to potrebné, musí sa použiť štandardná podporná liečba.

Adefovir sa môže odstrániť hemodialýzou; stredná hodnota hemodialyzačného klírensu adefoviru je 104 ml/min. Eliminácia adefoviru peritoneálnou dialýzou nebola študovaná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nukleozidový a nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AF08.

Mechanizmus účinku

Adefovir-dipivoxil je perorálny prodrug adefoviru, acyklický nukleotidový fosfonát analógu adenosín monofosfátu, ktorý sa aktívne transportuje do buniek cicavcov, kde sa konvertuje hosťateľskými enzýmami na adefovir difosfát. Adefovir difosfát inhibuje vírusové polymerázy kompetíciou o priamu väzbu s prirodzeným substrátom (deoxyadenozín trifosfát) a po inkorporácii do vírusovej DNA spôsobuje prerušenie DNA reťazca.

Farmakodynamické účinky

Adefovir difosfát selektívne inhibuje HBV DNA polymerázy v koncentráciách 12-, 700-, a 10-násobne nižších ako tých, ktoré sú potrebné na inhibíciu DNA polymeráz α , β , a γ u ľudí, v uvedenom poradí. Adefovir difosfát má v aktivovaných a pokojových lymfocytoch intracelulárny polčas 12 až 36 hodín.

Adefovir je *in vitro* aktívny voči hepadnavírusom, vrátane všetkých bežných foriem HBV rezistentných voči lamivudínu (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), mutáciám spojených s famciklovirom (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S alebo rtV207I) a *escape* mutáciám imunoglobulínu hepatitídy B (rtT128N a rtW153Q), a v *in vivo* modeloch replikácie hepadnavírusu na zvieratách.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Preukázanie prínosu adefovir-dipivoxilu sa zakladá na histologických, virologických, biochemických a sérologických odozvách u dospelých s:

- HBeAg pozitívnu a HBeAg negatívnu chronickou hepatítidou B s kompenzovaným ochorením pečene.
- HBV rezistentnou voči lamivudínu buď s kompenzovaným alebo dekompenzovaným ochorením pečene, vrátane pacientov pred alebo po transplantácii pečene alebo súbežne infikovaných s HIV. Vo väčšine týchto štúdií sa adefovir-dipivoxil 10 mg pridal k prebiehajúcej liečbe lamivudínom pacientom, u ktorých zlyhala lamivudínová terapia.

Pacienti mali v týchto klinických štúdiách aktívnu vírusovú replikáciu (HBV DNA $\geq 100\,000$ kópií/ml) a zvýšené ALT hladiny ($\geq 1,2$ x horná hranica normy (*Upper Limit of Normal*, ULN)).

Skúsenosti u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene

V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách (celkový n = 522) pri HBeAg pozitívnej alebo pri HBeAg negatívnej chronickej hepatitíde B u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene, malo v skupine 10 mg adefovir-dipivoxilu významne viac pacientov ($p < 0,001$) (53 a 64 %, v uvedenom poradí) histologické zlepšenie oproti počiatočnému stavu v 48. týždni ako v skupinách s placebom (25 a 33 %). Zlepšenie sa definovalo ako redukcia v Knodellovom nekro-inflamačnom skóre o dva alebo viac bodov oproti počiatočnej hodnote, bez súbežného zhoršenia v Knodellovom skóre fibrózy. Histologické zlepšenie sa zistilo bez ohľadu na počiatočnú demografickú charakteristiku a charakteristiku hepatitídy B vrátane predchádzajúcej terapie interferónom alfa. Vysoké počiatočné hladiny ALT (≥ 2 x ULN) a Knodellovho skóre indexu histologickej aktivity (*Histology Activity Index*, HAI) (≥ 10) a nízke HBV DNA ($< 7,6 \log_{10}$ kópií/ml) sa spájali s väčším histologickým zlepšením. Slepé, usporiadané hodnotenia nekro-inflamačnej aktivity ako aj počiatočného stavu fibrózy a v 48 týždni preukázali, že pacienti liečení 10 mg adefovir-dipivoxilom mali v porovnaní s placebom liečenými pacientmi zlepšené nekro-inflamačné skóre a skóre fibrózy.

Hodnotenie zmeny vo fibróze po 48 týždňoch liečby s použitím Knodellovho skóre potvrdzuje, že pacienti liečení adefovir-dipivoxilom 10 mg mali viac regresie a menej progresie fibrózy ako pacienti liečení placebom.

V dvoch štúdiách spomínaných vyššie, liečba 10 mg adefovir-dipivoxilom v porovnaní s placebom bola spojená s významnou redukciou sérovej HBV DNA (3,52 a 3,91 \log_{10} kópií/ml, v uvedenom poradí, *versus* 0,55 a 1,35 \log_{10} kópií/ml), zvýšeným podielom pacientov s normalizáciou ALT (48 a 72 % *versus* 16 a 29 %) alebo zvýšeným podielom pacientov so sérovou HBV DNA pod hranicami kvantifikácie (< 400 kópií/ml *Roche Amplicor Monitor PCR assay*) (21 a 51 % *versus* 0 %). V štúdií s HBeAg pozitívnymi pacientmi sa HBeAg sérokonverzia (12 %) a HBeAg úbytok (24 %), pozorovali významne častejšie u pacientov, ktorí dostávali 10 mg adefovir-dipivoxilu ako u pacientov, ktorí dostávali placebo (6 % a 11 %, v uvedenom poradí) po 48 týždňoch liečby.

V HBeAg pozitívnej štúdií mala liečba trvajúca viac ako 48 týždňov za následok ďalšie redukcie hladín sérovej HBV DNA a zvýšenia podielu pacientov s normalizáciou ALT, úbytok HBeAg a sérokonverziu.

Pacienti liečení adefovir-dipivoxilom (0-48 týždňov) v HBeAg negatívnej štúdií boli znovu slepo randomizovaní aby ďalších 48 týždňov pokračovali v liečbe adefovir-dipivoxilom alebo dostávali placebo. V 96. týždni mali pacienti pokračujúci v liečbe adefovir-dipivoxilom 10 mg trvalé potlačenie sérovej HBV, so zachovaním redukcie pozorovanej v 48. týždni. U viac ako dvoch tretín pacientov bolo potlačenie sérovej HBV DNA spojené s normalizáciou hladín ALT. U väčšiny pacientov, ktorí zastavili liečbu adefovir-dipivoxilom, sa hladiny sérovej HBV DNA a ALT vrátili k počiatočnému stavu.

Liečba adefovir-dipivoxilom mala od počiatočného stavu za 96 týždňov terapie pri analýze použitím Ishakovho skóre (*Ishak score*) (stredná hodnota zmeny: $\Delta = -1$) za následok zlepšenie pečenej fibrózy. Medzi skupinami používajúcimi Knodellovo skóre fibrózy sa nepozorovali žiadne rozdiely stredného skóre fibrózy.

Pacientom, ktorí dokončili prvých 96 týždňov HBeAg negatívnej štúdie, a ktorým sa podával adefovir-dipivoxil od 49. do 96. týždňa liečby, bola ponúknutá možnosť otvorenej liečby adefovir-dipivoxilom od 97. po 240. týždeň štúdie. U približne dvoch tretín pacientov po liečbe adefovir-dipivoxilom trvajúcej až 240 týždňov zostali hladiny sérovej HBV DNA nedetegovateľné a hladiny ALT sa normalizovali. Klinicky a štatisticky významné zlepšenie fibrózy sa pozorovalo na zmenách Ishakovho skóre od začatia liečby adefovir-dipivoxilom až do skočenia štúdie (240. týždeň) (stredná hodnota zmeny: $\Delta = -1$). Ku koncu štúdie malo 7 z 12 pacientov (58 %) s počiatočnou mostíkovou fibrózou alebo cirhózou zlepšené Ishakové skóre fibrózy ≥ 2 bodov. U piatich pacientov sa dosiahla a udržala sérokonverzia HBsAg (HBsAg negatívny/HBsAb pozitívny).

Skúsenosti u pacientov pred a po transplantácii pečene s HBV rezistentnou voči lamivudínu
V klinickej štúdií s 394 pacientmi s chronickou hepatitídou B rezistentnou voči lamivudínu (pred transplantáciou pečene ($n = 186$) a po transplantácii pečene ($n = 208$)), mala liečba 10 mg adefovir-dipivoxilom v 48. týždni za následok strednú redukciu sérovej HBV DNA o 4,1 a 4,2 \log_{10} kópií/ml, v uvedenom poradí. V skupinách pred transplantáciou pečene a po transplantácii pečene dosiahlo v 48. týždni 77 zo 109 (71 %) pacientov a 64 zo 159 (40 %) pacientov, v uvedenom poradí, nedetegovateľné hladiny HBV DNA ($< 1\,000$ kópií/ml *Roche Amplicor Monitor PCR assay*). Liečba adefovir-dipivoxilom preukázala podobnú účinnosť bez ohľadu na charakter mutácií HBV DNA polymerázy rezistentnej voči lamivudínu v počiatočnom stave. Pozorovali sa zlepšenia alebo stabilizácia v *Child-Pugh-Turcotte score*. V 48. týždni sa u 51-85 % pacientov pozorovala normalizácia ALT, albumínu, bilirubínu a protrombínového času.

V skupine pred transplantáciou pečene dosiahlo 25 z 33 (76 %) pacientov v 96. týždni nedetegovateľné hladiny HBV DNA a u 84 % pacientov bola normalizovaná ALT. V skupine po transplantácii pečene dosiahlo 61 z 94 (65 %) a 35 z 45 (78 %) pacientov v 96. a 144. týždni, v uvedenom poradí, nedetegovateľné hladiny HBV DNA pričom u 70 % a 58 % pacientov bola pri týchto kontrolách štúdie normalizovaná ALT. Klinický význam týchto nálezov v súvislosti s histologickým zlepšením nie je známy.

Skúsenosti u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene a HBV rezistentnou voči lamivudínu
V dvojito slepej porovnávacej štúdií u pacientov s chronickou hepatitídou B s HBV rezistentnou voči lamivudínu ($n = 58$) nebola oproti počiatočnému stavu po 48 týždňoch liečby lamivudínom žiadna stredná redukcia v HBV DNA. Štyridsaťosem týždňov liečby adefovir-dipivoxilom 10 mg samostatne alebo v kombinácii s lamivudínom malo za následok podobný významný pokles stredných hladín sérovej HBV DNA oproti počiatočným hladinám (4,04 \log_{10} kópií/ml a 3,59 \log_{10} kópií/ml, v uvedenom poradí). Klinický význam týchto pozorovaných zmien v HBV DNA sa nepotvrdil.

Skúsenosti u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene a HBV rezistentnou voči lamivudínu
Liečba 100 mg lamivudínom, doplnená liečbou 10 mg adefovir-dipivoxilom počas 52 týždňov viedla u 40 HBeAg pozitívnych alebo HBeAg negatívnych pacientov s HBV rezistentnou voči lamivudínu a

dekompenzovaným ochorením pečene k strednej redukcii v HBV DNA 4,6 log₁₀ kópií/ml. Zlepšenie funkcie pečene sa tiež zistilo po jednom roku terapie.

Skúsenosti u pacientov so súbežnou infekciou HIV a HBV rezistentnou voči lamivudínu

Pokračujúca liečba 10 mg adefovir-dipivoxilom viedla v otvorenej štúdií vedenej skúšajúcim u 35 pacientov s chronickou hepatitídou B s HBV rezistentnou voči lamivudínu a súbežne infikovaných s HIV k progresívnej redukcii hladín sérovej HBV DNA a hladín ALT v priebehu liečby až do 144 týždňov.

V druhej otvorenej jednoramennej štúdií bolo k prebiehajúcej liečbe lamivudínom pridaných 10 mg adefovir-dipivoxilu a pegylovaný interferón alfa-2a u 18 pacientov súbežne infikovaných s HIV a HBV, s HBV rezistentnou voči lamivudínu. Všetci pacienti boli HBeAg pozitívni a medián počtu CD4 buniek bol u nich 441 buniek/mm³ (u žiadneho pacienta nebol počet CD4 buniek < 200 buniek/mm³). Počas liečby boli hladiny sérovej HBV DNA významne nižšie v porovnaní s počiatočným stavom po dobu do 48 týždňov liečby, zatiaľ čo hladiny ALT postupne klesali od 12. týždňa. Avšak odpoveď HBV DNA počas liečby sa po skončení liečby neudržala, keďže sa hladina HBV DNA u všetkých pacientov po prerušení podávania adefovir-dipivoxilu a pegylovaného interferónu alfa-2a opätovne zvýšila. Žiaden pacient sa počas štúdie nestal HBsAg alebo HBeAg negatívnym. Z dôvodu malej vzorky pacientov a koncepcie štúdie, najmä chýbajúcich liečebných skupín s monoterapiou pegylovaným interferónom alfa-2a a s monoterapiou adefovirom, nie je možné vyvodit' formálne závery ohľadom najvhodnejšej liečby u pacientov s HIV súbežne infikovaných HBV rezistentnou voči lamivudínu.

Klinická rezistencia u pacientov, ktorí dostávali adefovir-dipivoxil v monoterapii a v kombinácii s lamivudínom

Vo viacerých klinických štúdiách (pacienti HBeAg pozitívni, HbeAg negatívni, pred a po transplantácii pečene s HBV rezistentnou voči lamivudínu a s HBV rezistentnou voči lamivudínu súbežne infikovaní s HIV) sa na HBV izolátoch z 379 z celkovo 629 pacientov liečených adefovir-dipivoxilom počas 48 týždňov, vykonali genotypové analýzy. Keď bol genotyp pacientov určovaný v počiatočnom stave a v 48. týždni, neidentifikovali sa žiadne mutácie HBV DNA polymerázy spojené s rezistenciou voči adefoviru. Po 96, 144, 192 a 240 týždňoch liečby adefovir-dipivoxilom sa u 293, 221, 116 a 64 pacientov, v uvedenom poradí, uskutočnila kontrola rezistencie. V géne HBV polymerázy boli v konzervovanej oblasti identifikované dve nové mutácie (rtN236T a rtA181V), ktoré vyvolali klinickú rezistenciu voči adefovir-dipivoxilu. Kumulatívne pravdepodobnosti vývoja týchto mutácií vyvolávajúcich rezistenciu spojených s adefovirom boli u všetkých pacientov liečených adefovir-dipivoxilom 0 % v 48. týždni a približne 2 %, 7 %, 14 % a 25 % po 96, 144, 192 a 240 týždňoch, v uvedenom poradí.

Klinická rezistencia v monoterapeutických štúdiách u pacientov, ktorým sa doteraz nepodávali nukleozidy

U pacientov, ktorým sa podával adefovir-dipivoxil v monoterapii (HBeAg negatívna štúdia) bola kumulatívna pravdepodobnosť vývoja mutácií vyvolávajúcich rezistenciu spojenú s adefovirom 0 %, 3 %, 11 %, 18 % a 29 % v 48., 96., 144., 192. a 240. týždni, v uvedenom poradí. Súčasne bol dlhodobý (4 až 5 rokov) vývoj rezistencie na adefovir-dipivoxil výrazne nižší u pacientov, u ktorých bola hladina sérovej HBV DNA pod hranicami kvantifikácie (< 1 000 kópií/ml) v 48. týždni v porovnaní s pacientmi s hodnotami sérovej HBV DNA nad 1 000 kópií/ml v 48. týždni. U HBeAg pozitívnych pacientov bol výskyt mutácií vyvolávajúcich rezistenciu spojených s adefovirom 3 % (2/65), 17 % (11/65) a 20 % (13/65) po strednej dĺžke expozície 135, 189 a 235 týždňov, v uvedenom poradí.

Klinická rezistencia v štúdiách u pacientov s rezistenciou na lamivudín, ktorým sa k prebiehajúcej liečbe lamivudínom pridal adefovir-dipivoxil

V otvorenej štúdií u pacientov pred a po transplantácii pečene s klinickým dôkazom HBV rezistentnej voči lamivudínu sa v 48. týždni nepozorovali žiadne mutácie vyvolávajúce rezistenciu spojené s adefovirom. Pri expozícii trvajúcej až 3 roky sa u žiadneho z pacientov dostávajúcej adefovir-dipivoxil aj lamivudín nevyvinula rezistencia na adefovir-dipivoxil. Avšak u 4 pacientov, ktorí

ukončili liečbu lamivudínom, sa počas podávania adefovir-dipivoxilu v monoterapii vyvinula mutácia rtN236T a u všetkých sa hladina HBV v sére opätovne zvýšila.

V súčasnosti dostupné údaje ako *in vitro* tak aj u pacientov, poukazujú, že HBV vykazujúca mutáciu vyvolávajúcu rezistenciu rtN236T spojenú s adefovirom je citlivá voči lamivudínu. Predbežné klinické údaje poukazujú, že mutácia vyvolávajúca rezistenciu rtA181V spojená s adefovirom môže spôsobiť redukovanú citlivosť voči lamivudínu a mutácia rtA181T spojená s lamivudínom môže spôsobiť redukovanú citlivosť voči adefovir-dipivoxilu.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť dennej dávky 0,25 mg/kg až 10 mg adefovir-dipivoxilu u detí (vo veku od 2 do < 18 rokov) boli skúmané v dvojito slepej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdiu u 173 pediatrických pacientov (115 z nich dostávalo adefovir-dipivoxil a 58 placebo), ktorí mali HBeAg pozitívnu chronickú hepatitídu B, sérové hladiny ALT $\geq 1,5$ x ULN a kompenzované ochorenie pečene. V 48. týždni sa u detí vo veku 2 až 11 rokov nepozoroval žiadny štatisticky významný rozdiel medzi skupinou s placebom a skupinou s adefovir-dipivoxilom v počte pacientov, ktorí dosiahli primárny cieľ liečby < 1 000 kópií/ml sérovej HBV DNA a normálne hladiny ALT. V populácii adolescentov (n=83) (vo veku od 12 do < 18 rokov) dosiahlo výrazne viac pacientov liečených adefovir-dipivoxilom primárny cieľ účinnosti a významné zníženia sérovej HBV DNA (23 %) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (0 %). Avšak počty pacientov, ktorí dosiahli sérokonverziu HBeAg v 48. týždni, boli u adolescentov medzi skupinou s placebom a skupinou s adefovir-dipivoxilom 10 mg podobné (11 %).

Celkovo bol bezpečnostný profil adefovir-dipivoxilu u detí v súlade so známym bezpečnostným profilom u dospelých pacientov. Boli však pozorované náznaky vyššieho výskytu zníženej chuti do jedla a/alebo zníženého príjmu potravy v skupine s adefovirom v porovnaní so skupinou s placebom. V 48. a 96. týždni u pacientov liečených adefovir-dipivoxilom malo Z skóre priemerných zmien hmotnosti a BMI oproti počiatočnému stavu tendenciu klesania. V 48. týždni bola všetkým pacientom užívajúcim placebo, ktorí nevykazovali sérokonverziu HBeAg alebo HBsAg, a tiež všetkým pacientom liečeným adefovir-dipivoxilom ponúknutá možnosť otvorenej liečby adefovir-dipivoxilom od 49. týždňa po 240. týždeň štúdie. Po prerušení liečby adefovir-dipivoxilom bola počas 3-ročnej otvorenej fázy štúdie hlásená vysoká miera (30 %) náhlych zhoršení ochorenia pečene. Okrem toho u nízkeho počtu pacientov, ktorí v 240. týždni naďalej užívali liek (n = 12), bolo Z skóre BMI nižšie, než je obvyklé pre ich vek a pohlavie. U veľmi malého počtu pacientov sa až do doby 5 rokov vyvinuli mutácie spojené s adefovirom, avšak počet pacientov, ktorí naďalej užívali lieky aj po 96. týždni, bol obmedzený. Vzhľadom na to, že dostupné klinické údaje sú obmedzené, nie je možné vyvodit' konečné závery ohľadne pomeru prínosu a rizika liečby adefovirom u detí s chronickou hepatitídou B (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Adefovir-dipivoxil je dipivaloyloxymetyler prodrug liečiva adefovir, acyklického nukleotidového analógu, ktorý sa aktívne transportuje do buniek, kde sa konvertuje hosťiteľskými enzýmami na adefovir difosfát.

Absorpcia

Perorálna biologická dostupnosť adefoviru z 10 mg adefovir-dipivoxilu je 59 %. Po jednorazovom perorálnom podaní 10 mg adefovir-dipivoxilu pacientom s chronickou hepatitídou B sa stredný vrchol (rozmedzie) sérovej koncentrácie (C_{max}) dosiahol po 1,75 h (0,58-4,0 h). Stredné hodnoty C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ boli 16,70 (9,66-30,56) ng/ml a 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml, v uvedenom poradí. Systémová expozícia adefoviru nebola ovplyvnená, keď sa 10 mg adefovir-dipivoxilu užívalo s veľmi tučným jedlom. T_{max} sa oneskoril o dve hodiny.

Distribúcia

Predklinické štúdie ukazujú, že po perorálnom podaní adefovir-dipivoxilu, sa adefovir distribuuje do väčšiny tkanív s najvyššou koncentráciou vyskytujúcou sa v obličkách, pečeni a črevných tkanivách. *In vitro* väzba adefoviru na ľudské plazmatické alebo sérové proteíny je ≤ 4 %, pri rozmedzí

koncentrácie adefoviru od 0,1 do 25 µg/ml. Ustálený stav distribučného objemu po intravenóznom podaní je 1,0 alebo 3,0 mg/kg/deň je 392±75 a 352±9 ml/kg, v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa adefovir-dipivoxil rýchlo konvertuje na adefovir. V koncentráciách podstatne vyšších (> 4 000-násobne) ako tých, ktoré boli pozorované *in vivo*, adefovir neinhiboval žiadnu z nasledujúcich ľudských CYP450 izozymov CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Na základe výsledkov týchto *in vitro* experimentov a známej cesty eliminácie adefoviru je potenciál pre CYP450 sprostredkované interakcie adefoviru s inými liekmi nízky.

Eliminácia

Adefovir sa vylučuje renálne kombináciou glomerulárnej filtrácie a aktívnej tubulárnej sekrécie. Stredný (min-max) renálny klírens adefoviru u jedincov s normálnou renálnou funkciou ($Cl_{cr} > 80$ ml/min) je 211 ml/min (172-316 ml/min), približne dvakrát počítaný klírens kreatinínu (Cockroft-Gaultova metóda). Po opakovanom podaní 10 mg adefovir-dipivoxilu sa 45 % dávky za 24 hodín získalo späť v moči ako adefovir. Plazmatické koncentrácie adefoviru klesali biexponenciálnym spôsobom so stredným konečným polčasom eliminácie 7,22 h (4,72-10,70 h).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika adefoviru je proporcionálna k dávke keď sa podáva vo forme adefovir-dipivoxilu pri dávke v rozmedzí 10 až 60 mg. Opakované dávkovanie adefovir-dipivoxilu 10 mg denne nemalo vplyv na farmakokinetiku adefoviru.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Vek, pohlavie a etnikum

Farmakokinetika adefoviru bola podobná u mužských a ženských pacientov. U starších pacientov sa nevykonávali farmakokinetické štúdie. Farmakokinetické štúdie sa vykonávali hlavne u kaukazských pacientov. Dostupné údaje nepoukázali na žiaden rozdiel vo farmakokinetike s ohľadom na rasu.

Poškodenie obličiek

Priemerné (± SD) farmakokinetické parametre adefoviru po jednorazovom podaní 10 mg adefovir-dipivoxilu pacientom s rôznym stupňom poškodenia obličiek sú popísané v tabuľke nižšie:

Skupina podľa renálnej funkcie	Nepoškodená	Mierne poškodená	Stredne poškodená	Ťažko poškodená
Počiatočný klírens kreatinínu (ml/min)	> 80 (n = 7)	50-80 (n = 8)	30-49 (n = 7)	10-29 (n = 10)
C_{max} (ng/ml)	17,8±3,2	22,4±4,0	28,5±8,6	51,6±10,3
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	201±40,8	266±55,7	455±176	1 240±629
CL/F (ml/min)	469±99,0	356±85,6	237±118	91,7±51,3
CL_{renal} (ml/min)	231±48,9	148±39,3	83,9±27,5	37,0±18,4

Štvorhodinová hemodialýza odstránila približne 35 % dávky adefoviru. Účinok peritoneálnej dialýzy na odstránenie adefoviru sa nehodnotil.

Odporúča sa, aby sa dávkovací interval 10 mg adefovir-dipivoxilu modifikoval u pacientov s klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min. Adefovir-dipivoxil sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min ani u dialyzovaných pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Poškodenie pečene

Farmakokinetické vlastnosti u pacientov so stredným a ťažkým poškodením pečene boli v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi podobné (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika adefovir-dipivoxilu bola skúmaná v štúdiu účinnosti a bezpečnosti s dennou dávkou 0,25 mg/kg až 10 mg adefovir-dipivoxilu u detí (vo veku od 2 do < 18 rokov). Farmakokinetická

analýza odhalila, že expozícia adefoviru bola porovnateľná medzi tromi vekovými skupinami a to od 2 do 6 rokov (0,3 mg/kg), od 7 do 11 rokov (0,25 mg/kg) a od 12 do 17 rokov (10 mg). Všetky vekové skupiny dosiahli cieľové hodnoty expozície adefoviru (pozri časť 5.1 ohľadne výsledkov účinnosti), ktoré sa zakladali na plazmatických koncentráciách adefoviru u dospelých pacientov s chronickou hepatítidou B so známymi profilmi bezpečnosti a účinnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Primárny toxický účinok limitujúci dávku spojený s podávaním adefovir-dipivoxilu u zvierat (myši, potkany a opice) bola renálna tubulárna nefropatia charakterizovaná histologickými zmenami a/alebo zvýšeniami obsahu dusíka močoviny v krvi a sérového kreatinínu. Nefrotoxicita sa pozorovala u zvierat so systémovou expozíciou najmenej 3-10-krát vyššou ako tou, ktorá sa dosiahla u ľudí pri odporúčanej terapeutickej dávke 10 mg/deň.

U potkanov sa nevyskytol žiadny účinok na samčiu alebo samičiu fertilitu, alebo na reprodukčnú činnosť. U potkanov a králikov sa po perorálne podávanom adefovir-dipivoxile nevyskytla žiadna embryotoxicita alebo teratogenita.

Keď sa adefovir podával gravidným potkanom intravenózne v dávkach spojených s významnou materskou toxicitou (systémová expozícia 38-krát vyššia ako tá, ktorá sa dosiahla v terapeutických dávkach u ľudí) pozorovali sa embryotoxicita a zvýšený výskyt fetálnych malformácií (anasarka, chýbajúcim tlakom sploštené oči, pupočná hernia a zalomený chvost). Pri systémovej expozícii približne 12-krát vyššej ako tej, ktorá sa dosiahla v terapeutických dávkach u ľudí sa nepozorovali žiadne škodlivé účinky na vývoj.

Adefovir-dipivoxil bol mutagénny v *in vitro* skúške s myšími lymfomatóznymi bunkami (s alebo bez metabolickej aktivácie), ale nebol klastogénny v *in vivo* skúške s myšími mikrojadrami.

Adefovir nebol mutagénny v skúškach mikrobiologickej mutagenity so *Salmonella typhimurium* (Ames) a *Escherichia coli* v prítomnosti a absencii metabolickej aktivácie. Adefovir indukoval v *in vitro* skúške lymfocytov periférnej krvi u ľudí bez metabolickej aktivácie chromozómové aberácie.

V dlhodobých štúdiách na karcinogenitu s adefovir-dipivoxilom na potkanoch a myšiach sa u myši alebo potkanov nenašlo žiadne s liečbou spojené zvýšenie výskytu tumorov (systémová expozícia približne 10- a 4-krát vyššia ako tá, ktorá sa dosiahla v terapeutickej dávke 10 mg/deň u ľudí, v uvedenom poradí).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

predželatinovaný škrob
sodná soľ kroskarmelózy
monohydrát laktózy
mastenec
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hepsera sa dodáva vo fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom. Každá fľaša obsahuje 30 tabliet, silikagélový absorbér vlhkosti a buničitú vatú.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia: škatule s 1 fľašou po 30 tabliet a škatule s 90 (3 fľaše po 30) tabletami. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. marec 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. marec 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2021

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.