

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hepsera 10 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει adefovir dipivoxil 10 mg.

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική λακτόζη 113 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, επίπεδης επιφάνειας, με κεκαμμένα άκρα δισκία, διαμέτρου 7 mm, με εγχάρακτες τις λέξεις «GILEAD» και «10» στη μία πλευρά και σχεδιασμένο σχήμα ήπατος από την άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Hepsera ενδείκνυται για την θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε ενήλικες με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο με ενδείξεις ενεργού ιικής αντιγραφής, παρατεταμένα αυξημένα επίπεδα αλανίνης αμινοτρανσφεράσης ορού (ALT) και ιστολογική ένδειξη ενεργού ηπατικής φλεγμονής και ίνωσης. Η έναρξη της θεραπείας με Hepsera θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν η χρήση εναλλακτικού αντιϊκού παράγοντα με υψηλότερο γενετικό φραγμό στην αντοχή δεν είναι διαθέσιμη ή κατάλληλη (βλ. παράγραφο 5.1).
- μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο σε συνδυασμό με ένα δεύτερο παράγοντα χωρίς διασταυρούμενη αντοχή στο Hepsera.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός έμπειρος στο χειρισμό της χρόνιας ηπατίτιδας Β.

Δοσολογία

Ενήλικες: Η συνιστώμενη δόση του Hepsera είναι 10 mg (ένα δισκίο) μία φορά την ημέρα, από του στόματος με ή χωρίς φαγητό.

Μεγαλύτερη δόση δεν πρέπει να χορηγείται.

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας δεν είναι γνωστή. Η σχέση μεταξύ ανταπόκρισης στην αγωγή και μακροπρόθεσμης έκβασης, όπως το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ή η μη αντιρροπούμενη κίρρωση, δεν είναι γνωστή.

Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, το adefovir πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα δεύτερο παράγοντα, χωρίς διασταυρούμενη αντοχή στο adefovir, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αντοχής και να επιτευχθεί ταχεία ιική καταστολή.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κάθε έξι μήνες για βιοχημικούς, ιολογικούς και ορολογικούς δείκτες της ηπατίτιδας Β.

Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να ληφθεί υπ' όψη ως ακολούθως:

- Σε ΗΒεΑg θετικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 6-12 μήνες αφού επιβεβαιωθεί η ΗΒε ορομετατροπή (ΗΒεΑg αρνητικοποίηση και ΗΒV DNA αρνητικοποίηση με αντι-ΗΒε ανίχνευση) ή μέχρι την ΗΒs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξει απώλεια αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα ALT και ΗΒV DNA ορού πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση οποιασδήποτε όψιμης ιολογικής υποτροπής.
- Σε ΗΒεΑg αρνητικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την ΗΒs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις για απώλεια αποτελεσματικότητας. Σε περίπτωση παραταταμένης θεραπείας για περισσότερο από 2 έτη, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για να επιβεβαιωθεί ότι η συνέχιση της επιλεγμένης θεραπείας παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.

Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα να υποστηρίξουν συνιστώμενη δοσολογία για ασθενείς άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια: Το adefovir απομακρύνεται με νεφρική απέκκριση και απαιτείται αναπροσαρμογή του δοσολογικού μεσοδιαστήματος σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min ή σε αιμοκάθαρση. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δοσολογικής συχνότητας, αναλόγως της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η προτεινόμενη τροποποίηση του δοσολογικού μεσοδιαστήματος βασίζεται σε προεκβολή δεδομένων από ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και μπορεί να μην είναι η βέλτιστη.

Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 ml/min:

Συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς να χορηγείται το adefovir dipivoxil (ένα δισκίο 10 mg) κάθε 48 ώρες. Υπάρχουν μόνον περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της οδηγίας για την αναπροσαρμογή αυτού του δοσολογικού μεσοδιαστήματος. Επομένως, η κλινική ανταπόκριση στην αγωγή και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά στους ασθενείς αυτούς (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min και ασθενείς σε αιμοκάθαρση :

Δεν υπάρχουν δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας που να υποστηρίζουν τη χρήση του adefovir dipivoxil σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min ή σε αιμοκάθαρση. Επομένως, η χρήση του adefovir dipivoxil δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς και πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα πιθανά οφέλη υπερσκελίζουν τους πιθανούς κινδύνους. Στην περίπτωση αυτή, τα διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 10 και 29 ml/min, το adefovir dipivoxil (ένα δισκίο 10 mg) μπορεί να χορηγείται κάθε 72 ώρες· σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση, το adefovir dipivoxil (ένα δισκίο 10 mg) μπορεί να χορηγείται κάθε 7 ημέρες μετά από 12 ώρες συνεχούς αιμοκάθαρσης (ή 3 συνεδρίες αιμοκάθαρσης διάρκειας 4 ωρών η καθεμία). Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και για να διασφαλιστεί ότι διατηρείται η αποτελεσματικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Δεν υπάρχουν συστάσεις για την αναπροσαρμογή των δοσολογικών μεσοδιαστημάτων σε άλλους ασθενείς σε αιμοκάθαρση (π.χ. περιπατητικοί ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση) ή μη αιμοκαθαίρομενοι ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 10 ml/min.

Ηπατική ανεπάρκεια: Δεν είναι αναγκαία η δοσολογική προσαρμογή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.2).

Κλινική αντοχή: Ασθενείς μη ανταποκρινόμενοι στη λαμβουδίνη και ασθενείς με υποκρυπτόμενο ιό ηπατίτιδας Β (HBV) με ενδείξεις αντοχής στη λαμβουδίνη (μεταλλάξεις rtL180M, rtA181T και/ή rtM204I/V) δεν πρέπει να υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με adefovir dipivoxil προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αντοχής στο adefovir. Το adefovir μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τη λαμβουδίνη σε ασθενείς μη ανταποκρινόμενους στη λαμβουδίνη και σε ασθενείς με υποκρυπτόμενο ιό ηπατίτιδας Β (HBV) με μεταλλάξεις rtL180M και/ή rtM204I/V. Εν τούτοις, για ασθενείς με υποκρυπτόμενο ιό ηπατίτιδας Β (HBV) ο οποίος περιέχει τη μετάλλαξη rtA181T, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπευτικής αγωγής, εξαιτίας του κινδύνου μειωμένης ευαισθησίας στο adefovir (βλ. παράγραφο 5.1).

Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αντοχής σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν adefovir dipivoxil ως μονοθεραπεία, πρέπει να εξετάζεται η τροποποίηση της αγωγής, εάν τα επίπεδα HBV DNA ορού παραμένουν άνω των 1.000 αντιγράφων /ml στο ένα έτος αγωγής ή πέραν αυτού.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Το Hepsera δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω περιορισμών στα διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Hepsera πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα, από του στόματος με ή χωρίς φαγητό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά: Οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι ότι η θεραπεία με adefovir dipivoxil δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας Β σε άλλους και ως εκ τούτου πρέπει να εξακολουθούν να λαμβάνονται οι ενδεδειγμένες προφυλάξεις.

Νεφρική λειτουργία: Το adefovir απεκκρίνεται μέσω των νεφρών, με συνδυασμό σπειραματικής διήθησης και ενεργού σωληναριακής απέκκρισης. Η θεραπεία με adefovir dipivoxil μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα νεφρική ανεπάρκεια. Η μακροχρόνια θεραπεία με adefovir dipivoxil μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας. Ενώ ο συνολικός κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με επαρκή νεφρική λειτουργία είναι μικρός, ο κίνδυνος αυτός είναι μεγάλης σημασίας τόσο σε ασθενείς που κινδυνεύουν να έχουν ή έχουν υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία, όσο και σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία.

Συνιστάται ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας με adefovir dipivoxil και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης και φωσφορικά ορού) κάθε τέσσερις εβδομάδες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και κατόπιν κάθε τρεις μήνες στη συνέχεια. Σε ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας.

Σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν νεφρική ανεπάρκεια και έχουν προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, πρέπει να εξετάζονται η αναπροσαρμογή του δοσολογικού μεσοδιαστήματος του adefovir ή η μετάταξη σε εναλλακτική αγωγή για την ηπατίτιδα Β. Η παύση της θεραπείας δεν συνιστάται στους ασθενείς αυτούς.

Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 ml/min:

Το δοσολογικό μεσοδιάστημα του adefovir dipiroxil πρέπει να προσαρμόζεται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2). Επιπλέον, η νεφρική λειτουργία αυτών των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται στενά, με συχνότητα κατάλληλη για την ιατρική κατάσταση του κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min και ασθενείς σε αιμοκάθαρση:

Το adefovir dipiroxil δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min ή σε αιμοκάθαρση. Η χορήγηση του adefovir dipiroxil σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα πιθανά οφέλη υπερσκελίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους. Εάν η θεραπεία με adefovir dipiroxil θεωρείται ουσιώδης τα δοσολογικά μεσοδιαστήματα πρέπει να τροποποιούνται (βλ. παράγραφο 4.2). Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά και για να διασφαλίζεται η διατήρηση της αποτελεσματικότητας.

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία:

Το adefovir dipiroxil δεν πρέπει να συγχωρηγείται με tenofovir disoproxil fumarate (Viread).

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία ή απεκκρίνονται μέσω των νεφρών (π.χ. κυκλοσπορίνη και tacrolimus, ενδοφλέβια χορηγούμενοι αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φοσκαρνέτη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη ή φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται μέσω του ίδιου νεφρικού μεταφορέα, του ανθρώπινου Μεταφορέα Οργανικών Ανιόντων 1, *human Organic Anion Transporter 1* (hOAT1), όπως είναι το cidofovir). Η συγχωρήγηση του adefovir dipiroxil 10 mg με φαρμακευτικά προϊόντα σε αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων ορού είτε του adefovir είτε ενός συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Η νεφρική λειτουργία αυτών των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται στενά, με συχνότητα κατάλληλη για την ιατρική κατάσταση του κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Σχετικά με την ασφάλεια όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς πριν και μετά την μεταμόσχευση ήπατος με HBV αντοχή στη λαμβουδίνη, βλ. παράγραφο 4.8.

Ηπατική λειτουργία: Αυτόματες παροξύνσεις της χρόνιας ηπατίτιδας Β είναι σχετικά συνηθισμένες και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις της ALT ορού. Μετά την έναρξη αντιϊκής θεραπείας, η ALT ορού αυξάνει σε μερικούς ασθενείς, ενώ τα επίπεδα HBV DNA ορού υποχωρούν. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, αυτές οι αυξήσεις της ALT ορού δεν συνοδεύονται συνήθως από αύξηση των συγκεντρώσεων της χολερυθρίνης ορού ή από εμφάνιση έλλειψης ηπατικής αντιρρόπισης (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο έλλειψης ηπατικής αντιρρόπισης, κατόπιν των ηπατικών παροξυσμών οι οποίοι μπορεί να είναι θανατηφόροι. Στους ασθενείς αυτούς, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, δεν συνιστάται η παύση της θεραπείας και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Στην περίπτωση κατά την οποία οι ασθενείς αυτοί αναπτύξουν ηπατική ανεπάρκεια, βλέπε πιο πάνω *Νεφρική λειτουργία*.

Αν είναι αναγκαία η παύση της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αρκετούς μήνες μετά την παύση της θεραπείας, καθώς παροξυσμοί της ηπατίτιδας έχουν εμφανισθεί μετά τη διακοπή του adefovir dipiroxil 10 mg. Αυτοί οι παροξυσμοί έχουν παρατηρηθεί σε απουσία HBeAg ορομετατροπής και παρουσιάστηκαν ως αυξήσεις της ALT και του HBV DNA ορού. Οι αυξήσεις της ALT ορού που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική λειτουργία που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με adefovir dipiroxil 10 mg, δεν συνοδεύτηκαν από κλινικές και εργαστηριακές μεταβολές που συσχετίζονται με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά μετά την διακοπή της αγωγής. Οι περισσότεροι παροξυσμοί της

ηπατίτιδας, μετά την αγωγή παρατηρήθηκαν εντός 12 εβδομάδων μετά τη διακοπή του adefovir dipivoxil 10 mg.

Γαλακτική οξέωση και σοβαρή ηπατομεγαλία με στεάτωση: Με τη χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων έχει αναφερθεί εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης (σε απουσία υποξαιμίας) μερικές φορές θανατηφόρα, που συνήθως συσχετίζεται με σοβαρή ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση. Καθώς το adefovir συσχετίζεται δομικά με τα νουκλεοσιδικά ανάλογα, ο κίνδυνος αυτός δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Η θεραπεία με νουκλεοσιδικά ανάλογα πρέπει να διακόπτεται σε απότομη αύξηση των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης, προοδευτικά εξελισσόμενης ηπατομεγαλίας ή εάν εμφανίζεται μεταβολική / γαλακτική οξέωση άγνωστης αιτιολογίας. Ήπια πεπτικά συμπτώματα, όπως ναυτία, έμετος και κοιλιακός πόνος μπορεί να είναι ενδεικτικά για ανάπτυξη γαλακτικής οξέωσης. Σοβαρά περιστατικά, μερικές φορές με θανατηφόρα κατάληξη, συσχετίστηκαν με παγκρεατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια / ηπατική στεάτωση, νεφρική ανεπάρκεια και υψηλότερα επίπεδα γαλακτικών ορού. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν συνταγογραφούνται νουκλεοσιδικά ανάλογα σε οποιοδήποτε ασθενή (ειδικά παχύσαρκες γυναίκες) με ηπατομεγαλία, ηπατίτιδα ή άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ηπατική νόσο. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Για να διαφοροποιήσουμε, τις αυξήσεις τρανσαμινασών που οφείλονται σε ανταπόκριση στη θεραπεία από τις αυξήσεις, που δυνητικά συσχετίζονται με γαλακτική οξέωση, οι γιατροί πρέπει να βεβαιώνονται ότι οι αλλαγές στην ALT συσχετίζονται με βελτιώσεις άλλων εργαστηριακών δεικτών της χρόνιας ηπατίτιδας B.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη με ηπατίτιδα C ή D: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του adefovir dipivoxil σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη ηπατίτιδας C ή ηπατίτιδας D.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη με HIV: Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα, σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του adefovir dipivoxil 10 mg σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B και συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη. Έως τώρα δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η ημερήσια δοσολογία adefovir dipivoxil 10 mg έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ανθεκτικών στο adefovir μεταλλάξεων στην αναστροφή μεταγραφάση του HIV. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει δυνητικά κίνδυνος επιλογής HIV στελεχών με αντοχή στο adefovir με πιθανή διασταυρούμενη αντοχή σε άλλα αντιϊικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η θεραπεία της ηπατίτιδας B με adefovir dipivoxil σε ασθενή με συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη, πρέπει να χορηγείται, εάν είναι εφικτό, μόνο στους ασθενείς στους οποίους το HIV RNA είναι υπό έλεγχο. Η θεραπεία με adefovir dipivoxil 10 mg δεν έχει αποδειχθεί δραστική έναντι του HIV πολλαπλασιασμού και έως εκ τούτου, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της HIV λοίμωξης.

Ηλικιωμένοι: Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με ηλικία > 65 ετών είναι περιορισμένη. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν συνταγογραφείται adefovir dipivoxil σε ηλικιωμένους, λαμβάνοντας υπ' όψιν την μεγαλύτερη συχνότητα μειωμένης νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς και την μεγαλύτερη πιθανότητα να συνυπάρχουν άλλα νοσήματα ή την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στους ηλικιωμένους.

Αντοχή: Η αντοχή στο adefovir dipivoxil (βλ. παράγραφο 5.1) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την υποτροπή του ιικού φορτίου με αποτέλεσμα την έξαρση της ηπατίτιδας B και την εγκατάσταση φθίνουσας νεφρικής λειτουργίας, που οδηγεί σε μη αντιρρόπηση του ήπατος και πιθανό μοιραίο αποτέλεσμα. Η ιολογική ανταπόκριση πρέπει να παρακολουθείται στενά σε ασθενείς υπό αγωγή με adefovir dipivoxil με μέτρηση των επιπέδων HBV DNA ορού κάθε 3 μήνες. Αν εμφανισθεί ιολογική υποτροπή πρέπει να διεξάγεται δοκιμασία αντοχής. Στην περίπτωση εμφάνισης αντοχής η αγωγή πρέπει να τροποποιείται.

Το Hepsera περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Συνεπώς, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων, με την μεσολάβηση του CYP450, του adefovir με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι μικρή, με βάση τα αποτελέσματα *in vitro* πειραμάτων, κατά τα οποία το adefovir δεν επηρέασε καμία από τις συνηθισμένες CYP ισομορφές που είναι γνωστό ότι έχουν ρόλο στον ανθρώπινο μεταβολισμό φαρμάκων και βασίζονται στο μονοπάτι απομάκρυνσης του adefovir. Κλινική μελέτη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος έδειξε ότι δεν σημειώνεται φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση όταν το adefovir dipivoxil 10 mg μία φορά την ημέρα συγχωρηγήθηκε με tacrolimus, ένα ανοσοκατασταλτικό το οποίο μεταβολίζεται πρωταρχικά μέσω του συστήματος CYP450. Η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του adefovir και του ανοσοκατασταλτικού κυκλοσπορίνη δεν θεωρείται επίσης πιθανή, επειδή η κυκλοσπορίνη μοιράζεται το ίδιο μεταβολικό μονοπάτι με το tacrolimus. Εν τούτοις, δεδομένου ότι το tacrolimus και η κυκλοσπορίνη μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία, συνιστάται σχολαστική παρακολούθηση όταν κάποιος από αυτούς τους παράγοντες συγχωρηγείται με το adefovir dipivoxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχωρήγηση adefovir dipivoxil 10 mg και λαμβουδίνης 100 mg δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ τόσο του ενός όσο και του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος.

Το adefovir απεκκρίνεται μέσω των νεφρών, με ένα συνδυασμό πειραματικής διήθησης και ενεργού σωληνωρικής έκκρισης. Η συγχωρήγηση adefovir dipivoxil 10 mg με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται είτε με σωληναριακή απέκκριση ή μεταβάλλουν την σωληνωρική λειτουργία μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στον ορό είτε του adefovir είτε του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξαιτίας της υψηλής φαρμακοκινητικής μεταβλητότητας της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της συγχωρήγησης του adefovir και της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης στο φαρμακοκινητικό προφίλ τόσο του ενός όσο και του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος. Συνιστάται προσοχή όταν τα δύο αυτά προϊόντα συγχωρηγούνται, ακόμα και αν μια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση δεν είναι πιθανή, δεδομένου ότι τα δύο προϊόντα απομακρύνονται μέσω διαφορετικών μονοπατιών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η χρήση του adefovir dipivoxil πρέπει να συνοδεύεται από τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.

Εγκυμοσύνη

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του adefovir dipivoxil σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα, στα οποία χορηγήθηκε ενδοφλεβίως adefovir κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Μελέτες σε πειραματόζωα με χορήγηση από το στόμα δεν παρέχουν ενδείξεις τερατογένεσης ή εμβρυοτοξικότητας.

Το adefovir dipivoxil δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης. Το adefovir dipivoxil συνιστάται να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του adefovir dipivoxil όσον αφορά στην μετάδοση της HBV από την μητέρα στο βρέφος. Ως εκ τούτου οι συνήθως συνιστώμενες διαδικασίες ανοσοποίησης των βρεφών πρέπει να ακολουθούνται για την πρόληψη μετάδοσης της HBV στο νεογνό.

Θηλασμός

Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνιστάται οι μητέρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με adefovir dipivoxil να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με τις επιπτώσεις του adefovir dipivoxil στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις του adefovir dipivoxil στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, με βάση το προφίλ ασφαλείας και το μηχανισμό δράσης, το adefovir dipivoxil αναμένεται να έχει καμία ή ασήμαντη επίδραση σε αυτές τις ικανότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων της αγωγής με adefovir dipivoxil ήταν καταβολή (13%), κεφαλαλγία (9%), κοιλιακό άλγος (9%) και ναυτία (5%).

Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της αγωγής έως και 203 εβδομάδες με adefovir dipivoxil ήταν αυξημένη κρεατινίνη (7%) και καταβολή (5%).

β. Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία και από τρεις πιλοτικές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β:

- σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, στις οποίες 522 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο έλαβαν διπλή τυφλή αγωγή με adefovir dipivoxil 10 mg (n=294) ή εικονικό φάρμακο (n=228) για 48 εβδομάδες.
- σε μία μελέτη ανοικτής θεραπείας στην οποία ασθενείς πριν (n=226) και μετά (n=241) τη μεταμόσχευση ήπατος με HBV αντοχή στη λαμβουδίνη, έλαβαν αγωγή με adefovir dipivoxil 10 mg μία φορά ημερησίως, έως και 203 εβδομάδες, με διάμεση χρονική περίοδο αγωγής από 51 έως 99 εβδομάδες, αντίστοιχα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανόν να συσχετίζονται με την αγωγή καταγράφονται παρακάτω, ανά κατηγορία οργάνου συστήματος του οργανισμού και συχνότητα εμφάνισης (βλ. Πίνακα 1). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Η συχνότητα ορίζεται ως πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ή μη γνωστή (προσδιοριζόμενη από την επιτήρηση της ασφαλείας μετά την κυκλοφορία και η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Συνοπτική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το adefovir dipivoxil βάσει κλινικής μελέτης και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

Συχνότητα	Adefovir dipivoxil
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Συχνές:	Κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Συχνές:	Διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, μετεωρισμός
Μη γνωστές:	Παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές:	Εξάνθημα, κνησμός
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Μη γνωστές:	Οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) και μυοπάθεια, και οι δύο σχετίζονται με την κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	
Πολύ συχνές:	Αυξήσεις της κρεατινίνης
Συχνές:	Νεφρική ανεπάρκεια, μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, υποφωσφαταιμία
Όχι συχνές:	Κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi)
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Πολύ συχνές:	Καταβολή

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Παροξυσμοί ηπατίτιδας:

Κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις παροξυσμών της ηπατίτιδας παρατηρήθηκαν μετά τη διακοπή της αγωγής με adefovir dipivoxil 10 mg (βλ. παράγραφο 4.4).

Μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφαλείας σε ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο:

Σε μία μακροχρόνια μελέτη για την ασφάλεια σε 125 HBeAg αρνητικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά αμετάβλητο μετά από διάμεση έκθεση 226 εβδομάδων. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στη νεφρική λειτουργία. Εν τούτοις, αναφέρθηκαν ήπιες έως μέτριες αυξήσεις των συγκεντρώσεων κρεατινίνης ορού, υποφωσφαταιμία και μείωση των συγκεντρώσεων καρνιτίνης στο 3%, 4% και 6% των ασθενών αντίστοιχα κατά την παρατεταμένη αγωγή.

Σε μία μακροχρόνια μελέτη για την ασφάλεια σε 65 HBeAg θετικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (μετά από διάμεση έκθεση 234 εβδομάδων), 6 ασθενείς (9%) είχαν επιβεβαιωμένες αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού τουλάχιστον 0.5 mg/dl από την έναρξη της θεραπείας, με 2 από τους ασθενείς να διακόπτονται από τη μελέτη εξαιτίας της αυξημένης συγκέντρωσης της κρεατινίνης ορού. Οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινίνης ≥ 0.3 mg/dl μέχρι την 48^η εβδομάδα διέτρεχαν στατιστικά, σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για επακόλουθη επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινίνης ≥ 0.5 mg/dl. Υποφωσφαταιμία και μείωση των επιπέδων καρνιτίνης αναφέρθηκαν στο 3% των ασθενών που έλαβαν παρατεταμένη θεραπεία.

Με βάση τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία, η μακροχρόνια θεραπεία με adefovir dipivoxil μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας με αποτέλεσμα νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασφάλεια σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη νόσο:

Η νεφροτοξικότητα είναι ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του προφίλ ασφαλείας του adefovir dipivoxil σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος και σε ασθενείς μετά από τη μεταμόσχευση ήπατος το τέσσερα τοις εκατό (19 από 467) των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με adefovir dipivoxil λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από τους νεφρούς.

δ. Παιδιατρικός πληθυσμός

Λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, το Hepsera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η χορήγηση 500 mg adefovir dipivoxil για 2 εβδομάδες και 250 mg ημερησίως για 12 εβδομάδες έχει συσχετισθεί με τις γαστρεντερικές διαταραχές που αναφέρονται ανωτέρω και ανορεξία.

Εάν παρατηρηθεί υπερδοσολογία, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας και πρέπει να χορηγηθεί η συνήθης υποστηρικτική αγωγή όπως απαιτείται.

Το adefovir μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση, η διάμεση κάθαρση του adefovir με αιμοκάθαρση είναι 104 ml/min. Η αποβολή του adefovir με περιτοναϊκή κάθαρση δεν έχει μελετηθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AF08.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:

Το adefovir dipivoxil είναι ένα από του στόματος προφάρμακο του adefovir, ενός ακυκλικού νουκλεοτιδικού φωσφονικού αναλόγου της μονοφωσφορικής αδενοσίνης, το οποίο μεταφέρεται ενεργά εντός των κυττάρων των θηλαστικών, όπου μετατρέπεται από τα ένζυμα του ξενιστή σε διφωσφορικό adefovir. Το διφωσφορικό adefovir αναστέλλει τις πολυμεράσες των ιών με ανταγωνισμό για άμεση δέσμευση με το φυσικό υπόστρωμα (τριφωσφορική δεοξυαδενοσίνη) και μετά την ενσωμάτωση στο DNA του ιού, προκαλεί τερματισμό της DNA αλυσίδας. Το διφωσφορικό adefovir αναστέλλει εκλεκτικά τις HBV DNA πολυμεράσες σε συγκεντρώσεις 12, 700, 10 φορές χαμηλότερες από αυτές που χρειάζονται για να αναστείλουν τις ανθρώπινες DNA πολυμεράσες α β και γ, αντίστοιχα. Το διφωσφορικό adefovir έχει ενδοκυττάριο χρόνο ημίσειας ζωής 12 και 36 ώρες σε ενεργοποιημένα και εν ηρεμία λεμφοκύτταρα.

Το adefovir είναι δραστικό *in vitro* έναντι των ηπατοτρόπων DNA ιών, συμπεριλαμβανομένων όλων των συνήθων μορφών HBV αντοχής στη λαμβουδίνη (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), των συσχετιζόμενων με φαμσυκλοβίρη μεταλλάξεων (Vrt173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S ή rtV207I) και των μεταλλάξεων της ηπατίτιδας Β που διαφεύγουν της ανοσοσφαιρίνης (rtT128N και rtW153) καθώς και σε *in vivo* μοντέλα πειραματοζώων ιικού πολλαπλασιασμού.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:

Το όφελος του adefovir dipivoxil παρουσιάζεται με βάση ιστολογικές, βιοχημικές και ορολογικές ανταποκρίσεις σε ενήλικες με:

- ΗBeAg θετική και ΗBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.
- HBV αντοχή στη λαμβουδίνη, με είτε αντιρροπούμενη είτε μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, περιλαμβανομένων ασθενών πριν και μετά τη μεταμόσχευση ήπατος ή με συνυπάρχουσα HIV

λοίμωξη. Στην πλειοψηφία των μελετών αυτών το adefovir dipivoxil 10 mg προσετέθη στην υπάρχουσα αγωγή με λαμβουδίνη, σε ασθενείς μη ανταποκρινόμενους στη θεραπεία με λαμβουδίνη.

Σε αυτές τις κλινικές μελέτες οι ασθενείς είχαν ενεργό ιική αντιγραφή (HBV DNA \geq 100.000 αντίγραφα/ml) και αυξημένα επίπεδα της ALT (\geq 1,2 το Ανώτερο Φυσιολογικό Όριο (ΑΦΟ)).

Εμπειρία σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο: Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (σύνολο n=522) σε HBeAg θετικούς ή σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς ($p < 0,001$) στην ομάδα του adefovir dipivoxil 10 mg (53% και 64% αντίστοιχα) εμφάνισαν ιστολογική βελτίωση από την έναρξη κατά την 48^η εβδομάδα συγκριτικά με τις ομάδες εικονικού φαρμάκου (25% και 33%). Ως βελτίωση καθορίστηκε η ελάττωση κατά δύο βαθμούς ή περισσότερο από την αρχική τιμή στην κλίμακα Knodell φλεγμονής - νέκρωσης χωρίς ταυτόχρονη επιβάρυνση της βαθμολογίας στην κλίμακα ίνωσης Knodell. Ιστολογική βελτίωση διαπιστώθηκε ασχέτως των αρχικών δημογραφικών στοιχείων και των χαρακτηριστικών της ηπατίτιδας Β, συμπεριλαμβανομένης προηγούμενης αγωγής με α-ιντερφερόνη. Υψηλά επίπεδα της ALT κατά την έναρξη ($\geq 2 \times$ ΑΦΟ) και βαθμολογίες του Δείκτη Ιστολογικής Δραστηριότητας Knodell (≥ 10) και χαμηλό HBV DNA ($\leq 7,6 \log_{10}$ αντίγραφα/ml) συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη ιστολογική βελτίωση. Τυφλές, εν σειρά αξιολογήσεις της φλεγμονώδους-νεκρωτικής δραστηριότητας και της ίνωσης κατά την έναρξη στη μελέτη και την 48^η εβδομάδα κατέδειξαν ότι ασθενείς υπό αγωγή με adefovir dipivoxil 10 mg εμφάνισαν βελτίωση όσον αφορά την βαθμολογία νέκρωσης-φλεγμονής και ίνωσης συγκριτικά με τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αξιολόγηση της μεταβολής στην ίνωση μετά θεραπεία 48 εβδομάδων, με τη χρήση της κλίμακας Knodell, επιβεβαιώνει ότι ασθενείς υπό αγωγή με adefovir dipivoxil 10 mg, εμφανίζουν μεγαλύτερη ύφεση και μικρότερη εξέλιξη της ίνωσης από τους ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο.

Στις δύο ανωτέρω αναφερόμενες μελέτες, η αγωγή με adefovir dipivoxil 10 mg συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις του HBV DNA ορού (3,52 και 3,91 \log_{10} αντίγραφα/ml αντίστοιχα, έναντι 0,55 και 1,35 \log_{10} αντίγραφα/ml), αυξημένο ποσοστό ασθενών με ομαλοποίηση της ALT (48 και 72% έναντι 16 και 29%) ή αυξημένο ποσοστό ασθενών με HBV DNA ορού κάτω των ορίων ποσοτικοποίησης (< 400 αντίγραφα/ml παρακολούθηση με προσδιορισμός PCR Roche Amplicor) (21 και 51% έναντι 0%) όταν συγκρίνεται με εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη με HBeAg θετικούς ασθενείς, η HBeAg ορομετατροπή (12%) και η αρνητικοποίηση του HBeAg (24%) διαπιστώθηκε σημαντικά συχνότερα σε ασθενείς που ελάμβαναν adefovir dipivoxil 10 mg, από ότι σε ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (6% και 11% αντίστοιχα), μετά 48 εβδομάδες θεραπείας.

Στη μελέτη με HBeAg θετικούς ασθενείς η αγωγή πέραν των 48 εβδομάδων είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση των επιπέδων HBV DNA ορού και αύξηση του ποσοστού των ασθενών με ομαλοποίηση της ALT, της απώλειας του HBeAg και ορομετατροπή.

Στην μελέτη με HBeAg αρνητικούς ασθενείς σε αγωγή με adefovir dipivoxil (0-48 εβδομάδες) οι ασθενείς επανατυχαίοποιήθηκαν με τυφλό τρόπο, ώστε να εξακολουθήσουν την αγωγή με adefovir dipivoxil ή να λάβουν εικονικό φάρμακο για 48 επιπλέον εβδομάδες. Την 96^η εβδομάδα οι ασθενείς οι οποίοι εξακολουθούσαν να λαμβάνουν adefovir dipivoxil 10 mg είχαν διατηρήσει την καταστολή του HBV ορού με διατήρηση της μείωσης η οποία παρατηρήθηκε την 48^η εβδομάδα. Σε περισσότερο από τα δύο τρίτα των ασθενών η καταστολή του HBV DNA ορού συσχετίστηκε με την ομαλοποίηση των επιπέδων της ALT. Στους περισσότερους ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν τη θεραπεία με adefovir dipivoxil τα επίπεδα των HBV DNA και της ALT επανήλθαν στις αρχικές τιμές.

Η αγωγή με adefovir dipivoxil είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ηπατικής ίνωσης από την έναρξη στη μελέτη έως την 96^η εβδομάδα θεραπείας κατά την ανάλυσή της με τη χρήση της κλίμακας Ishak (διάμεση μεταβολή : $\Delta = -1$). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη διάμεση κλίμακα ίνωσης μεταξύ των ομάδων με τη χρήση της κλίμακας ίνωσης Knodell.

Στους ασθενείς οι οποίοι συμπλήρωσαν τις πρώτες 96 εβδομάδες της μελέτης με HBeAg αρνητικούς ασθενείς και έλαβαν αγωγή με adefovir dipivoxil 10 mg από την 49^η έως την 96^η εβδομάδα, δόθηκε η ευκαιρία να λάβουν ανοικτή θεραπεία με adefovir dipivoxil από την 97^η εβδομάδα της μελέτης έως τη 240^η εβδομάδα. Τα επίπεδα των HBV DNA παρέμειναν μη ανιχνεύσιμα και τα επίπεδα της ALT ομαλοποιήθηκαν στα δυο τρίτα περίπου των ασθενών οι οποίοι ακολούθησαν αγωγή με adefovir dipivoxil για έως 240 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε κλινικά και στατιστικά σημαντική βελτίωση της ίνωσης στις μεταβολές της κλίμακας Ishak από την έναρξη της αγωγής με adefovir dipivoxil έως το τέλος της μελέτης (240^η εβδομάδα) (μέσες μεταβολές: Δ=-1). Περί το τέλος της μελέτης, 7 από 12 ασθενείς (58%) με γεφυροποιοί ίνωση ή κίρρωση κατά την έναρξη στη μελέτη, είχαν βελτιωμένη κλίμακα ίνωσης Ishak της τάξης των ≥ 2 βαθμών. Σε πέντε ασθενείς επετεύχθη και διατηρήθηκε η ορομετατροπή του HBsAg (HBsAg- αρνητικό / HBsAb-θετικό).

Εμπειρία σε ασθενείς πριν και μετά την μεταμόσχευση ήπατος με HBV ανοχή στη λαμβουδίνη: Σε μία κλινική μελέτη σε 394 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με HBV ανοχή στη λαμβουδίνη (πριν από τη μεταμόσχευση ήπατος (n=186) και μετά τη μεταμόσχευση ήπατος (n=208), η θεραπεία με adefovir dipivoxil 10 mg είχε ως αποτέλεσμα μία διάμεση ελάττωση του HBV DNA ορού κατά 4,1 και 4,2 log₁₀ αντίγραφα/ml αντίστοιχα την 48^η εβδομάδα. Στις ομάδες ασθενών πριν την μεταμόσχευση ήπατος και μετά την μεταμόσχευση ήπατος, σε 77 από 109 (71%) ασθενείς και σε 64 από 159 (40%) ασθενείς αντίστοιχα, επετεύχθησαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA την 48^η εβδομάδα (< 1.000 αντίγραφα/ml παρακολούθηση με προσδιορισμό PCR Roche Amplicor). Η θεραπεία με adefovir dipivoxil 10 mg εμφάνισε παρόμοια αποτελεσματικότητα ανεξαρτήτως του τύπου ανοχής στη λαμβουδίνη των HBV DNA μεταλλάξεων της πολυμεράσης κατά την έναρξη στην μελέτη. Βελτιώσεις ή σταθεροποίηση παρατηρήθηκαν στην βαθμολογία Child-Pugh-Turcotte. Ομαλοποίηση της ALT, της λευκωματίνης, της χολερυθρίνης και του χρόνου προθρομβίνης παρατηρήθηκαν στο 51-85% των ασθενών την 48^η εβδομάδα.

Στην ομάδα ασθενών πριν την μεταμόσχευση ήπατος, σε 25 από 33 (76%) ασθενείς επετεύχθησαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA και στο 84% των ασθενών ομαλοποίηση της ALT την 96^η εβδομάδα. Στην ομάδα ασθενών μετά την μεταμόσχευση ήπατος, σε 61 από 94 (65%) και σε 35 από 65 (78%) ασθενείς επετεύχθησαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA κατά την 96^η και 144^η εβδομάδα αντίστοιχα και στο 70% και 58% των ασθενών ομαλοποίηση της ALT κατά τις επισκέψεις αυτές της μελέτης. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων, καθώς συσχετίζονται με την ιστολογική βελτίωση, δεν είναι γνωστή.

Εμπειρία σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και HBV ανοχή στη λαμβουδίνη: Σε μία διπλή τυφλή συγκριτική μελέτη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με HBV και ανοχή στην λαμβουδίνη (n=58), μετά από 48 εβδομάδες αγωγής με λαμβουδίνη μετά την έναρξη στην μελέτη δεν διαπιστώθηκε ελάττωση του HBV DNA. Σαράντα οκτώ εβδομάδες θεραπείας με adefovir dipivoxil 10 mg μόνο ή σε συνδυασμό με λαμβουδίνη, είχαν ως αποτέλεσμα μία παρόμοια, σημαντική ελάττωση των διαμέσων επιπέδων HBV DNA ορού από την έναρξη στην μελέτη (4,04 log₁₀ αντίγραφα/ml και 3,59 log₁₀ αντίγραφα/ml αντίστοιχα). Η κλινική σημασία αυτών των μεταβολών του HBV DNA, που παρατηρήθηκαν, δεν έχει καθορισθεί.

Εμπειρία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και HBV ανοχή στη λαμβουδίνη: Σε 40 HBeAg θετικούς ή HBeAg αρνητικούς ασθενείς με HBV ανοχή στη λαμβουδίνη και μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο που ελάμβαναν θεραπεία με 100 mg λαμβουδίνης, η επιπρόσθετη χορήγηση adefovir dipivoxil 10 mg για 52 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα μία διάμεση ελάττωση του HBV DNA κατά 4,6 log₁₀ αντίγραφα/ml. Παρατηρήθηκε επίσης, βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας μετά ένα χρόνο θεραπείας.

Εμπειρία σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη και HBV ανοχή στη λαμβουδίνη: Σε μία μελέτη ερευνητού ανοικτής επισήμανσης, σε 35 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β από HBV με ανοχή στη λαμβουδίνη και συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη, η συνεχής θεραπεία με adefovir dipivoxil 10 mg είχε ως αποτέλεσμα προοδευτική ελάττωση των επιπέδων HBV DNA και της ALT ορού καθ' όλη την διάρκεια 144 εβδομάδων.

Σε μια δεύτερη μελέτη ανοικτής επισήμανσης, ενός σκέλους, 10 mg adefovir dipivoxil και πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη alpha-2a προστέθηκαν σε συνεχιζόμενη θεραπεία με λαμβουδίνη σε 18 ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV/HBV και HBV αντοχή στη λαμβουδίνη. Όλοι οι ασθενείς ήταν HBeAg θετικοί με μέση τιμή κυττάρων CD4 441 κύτταρα/mm³ (κανένας ασθενής δεν είχε τιμή κυττάρων CD4 < 200 κύτταρα/mm³). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τα επίπεδα HBV DNA ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτά κατά την έναρξη της θεραπείας μέχρι 48 εβδομάδες θεραπείας, ενώ τα επίπεδα της ALT μειώθηκαν προοδευτικά από τη 12^η εβδομάδα. Εν τούτοις, η ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας ως προς τα επίπεδα HBV DNA δεν διατηρήθηκε εκτός θεραπείας, καθώς όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν επανεμφάνιση HBV DNA μετά από τη διακοπή του adefovir dipivoxil και της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης alpha-2a. Κανένας ασθενής δεν έγινε HBsAg αρνητικός ή HBeAg αρνητικός κατά τη διάρκεια της μελέτης. Λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος και του σχεδιασμού της μελέτης, ειδικότερα της απουσίας σκελών θεραπείας κατά τη μονοθεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη alpha-2a και κατά τη μονοθεραπεία με adefovir dipivoxil, δεν είναι δυνατό να εξαχθούν επίσημα συμπεράσματα για το βέλτιστο θεραπευτικό χειρισμό των ασθενών με συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη και HBV αντοχή στη λαμβουδίνη.

Κλινική αντοχή σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν adefovir dipivoxil ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με λαμβουδίνη: Σε αρκετές κλινικές μελέτες (HBeAg θετικοί, HBeAg αρνητικοί, πριν και μετά από μεταμόσχευση ήπατος με HBV αντοχή στη λαμβουδίνη καθώς και με HBV αντοχή στη λαμβουδίνη και συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη ασθενείς), γονοτυπικές αναλύσεις έλαβαν χώρα σε HBV ιούς σε 379 από συνολικά 629 ασθενείς υπό αγωγή με adefovir για 48 εβδομάδες. Δεν διαπιστώθηκαν μεταλλάξεις της HBV DNA πολυμεράσης συσχετιζόμενες με αντοχή στο adefovir, όταν οι ασθενείς ελέγχθηκαν γονοτυπικά κατά την έναρξη και κατά την 48^η εβδομάδα. Μετά από την 96^η, την 144^η, την 192^η και τη 240^η εβδομάδα αγωγής με adefovir dipivoxil, η αντοχή επιτηρήθηκε σε 293, 221, 116 και 64 ασθενείς αντίστοιχα. Δύο νέες διατηρημένες μεταλλάξεις θέσης εντοπίστηκαν στην περιοχή D του γονιδίου της HBV πολυμεράσης (rtN236T και rtA181V), οι οποίες προκάλεσαν κλινική αντοχή στο adefovir dipivoxil. Οι αθροιστικές πιθανότητες ανάπτυξης αυτών των συσχετιζόμενων με το adefovir dipivoxil μεταλλάξεων αθροιστικά σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με adefovir dipivoxil ήταν 0% την 48^η εβδομάδα και περίπου 2%, 7%, 14% και 25% μετά από την 96^η, την 144^η, την 192^η και τη 240^η εβδομάδα, αντίστοιχα.

Κλινική αντοχή σε μελέτες μονοθεραπείας σε ασθενείς χωρίς εμπειρία θεραπείας με νουκλεοσίδια: Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν adefovir dipivoxil ως μονοθεραπεία (μελέτη με HBeAg αρνητικούς ασθενείς), η αθροιστική πιθανότητα ανάπτυξης μεταλλάξεων συσχετιζόμενων με αντοχή στο adefovir ήταν 0%, 3%, 11%, 18% και 29% κατά την 48^η, την 96^η, την 144^η, την 192^η και τη 240^η εβδομάδα αντίστοιχα. Επιπλέον, η μακροπρόθεσμη (4 έως 5 έτη) ανάπτυξη αντοχής στο adefovir dipivoxil ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς με επίπεδα HBV DNA ορού κάτω του ορίου ποσοτικοποίησης (< 1.000 αντίγραφα/ml) την 48^η εβδομάδα σε σύγκριση με ασθενείς με επίπεδα HBV DNA ορού άνω των 1.000 αντιγράφων/ml την 48^η εβδομάδα. Σε HBeAg θετικούς ασθενείς, η εμφάνιση μεταλλάξεων συσχετιζόμενων με αντοχή στο adefovir ήταν 3% (2/65), και 17% (11/65) και 20% (13/65) κατόπιν μιας μέσης διάρκειας έκθεσης 135, 189 και 235 εβδομάδων αντίστοιχα.

Κλινική αντοχή σε μελέτες στις οποίες το adefovir dipivoxil προστέθηκε σε συνεχιζόμενη αγωγή με λαμβουδίνη σε ασθενείς με αντοχή στη λαμβουδίνη: Σε μελέτη ανοικτής θεραπείας σε ασθενείς πριν και μετά τη μεταμόσχευση ήπατος με κλινική ένδειξη HBV αντοχής στη λαμβουδίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταλλάξεις στο adefovir την 48^η εβδομάδα. Μετά από έκθεση έως 3 έτη, κανένας ασθενής ο οποίος ελάμβανε και adefovir dipivoxil και λαμβουδίνη δεν ανέπτυξε αντοχή στο adefovir dipivoxil. Εν τούτοις, 4 ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν την αγωγή με λαμβουδίνη, ανέπτυξαν τη μετάλλαξη rtN236T ενώ ελάμβαναν adefovir dipivoxil ως μονοθεραπεία και σε όλους παρατηρήθηκε αρνητική έκβαση στα επίπεδα HBV ορού.

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα τόσο *in vitro* όσο και επί ασθενών, υποδεικνύουν ότι ο ιός HBV εκφράζοντας τη συσχετιζόμενη με αντίσταση στο adefovir μετάλλαξη rtN236T είναι ευαίσθητος στη λαμβουδίνη. Προκαταρκτικά κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η συσχετιζόμενη με το adefovir μετάλλαξη rtA181V μπορεί να προκαλέσει μειωμένη ευαισθησία στη λαμβουδίνη και η συσχετιζόμενη με τη λαμβουδίνη μετάλλαξη rtA181T μπορεί να προκαλέσει μειωμένη ευαισθησία στο adefovir dipivoxil.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ημερήσιας δόσης adefovir dipivoxil από 0,25 mg/kg έως 10 mg σε παιδιά (ηλικίας από 2 έως < 18 ετών) εξετάστηκαν σε διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 173 παιδιατρικούς ασθενείς (115 σε adefovir dipivoxil, 58 σε εικονικό φάρμακο) HBeAg θετικούς με χρόνια ηπατίτιδα Β, επίπεδα της ALT ορού $\geq 1,5$ x το Ανώτερο Φυσιολογικό Όριο (ΑΦΟ) και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Την 48^η εβδομάδα, σε παιδιά ηλικίας 2 έως 11 ετών, καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στα ποσοστά των ασθενών που εκπλήρωσαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο των επιπέδων HBV DNA ορού < 1.000 αντίγραφα/ml και φυσιολογικά επίπεδα της ALT μεταξύ του σκέλους σε εικονικό φάρμακο και του σκέλους σε adefovir dipivoxil. Στον πληθυσμό των εφήβων (n=83) (ηλικίας 12 έως < 18 ετών), σημαντικά περισσότεροι ασθενείς σε θεραπεία με adefovir dipivoxil εκπλήρωσαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο και έδειξαν σημαντικές μειώσεις των HBV DNA ορού (23%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο (0%). Εν τούτοις, τα ποσοστά των ασθενών στους οποίους επετεύχθη HBeAg ορομετατροπή την 48^η εβδομάδα, ήταν παρόμοια (11%) μεταξύ του σκέλους σε εικονικό φάρμακο και του σκέλους σε adefovir dipivoxil 10 mg στους έφηβους ασθενείς.

Συνολικά, το προφίλ ασφαλείας του adefovir dipivoxil στα παιδιά ήταν συμβατό με το γνωστό προφίλ σε ενήλικες ασθενείς. Εν τούτοις, ένασμα για υψηλότερο ποσοστό μειωμένης όρεξης και / ή πρόσληψης τροφής παρατηρήθηκε στο σκέλος σε adefovir dipivoxil σε σύγκριση με το σκέλος σε εικονικό φάρμακο. Την 48^η και 96^η εβδομάδα, οι μέσες μεταβολές από την έναρξη της θεραπείας στο βάρος και το ΔΜΣ, που υπολογίζονται με το Z score τείνουν να μειωθούν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με adefovir dipivoxil. Την 48^η εβδομάδα, δόθηκε η ευκαιρία σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο οι οποίοι δεν παρουσίασαν HBeAg ή HBsAg ορομετατροπή, συν σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με adefovir dipivoxil να λάβουν adefovir dipivoxil ανοικτής θεραπείας από την 49^η εβδομάδα της μελέτης έως την 240^η εβδομάδα. Ένα υψηλό ποσοστό (30%) ηπατικών εξάρσεων αναφέρθηκε μετά τη διακοπή από το adefovir dipivoxil κατά τη διάρκεια της φάσης ανοικτής θεραπείας 3 ετών της μελέτης. Επιπλέον, για τους λίγους ασθενείς που παρέμειναν στο φαρμακευτικό προϊόν την 240^η εβδομάδα (n=12) το ΔΜΣ που υπολογίζεται με το Z score ήταν χαμηλότερο από το τυπικό για την ηλικία και το φύλο τους. Πολύ λίγοι ασθενείς ανέπτυξαν μεταλλάξεις στο adefovir έως και 5 έτη. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών που παρέμειναν στα φαρμακευτικά προϊόντα πάνω από την 96^η εβδομάδα ήταν περιορισμένος. Λόγω των περιορισμών τους, τα κλινικά δεδομένα που είναι διαθέσιμα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων για την αναλογία οφέλους/κίνδυνο από την αγωγή με adefovir στα παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β (βλ. παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το adefovir dipivoxil είναι ένας διπιβαλοΐλ-οξυμεθυλ-εστέρας προφάρμακο της δραστικής ουσίας adefovir, ένα ακυκλικό νουκλεοτιδικό ανάλογο το οποίο μεταφέρεται ενεργά εντός των κυττάρων, όπου μετατρέπεται από τα ένζυμα του ξενιστή σε διφωσφορικό adefovir.

Απορρόφηση: Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του adefovir από τα 10 mg adefovir dipivoxil είναι 59%. Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης adefovir dipivoxil 10 mg σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, η διάμεση (εύρος) μέγιστη συγκέντρωση ορού (C_{max}) επετεύχθη μετά από 1,75 ώρες (0,58-4,0 ώρες). Η διάμεση τιμή C_{max} και $AUC_{0-\infty}$ ήταν 16,70 (9,66-30,56) ng/ml και 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml, αντίστοιχα. Η συστηματική έκθεση στο adefovir δεν επηρεάστηκε όταν 10 mg adefovir dipivoxil χορηγήθηκαν με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Το t_{max} επιβραδύνθηκε κατά δύο ώρες.

Κατανομή: Προκλινικές μελέτες καταδεικνύουν ότι μετά από την από του στόματος χορήγηση του adefovir dipivoxil, το adefovir κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να εμφανίζονται στους νεφρούς, το ήπαρ και το έντερο. Η, *in vitro*, πρωτεϊνική δέσμευση του adefovir με πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού στον άνθρωπο είναι $\leq 4\%$, στο εύρος συγκέντρωσης του adefovir από 0,1 έως 25 $\mu\text{g/ml}$. Ο όγκος κατανομής, σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 1,0 έως 3,0 mg/kg /ημέρα είναι 392 ± 75 και 352 ± 9 ml/kg, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός: Μετά την από του στόματος χορήγηση, το adefovir dipiroxil, μετατρέπεται γρήγορα σε adefovir. Σε συγκεντρώσεις σημαντικά υψηλότερες (> 4.000 πλάσιες) από τις παρατηρούμενες *in vivo*, το adefovir δεν ανέστειλε καμία από τις παρακάτω ανθρώπινες CYP450 ισομορφές, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα αυτών των *in vitro* πειραμάτων και τη γνωστή οδό απέκκρισης του adefovir, είναι μικρή η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με τη μεσολάβηση του CYP450, του adefovir με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Αποβολή: Το adefovir απεκκρίνεται μέσω των νεφρών με ένα συνδυασμό σπειραματικής διήθησης και ενεργού σωληνωριακής απέκκρισης. Η διάμεση (ελάχιστη-μέγιστη) νεφρική κάθαρση του adefovir σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($Cl_{cr} > 80$ ml/min) είναι 211 ml/min (172-316 ml/min), περίπου διπλάσια από την υπολογιζόμενη κάθαρση κρεατινίνης (μέθοδος Cockcroft-Gault). Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση adefovir dipiroxil 10 mg, το 45% της δόσης ανακτάται ως adefovir στα ούρα εντός 24 ωρών. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του adefovir μειώθηκαν κατά δευτέρου βαθμού εκθετικό τρόπο, με μία διάμεση τελική ημιζωή απέκκρισης 7,22 ώρες (4,72-10,70 ώρες).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα: Η φαρμακοκινητική του adefovir είναι ανάλογη της δόσης όταν χορηγείται ως adefovir dipiroxil εντός του δοσολογικού εύρους από 10 έως 60 mg. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση του adefovir dipiroxil 10 mg ημερησίως, δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική του adefovir.

Φύλο, ηλικία και εθνικότητα: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του adefovir, ήταν παρόμοιες σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς. Δεν διεξήχθησαν φαρμακοκινητικές μελέτες σε ηλικιωμένους. Οι φαρμακοκινητικές μελέτες διεξήχθησαν κυρίως σε καυκάσιους ασθενείς. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν φαίνεται να υποδηλώνουν διαφορές στην φαρμακοκινητική, ανάλογα με τη φυλή.

Νεφρική ανεπάρκεια: Ο μέσος όρος (\pm SD) των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του adefovir μετά από χορήγηση μιας μόνον δόσης adefovir dipiroxil 10 mg σε ασθενείς με διαφορετικού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, περιγράφονται στον κατωτέρω πίνακα:

Ομάδα Νεφρικής Λειτουργίας	Φυσιολογική Λειτουργία	Ήπια Ανεπάρκεια	Μέτρια Ανεπάρκεια	Σοβαρή Ανεπάρκεια
Κάθαρση Κρεατινίνης κατά την ένταξη (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	1240 \pm 629
CL/F (ml/min)	469 \pm 99,0	356 \pm 85,6	237 \pm 118	91,7 \pm 51,3
$CL_{νεφρική}$ (ml/min)	231 \pm 48,9	148 \pm 39,3	83,9 \pm 27,5	37,0 \pm 18,4

Μία τετράωρη συνεδρία αιμοκάθαρσης απομακρύνει περίπου 35% της δόσεως του adefovir. Το αποτέλεσμα της περιτοναϊκής κάθαρσης στην απομάκρυνση του adefovir δεν έχει αξιολογηθεί.

Συνιστάται το δοσολογικό μεσοδιάστημα του adefovir dipiroxil 10 mg να τροποποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 ml/min. Το adefovir dipiroxil δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min ή σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική ανεπάρκεια: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες ήταν παρόμοιες για ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του adefovir dipiroxil μελετήθηκαν σε μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με ημερήσια δόση 0,25 mg/kg adefovir dipiroxil 10 mg σε παιδιά (ηλικίας από 2 έως < 18 ετών). Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής κατέδειξε ότι ήταν συγκρίσιμη η έκθεση στο adefovir μεταξύ 3 ηλικιακών ομάδων. Στις ομάδες των 2 έως 6 ετών (0,3 mg/kg), 7 έως 11 ετών (0,25 mg/kg) και 12 έως 17 ετών (10 mg) και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, επετεύχθη η έκθεση στο adefovir dipiroxil στο εύρος-στόχο (για αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βλ. παράγραφο 5.1.), που βασίστηκε στις συγκεντρώσεις του adefovir στο

πλάσμα ενηλίκων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β και αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η πρωταρχική περιοριστική της δόσης τοξική ενέργεια που συσχετίζεται με την χορήγηση του adefovir dipivoxil σε πειραματόζωα (ποντικούς, αρουραίους και πιθήκους) ήταν η νεφρική σωληνωριακή νεφροπάθεια που χαρακτηρίζεται από ιστολογικές μεταβολές και / ή αύξηση του αζώτου της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού. Σε πειραματόζωα με συστηματική έκθεση τουλάχιστον 3-10 φορές υψηλότερη από την επιτυγχανόμενη σε ανθρώπους με την συνιστώμενη θεραπευτική δόση των 10 mg ημερησίως, παρατηρήθηκε νεφροτοξικότητα.

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα ή αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και δεν υπήρξε εμβρυοτοξικότητα ή τερατογένεση σε αρουραίους ή κουνέλια που έλαβαν από του στόματος adefovir dipivoxil.

Όταν το adefovir χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε εγκύους αρουραίους σε δόσεις συσχετιζόμενες με αξιοσημείωτη μητρική τοξικότητα (συστηματική έκθεση 38 φορές μεγαλύτερη της επιτυγχανόμενης σε ανθρώπους υπό θεραπευτική δόση) παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα και αυξημένη συχνότητα εμβρυϊκών διαμαρτιών (ανασάρκα, πιεζόμενοι εξογκωμένοι οφθαλμοί, ομφαλοκήλη και περιελίξεις ουράς). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξη σε συστηματική έκθεση περίπου 12πλάσια της επιτυγχανόμενης σε ανθρώπους υπό θεραπευτική δοσολογία.

Το adefovir ήταν μεταλλαξιγόνο σε *in vitro* κυτταρική δοκιμασία λεμφώματος ποντικού (με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση), ήταν όμως κλαστογονικό σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ποντικού.

Το adefovir δεν ήταν μεταλλαξιγόνο σε δοκιμασίες μικροβιακής μεταλλαξιγονικότητας που περιλάμβαναν την *Salmonella typhimurium* (Ames) και την *Escherichia coli* παρουσία και απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Το adefovir προκάλεσε χρωμοσωμικές εκτροπές σε *in vitro* δοκιμασία λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος στον άνθρωπο, χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση.

Σε μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς, με adefovir dipivoxil, δεν διαπιστώθηκε, συσχετιζόμενη με την θεραπεία, αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκου σε αρουραίους και ποντικούς (συστηματική έκθεση περίπου 10πλάσια και 4πλάσια της επιτυγχανόμενης σε ανθρώπους υπό θεραπευτική δόση 10 mg ημερησίως, αντίστοιχα).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άμυλο προζελατινοποιημένο
Κροσκαρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μονοϋδρική λακτόζη
Τάλκης
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Hespera παρέχεται σε φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (high-density polyethylene (HDPE)) με πόμα ασφαλείας για παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 30 δισκία, αποξηραντική γέλη πυριτίου και υλικό συσκευασίας από ίνες.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 06 Μαρτίου 2003
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Μαρτίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM/EEEE

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφο 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Ο ΚΑΚ δεσμεύεται να διασφαλίσει τη συνεχή αξιολόγηση της διασταυρούμενης αντοχής του adefovir με καθιερωμένα και νέα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, καθώς και να παρέχει αναθεωρήσεις αυτών των αξιολογήσεων όταν γίνονται διαθέσιμα νέα δεδομένα. Ο ρόλος του adefovir και της πρόσθετης λαμβουδίνης+adefovir στη θεραπευτική στρατηγική για τον HBV πρέπει να εξετάζεται σε τακτική βάση υπό το πρίσμα των δεδομένων που προκύπτουν.	Όταν γίνονται διαθέσιμα τα δεδομένα

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΟΥΤΙΟΥ ΚΑΙ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hepsera 10 mg, δισκία
Adefovir dipivoxil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει adefovir dipivoxil 10 mg.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη, για περαιτέρω πληροφορίες βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία.
90 (3 φιάλες των 30) δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/251/001 30 δισκία
EU/1/03/251/002 90 (3 φιάλες των 30) δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Hepsera
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Hepsera 10 mg δισκία Adefovir dipivoxil

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Hepsera και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Hepsera
3. Πώς να πάρετε το Hepsera
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Hepsera
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Hepsera και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Hepsera

Το Hepsera ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αντιϊικά φάρμακα.

Ποια είναι η χρήση του

Το Hepsera χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β, μιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) σε ενήλικες. Η λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β οδηγεί σε βλάβη του ήπατος. Το Hepsera μειώνει την ποσότητα του ιού στον οργανισμό σας και έχει παρατηρηθεί ότι περιορίζει την ηπατική βλάβη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Hepsera

Μην πάρετε το Hepsera

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο adefovir, το adefovir dipivoxil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Μιλήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν υπάρχει πιθανότητα να είστε αλλεργικός στο adefovir, το adefovir dipivoxil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του Hepsera.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Hepsera.

- Ενημερώστε το γιατρό σας αν είχατε παλαιότερα εκδηλώσει νεφρική νόσο ή αν οι εξετάσεις έδειξαν προβλήματα με τους νεφρούς σας. Το Hepsera μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο λειτουργίας των νεφρών σας. Ο κίνδυνος να συμβεί αυτό είναι αυξημένος με τη μακροχρόνια χρήση του Hepsera. Ο γιατρός σας πρέπει να σας υποβάλει σε εξετάσεις για να ελέγξει ότι οι νεφροί και το ήπαρ σας λειτουργούν σωστά, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ανάλογα με τα αποτελέσματα των εξετάσεων αυτών ο γιατρός σας ενδέχεται να σας προτείνει αλλαγή της συχνότητας λήψης του Hepsera.

- Εάν είστε άνω των 65 ετών, ο γιατρός σας ίσως παρακολουθεί την υγεία σας πιο στενά.
- **Μην σταματήσετε να παίρνετε το Hepsera χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.**
- **Αφού σταματήσετε το Hepsera, μιλήστε αμέσως στο γιατρό σας για οποιοδήποτε νέο, ασυνήθιστο ή επιδεινούμενο σύμπτωμα παρατηρήσατε μετά τη διακοπή της θεραπείας.** Μερικοί ασθενείς είχαν συμπτώματα ή αιματολογικές εξετάσεις που έδειξαν ότι η ηπατίτιδά τους επιδεινώθηκε μετά την διακοπή της θεραπείας με το Hepsera. Είναι καλύτερα ο γιατρός σας να παρακολουθεί την υγεία σας μετά τη διακοπή της θεραπείας με Hepsera. Μπορεί να χρειαστείτε αιματολογικές εξετάσεις για αρκετούς μήνες μετά τη θεραπεία.
- **Μόλις ξεκινήσετε να παίρνετε Hepsera:**
 - **προσέξτε για πιθανά σημάδια γαλακτικής οξέωσης** – βλ. παράγραφο 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.
 - **Ο γιατρός σας θα υποδείξει αιματολογικές εξετάσεις κάθε τρεις μήνες,** ώστε να ελέγξει αν το φάρμακό σας διατηρεί υπό έλεγχο τη λοίμωξή σας από χρόνια ηπατίτιδα Β.
- **Προσέξτε να μη μολύνετε άλλους ανθρώπους.** Το Hepsera δεν μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή αιματογενούς μόλυνσης. Πρέπει να συνεχίζετε να λαμβάνετε τις κατάλληλες προφυλάξεις για να το αποφύγετε. Υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο για να προφυλάξει αυτούς που κινδυνεύουν να μολυνθούν με τον ιό HBV.
- Εάν είστε HIV θετικός το φάρμακο αυτό δεν θα θέσει υπό έλεγχο την HIV λοίμωξή σας.

Παιδιά και έφηβοι

- **Το Hepsera δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών.**

Άλλα φάρμακα και Hepsera

- Μην πάρετε το Hepsera εάν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα που περιέχουν tenofovir.
- **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων ή φυτικών προϊόντων που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.
- **Είναι εξαιρετικά σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας** εάν λαμβάνετε ή έχετε πρόσφατα λάβει κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα που μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς σας ή να αλληλεπιδρούν με το Hepsera:
 - βανκομυκίνη και αμινογλυκοσίδες που χρησιμοποιούνται για μικροβιακές λοιμώξεις
 - αμοτερικίνη Β για μυκητιασικές λοιμώξεις
 - φοσκαρνέτη, cidofovir ή tenofovir disoproxil fumarate για ιογενείς λοιμώξεις
 - πενταμιδίνη, για άλλους τύπους λοιμώξεων.

Το Hepsera με τροφή και ποτό

Το Hepsera μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.** Δεν είναι γνωστό εάν είναι ασφαλής η χρήση του Hespera κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης κύησης.
- **Χρησιμοποιήστε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης,** προκειμένου να αποφευχθεί η κύηση, εάν είστε γυναίκα σε ηλικία τεκνοποίησης και παίρνετε το Hespera.
- **Μην θηλάζετε για όσο παίρνετε το Hespera.** Δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία του φαρμάκου αυτού περνά στο ανθρώπινο γάλα.

Το Hespera περιέχει λακτόζη

Εάν έχετε δυσανεξία στη λακτόζη ή σας έχουν πει ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, μιλήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε το Hespera.

3. Πώς να πάρετε το Hespera

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αυτό απαιτείται για να εξασφαλίσετε ότι το φάρμακο είναι πλήρως δραστικό και για να μειωθεί η πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στη θεραπεία. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- **Η συνιστώμενη δόση** είναι ένα δισκίο 10 mg κάθε μέρα, που μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.
- **Διαφορετική δόση** μπορεί να δοθεί σε ασθενείς με **προβλήματα στους νεφρούς.**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Hespera από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία Hespera, επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Hespera ή κάνετε εμετό

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε κάποια δόση.

- **Εάν παραλείψετε κάποια δόση** του Hespera, πάρτε την το συντομότερο δυνατόν και στη συνέχεια πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση στην κανονική της ώρα.
- **Εάν έχει σχεδόν έρθει η ώρα για την επόμενη δόση,** μην πάρετε αυτήν που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις σε μικρό διάστημα μεταξύ τους).
- **Εάν έχετε αδιαθεσία (κάνετε εμετό) σε λιγότερο από 1 ώρα αφού πήρατε το Hespera** πάρτε ένα άλλο δισκίο. Δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο εάν κάνετε εμετό σε περισσότερο από 1 ώρα από τη λήψη του Hespera.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Hespera

- **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας σχετικά με οποιαδήποτε νέα,** ασυνήθιστα ή επιδεινούμενα συμπτώματα που θα παρατηρήσετε μετά τη διακοπή της θεραπείας. Βλ. παράγραφο 2 για περισσότερες λεπτομέρειες.
- **Μην διακόπτετε τη λήψη του Hespera** χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10.000 άτομα)

- **Η γαλακτική οξέωση είναι μια σοβαρή αλλά πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια από τη λήψη του Hepsera.** Μπορεί να προκαλέσει μεγάλη ποσότητα γαλακτικού οξέος στο αίμα και μεγέθυνση του ήπατος. Η γαλακτική οξέωση συναντάται πιο συχνά στις γυναίκες και ιδιαίτερα στις παχύσαρκες. Άνθρωποι με ηπατική νόσο μπορεί επίσης να κινδυνεύουν.

Μερικά σημάδια γαλακτικής οξέωσης είναι:

- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) και αδιαθεσία (εμετός)
- Στομαχικός πόνος

→ **Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Αυτές είναι κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες του Hepsera. Εάν εμφανίσετε κάποιες από αυτές, είναι απίθανο να είναι σοβαρές, αλλά πρέπει να το ελέγξετε. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά όσο λαμβάνετε το Hepsera.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Κεφαλαλγία
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Διάρροια
- Προβλήματα στην πέψη που περιλαμβάνουν δυσφορία ή αδιαθεσία μετά από κατανάλωση γευμάτων
- Στομαχικός πόνος
- Προβλήματα στους νεφρούς, όπως δείχνουν οι αιματολογικές εξετάσεις

→ Μιλήστε σε κάποιο γιατρό ή φαρμακοποιό εάν ανησυχείτε για κάποιο από αυτά.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αδυναμία

→Μιλήστε σε κάποιο γιατρό ή φαρμακοποιό εάν ανησυχείτε για αυτό.

Ανεπιθύμητες ενέργειες πριν ή μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Μερικοί ασθενείς εμφάνισαν:

- Εξάνθημα και κνησμό – συχνά
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή αδιαθεσία (εμετό) – συχνά
- Νεφρική ανεπάρκεια – συχνά
- Προβλήματα νεφρικής λειτουργίας – πολύ συχνά

→Μιλήστε σε κάποιο γιατρό ή φαρμακοποιό εάν ανησυχείτε για κάποιο από αυτά.

- Οι εξετάσεις επίσης μπορεί να δείξουν μείωση των φωσφορικών στο αίμα (συχνά) ή αύξηση της κρεατινίνης (πολύ συχνά).

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συχνότητα των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Νεφρική ανεπάρκεια
- Προβλήματα από τους νεφρούς μπορεί να οδηγήσουν σε μαλάκυνση των οστών (η οποία προκαλεί πόνο στα οστά και μερικές φορές οδηγεί σε κατάγματα) και μυϊκό πόνο ή αδυναμία.
- Φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Hepsera

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C (86°F). Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Επιστρέψτε τα εναπομείναντα δισκία στο φαρμακοποιό σας. Κρατήστε τα μόνο αν σας το πει ο γιατρός σας. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Hepsera

- Η **δραστική ουσία** είναι το adefovir dipivoxil. Κάθε δισκίο Hepsera περιέχει adefovir dipivoxil 10 mg.
- Τα άλλα συστατικά είναι προζελατινοποιημένο άμυλο, croscarmellose sodium, μονοϋδρική λακτόζη, τάλκης, στεατικό μαγνήσιο.

Εμφάνιση του Hepsera και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Hepsera 10 mg είναι στρογγυλά, λευκά έως υπόλευκα δισκία. Τα δισκία φέρουν στη μία τους πλευρά σημειωμένες τις ενδείξεις «GILEAD» και «10» και σχεδιασμένο το σχήμα του ήπατος στην άλλη μεριά. Τα δισκία Hepsera 10 mg παρέχονται σε φιάλες που περιέχουν 30 δισκία και αποξηραντική γέλη πυριτίου. Η αποξηραντική γέλη πυριτίου περιέχεται είτε σε ξεχωριστό φακελάκι είτε σε μικρό πλαστικό περιέκτη και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 (0) 910 871 986

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ)
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το adefovir, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Κατόπιν αιτήματος της PRAC, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας αναθεώρησε τις κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου Fanconi και της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Hepsera. Αναθεωρήθηκαν τα δεδομένα ασφάλειας που προέρχονται από 5 βασικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες οι οποίες συμπεριλάμβαναν συνολικά 1.174 ασθενείς. Βάσει αλγορίθμου ο οποίος ορίζει την ενδεχόμενη εμφάνιση κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας ή/και του συνδρόμου Fanconi ως επιβεβαιωμένες ανωμαλίες, 28 περιστατικά κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) ανακτήθηκαν στο σύνολο των κλινικών δεδομένων ασφάλειας. Αφού εξετάστηκε η περιγραφή των περιστατικών, τα 5 περιστατικά ενδεχόμενης κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας ή/και συνδρόμου Fanconi τεκμηριώθηκαν επαρκώς ως μη έχοντα εναλλακτική αιτιολογία ή/και ως έχοντα χρονική συσχέτιση με τη θεραπεία του Hepsera. Με βάση τα εν λόγω δεδομένα, η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αυτών αντιδράσεων του φαρμάκου υπολογίζεται σε 0,4%, γεγονός που τα κατατάσσει στην κατηγορία «όχι συχνές». Ως εκ τούτου, η κατηγορία συχνότητας εμφάνισης της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας και του συνδρόμου Fanconi αλλάζει από «μη γνωστή» σε «όχι συχνή» στην παράγραφο 4.8 της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Hepsera, καθώς και στην αντίστοιχη παράγραφο του φύλλου οδηγιών χρήσης. Επιπλέον, προκειμένου να δοθεί έμφαση στο γεγονός ότι η συχνότητα καθορίζεται περισσότερο από την κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια που συναντάται πιο συχνά, οι όροι συνδυάζονται ως εξής «Κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi)» αντί να παρατίθενται χωριστά.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το adefovir, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) adefovir παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.