

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEPSERA 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her tablet 10 mg Adefovir dipivoksil içerir.

Yardımcı maddeler: Her tablet 113 mg laktöz monohidrat, 9 mg kroscarmelloz sodyum içerir.
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz ile beyazımsı renkte, yuvarlak, düz yüzlü, konik kenarlı tabletler; bir yüzünde "GILEAD" ve "10" ve diğer yüzünde karaciğer şekli bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

HEPSERA, hepatit B viral replikasyonu olan naive ya da lamivudin dirençli ve mutant HBV enfeksiyonları bulunanlar da dahil olmak üzere kompanse veya dekompanse karaciğer hastalığı olan yetişkinlerde kronik hepatit B tedavisinde endikedir.

HEPSERA, etkin viral replikasyon kanıtı ve serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde persistan yükselmeye birlikte kompanse karaciğer hastalığı bulunan 12 yaş ve üzeri adolesanlarda kronik hepatit B tedavisinde endikedir.

Adefovir dipivoksil, lamivudine direnç gelişen hastalarda, direnç riskini azaltmak için, monoterapi olarak değil lamivudin ile birlikte kullanılmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, kronik hepatit B tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

Yetişkinler:

Tavsiye edilen doz, günde 1 adet HEPSERA'dır . Yiyeceklerle beraber veya ayrı olarak alınabilir.

Adolesanlar :

≥ 12 ila < 18 yaş arası adolesanlar için önerilen Hepsera dozu, yiyeceklerle veya aç karnına günde bir defa oral yolla alınan 10 mg'dir (bir tablet).

Tavsiye edilenden daha yüksek dozlar uygulanmamalıdır.

Optimum tedavi süresi bilinmemektedir. Tedavi cevabı ile hepatoselüler karsinom ve dekompanse siroz gibi uzun süreli sonuçları arasındaki ilişki bilinmemektedir.

Hastaların hepatit B biyokimyasal, virolojik ve serolojik göstergeleri her altı ayda bir izlenmelidir.

Tedavinin sonlandırılması aşağıdaki durumlarda düşünülebilir:

Sirozu olmayan HBeAg pozitif hastalarda tedavi, HBe serokonversiyonu (anti-HBe saptamasıyla HBeAg kaybı ve HBV DNA kaybı) doğrulandıktan sonra veya HBs serokonversiyonuna veya etkililik kaybına kadar en az 6-12 ay boyunca uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Herhangi bir geç virolojik nüksün saptanması için, tedavi kesildikten sonra, serum ALT ve HBV DNA'sı düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

Sirozu olmayan HBeAG negatif hastalarda tedavi, en azından HBs serokonversiyonuna veya etkililik kaybına dair kanıt bulunana kadar uygulanmalıdır. 2 yıldan daha uzun süre uzatılmış tedavide, seçilen tedavinin kesilmemesinin hasta için uygun olmaya devam ettiğini doğrulamak üzere düzenli yeniden değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Dekompanse karaciğer hastalığı olan veya sirozlu hastada, tedavinin kesilmesi önerilmez (bkz. Bölüm 4.4.)

Uygulama şekli :

Hepsera tabletleri, yiyeceklerle veya aç karnına günde bir defa oral yolla alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Adefovir renal atılım yoluyla elimine edilir ve kreatinin klirensi < 50 ml/dk olan veya diyalize giren hastalarda dozlama aralığının ayarlanması gerekmektedir. Böbrek fonksiyonuna göre önerilen dozlama sıklığı aşılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Önerilen doz aralığı değişikliği, son evre böbrek hastalığı olan hastalarda sınırlı verilerin ekstrapolasyonuna dayanmaktadır ve optimal olmayabilir.

Kreatinin klerens değeri 30 ile 49 ml/dk. arasında olan hastalar:

Bu hastalarda adefovir dipivoksilin (10 mg'lık tek tablet) 48 saatte bir uygulanması önerilir. Bu dozlama aralığı ayar kılavuzunun güvenilirliği ve etkililiği hakkında yalnızca sınırlı veri mevcuttur. Bu nedenle, bu hastalarda tedaviye klinik cevap ve böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Kreatinin klerensi < 30 ml/dk olan hastalar ve diyaliz hastaları:

Kreatinin klerensi < 30 ml/dk. olan veya diyalize giren hastalarda adefovir dipivoksil kullanımını destekleyecek güvenilirlik ve etkililik verileri yoktur. Bu nedenle, bu hastalarda adefovir dipivoksil kullanımı önerilmemektedir ve yalnızca potansiyel faydalar potansiyel risklerden daha fazla olduğu zaman kullanımı düşünülmelidir. Bu durumda mevcut sınırlı veriler, kreatinin klirensi 10 ile 29 ml/dk arasında olan hastalar için adefovir dipivoksilin (10 mg'lık tek tablet) 72 saatte bir uygulanabileceğine işaret etmektedir; hemodiyaliz hastaları için adefovir dipivoksil (10 mg'lık tek

tablet) 12 saatlik sürekli diyaliz (veya her biri 4 saat süren 3 diyaliz seansı) sonrasında 7 günde bir verilebilir. Bu hastalar, olası advers reaksiyonlar açısından ve etkililiğin korunduğundan emin olmak amacıyla yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Diğer diyaliz hastaları (örn. ambulatuvar periton diyaliz hastaları) veya kreatinin klirensi 10 ml/dk'nin altında olan ve hemodiyalize girmeyen hastalar için dozlama önerileri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm . 5.2).

Klinik direnç: Lamivudin-refrakter hastalar ve lamivudine direnç kanıtına (rtL180T, rtA181T ve/veya rtM204I/V'de mutasyonlar) sahip HBV barındıran hastalar, adefovire direnç riskini azaltmak amacıyla adefovir dipivoksil monoterapisi ile tedavi edilmemelidir. Adefovir, lamivudine-refrakter hastalarda ve rtL180M ve/veya rtM204I/V'de mutasyonları bulunan HBV barındıran hastalarda kombinasyon halinde kullanılabilir. Ancak, rtA181T mutasyonu içeren HBV barındıran hastalar için, adefovire azalan duyarlılık riski nedeniyle alternatif tedavi rejimleri göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Adefovir dipivoksili tek ajan olarak kullanan hastalarda rezistans riskini azaltmak için serum HBV DNA seviyesi halihazırda ya da 1 yıl sonrasında 1.000 kopya/ml üzerinde ise tedavi değişikliği düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililikle ilgili mevcut verilerin kısıtlı olmasından dolayı Hepsera kullanımı 12 yaşın altındaki çocuklarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

Adefovir, adefovir dipivoksil veya herhangi bir bileşenine aşırı duyarlılık gösterenlerde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

Adefovir dipivoksil tedavisi ile hepatit B virüsünün diğer kişilere geçme riskinin azaldığı kanıtlanmamıştır. Bu yüzden, hastalara uygun önlemleri almaları gerektiği hatırlatılmalıdır.

Böbrek fonksiyonu:

Adefovir, glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon kombinasyonu ile renal olarak vücuttan atılır. Adefovir dipivoksil tedavisi, böbrek yetmezliği ile karşılaşılmasına neden olabilir. Adefovir dipivoksil ile uzun dönemli tedavi, böbrek yetmezliği riskini arttırabilir. Böbrek fonksiyonu yeterli olan hastalarda böbrek yetmezliği riski düşükken, altta yatan böbrek fonksiyon bozukluğu veya riski olan hastalarda ve böbrek fonksiyonunu etkileyebilen ilaçlar alan hastalarda özel bir öneme sahiptir.

Adefovir dipivoksil ile tedaviyi başlatmadan önce tüm hastalarda kreatinin klerensinin hesaplanması önerilir.

Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda ve ilerlemiş karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda, adefovir kullanımının doz aralığının ayarlanması veya hepatit B enfeksiyonu için alternatif bir tedaviye geçilmesi düşünülmelidir. Bu hastalarda kronik hepatit B tedavisinin kesilmesi önerilmez.

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalar:

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalar, ilk yıl her dört haftada bir ve sonrasında her üç ayda bir serum kreatinindeki değişiklikler için izlenmeli ve kreatinin klerensi hesaplanmalıdır. Böbrek yetmezliği riski olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.8) böbrek fonksiyonunun daha sık izlenmesi gerektiği düşünülmelidir.

Kreatinin klerensi 30 ve 49 ml/dk arasında olan hastalar:

Adefovir dipivoksil doz aralığı bu hastalarda ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Buna ek olarak, böbrek fonksiyonu her bir hastanın tıbbi durumuna ayarlanmış bir frekans ile yakından izlenmelidir.

Kreatinin klerensi <30 ml/dk olan hastalar ve diyaliz hastalar:

Adefovir dipivoksil kreatinin klerensi <30 ml/dk olan veya diyaliz hastalarında önerilmez. Potansiyel yararları, potansiyel risklerinden daha fazla ise bu hastalarda adefovir dipivoksil uygulaması düşünülmelidir. Adefovir dipivoksil ile tedavi gerekli olarak kabul edilir ise, doz aralığı ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Bu hastalar olası yan etkiler ve etkililiğin korunmasını sağlamak için yakından takip edilmelidir.

Kreatinin klerensi <10 ml/dk olan hastalar incelenmemiştir.

Pediyatrik hastalar: Farklı derecelerde böbrek bozukluğu bulunan pediyatrik hastalarda HEPSERA'nın etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır ve bu hastalarda dozaj önerisinde bulunmak için herhangi bir veri yoktur (bkz. bölüm 4.2). Bu yüzden daha önceden böbrek bozukluğu olan pediyatrik hastalarda adefovir dipivoksil yazarken dikkatli olunmalı ve bu hastaların böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Böbrek fonksiyonunu etkileyebilecek ilaçlar alan hastalar:

Adefovir dipivoksil, tenofovir disoproksil (Viread) ile beraber kullanılmamalıdır.

Böbrek fonksiyonunu etkilediği bilinen diğer ilaçlar veya böbreklerden atılan diğer ilaçları kullanan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir (örneğin; intravenöz aminoglikozitler, amfoterisin B, foskarnet, pentamidin, vankomisin veya sidofovir gibi aynı renal transporter, insan organik anyon transporter 1 (hOAT1) ile salgılanan tıbbi ürünler). Bu hastalarda 10 mg adefovir dipivoksil ile birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin beraber uygulanmaları, adefovir veya beraber uygulanan ilacın serum konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Bu hastaların böbrek fonksiyonu her bir hastanın tıbbi durumuna uygun bir frekans ile yakından izlenmelidir.

Lamivudin dirençli HBV hastalarında transplantasyon öncesi ve sonrası böbrek güvenliliği için Bölüm 4.8'e bakınız.

Hepatik fonksiyon:

Kronik hepatit B’de spontan olarak gelişen kötüleşmeler rölatif olarak sık görülür ve serum aminotransferazların (ALT) geçici artışlarıyla karakterizedir. Antiviral tedavinin başlanmasından sonra, bazı hastalarda serum HBV DNA düzeyleri düşerken serum ALT değerleri artabilir. Kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda serum ALT değerlerindeki bu artışlara genellikle serum bilirubin konsantrasyonlarında artış veya hepatik dekompanseasyon eşlik etmez (bkz. Bölüm 4.8). İlerlemiş karaciğer hastalığı olan veya sirozlu hastalar, hepatitin kötüleşmesini takiben gelişen ve ölümlü sonuçlanabilen hepatik dekompanseasyon için daha yüksek risk taşıyabilirler. Dekompanse karaciğer hastalığı olanlar da dahil olmak üzere bu hastalarda tedavinin kesilmesi önerilmez ve bu hastalar tedavi sırasında yakından izlenmelidirler.

Böbrek yetmezliğinin gelişmesi durumunda “Böbrek fonksiyonu” bölümüne bakınız.

Eğer tedavinin kesilmesi gerekliyse, 10 mg adefovir dipivoksilin bırakılmasından sonra hepatitin kötüleşmesi görüldüğü için tedavinin sonlandırılmasından sonra, hastalar birkaç ay dikkatle izlenmelidirler. Bu kötüleşmeler, HBeAg serokonversiyonun yokluğunda oluşmuş ve serum ALT artışları olarak ve serum HBV DNA değerlerindeki artışlar olarak gösterilmiştir. 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi edilen kompanse karaciğer fonksiyonları olan hastalarda oluşan serum ALT artışlarına, karaciğer dekompanseasyonu ile ilişkili klinik ve laboratuvar değişiklikler eşlik etmemektedir. Hastalar, tedavinin sonlandırılmasından sonra yakından takip edilmelidirler. Tedavi sonrası hepatit şiddetlenmeleri, en çok, 10 mg adefovir dipivoksil tedavisinin kesilmesinden sonraki 12 hafta içinde görülmüştür.

Laktik asidoz ve steatoz ile birlikte ciddi hepatomegali:

Nükleozid analoglarının kullanımıyla, genellikle ciddi hepatomegali ve hepatik steatoz ile ilişkili olan, bazen ölümcül seyreden, laktik asidoz (hipoksemi oluşmaksızın) vakaları rapor edilmiştir. Bu risk Adefovir ile nükleozid analogları yapısal olarak ilişkili olduğundan göz ardı edilemez.

Aminotransferaz düzeyleri hızla yükseldiğinde, progresif hepatomegali veya etiyolojisi bilinmeyen metabolik/ laktik asidozis geliştiğinde, nükleozid analogları ile sürdürülen tedaviye son verilmelidir.

Bulantı, kusma ve abdominal ağrı gibi iyi huylu sindirim semptomları, laktik asidoz gelişiminin belirtisi olabilirler. Bazen ölümcül sonuçları olan ciddi vakalar, pankreatit, karaciğer yetmezliği/ hepatik steatoz, böbrek yetmezliği ve yüksek serum laktat düzeyleri ile ilişkilidir. Hepatomegali, hepatit veya karaciğer hastalığı için diğer bilinen risk faktörlerine sahip herhangi bir hastaya (özellikle obez kadınlar) nükleozid analogları verilirken çok dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar yakından takip edilmelidir.

Tedavide alınan cevaba bağlı transaminazlardaki artışlar ve potansiyel olarak laktik asidoz ile ilişkili artışlar arasında ayırım yapmak için, doktorlar, ALT’deki değişikliklerin, kronik hepatit B’nin diğer laboratuvar değerlerindeki düzeltilmeler ile birlikte olduğunu doğrulamalıdır.

Hepatit C veya D ile ko-enfeksiyon:

Hepatit C veya hepatit D ile ko-enfekte olmuş hastalarda adefovir dipivoksilin etkililiğine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

HIV ile ko-enfeksiyon:

HIV ile ko-enfekte olan kronik hepatit B hastalarında, 10 mg adefovir dipivoksilin güvenliliği ve etkililiği üzerindeki verileri sınırlıdır. Bugüne kadar, günlük 10 mg adefovir dipivoksil dozunun, HIV revers transkriptazında adefovir ilişkili dirençli mutasyonların oluşumuna yol açtığına dair herhangi bir veri yoktur. Bununla birlikte, diğer antiviral ilaçlara muhtemel çapraz direnç ile adefovire dirençli HIV türlerinin oluşma riski vardır.

HIV ko-enfekte bir hastada hepatit B'nin adefovir dipivoksil ile tedavisi, mümkün mertebede HIV RNA'sı kontrol edilen hastalarda yapılmalıdır. 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavinin, HIV replikasyonuna karşı etkili olduğu gösterilmediğinden, HIV enfeksiyonunun kontrolünde kullanılmamalıdır.

Yaşlılar:

65 yaşın üzerindeki hastalardan elde edilen klinik bilgiler sınırlıdır. Yaşlı hastalara adefovir dipivoksil reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda, renal veya kardiyak fonksiyonlarda azalmanın daha sık olması ve eşlik eden hastalıkların veya beraber kullanılan ilaçların artışı dikkate alınmalıdır.

Direnç:

Adefovir dipivoksile direnç (bkz. Bölüm 5.1) viral yük reboundu ve dolayısıyla hepatit B'nin kötüleşmesi ile sonuçlanabilir ve karaciğer fonksiyonu azalarak karaciğer dekompansemanına ve olası ölümcül sonuçlara neden olabilir. Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda virolojik cevap her 3 ayda bir ölçülen HBV DNA ile yakından izlenmelidir. Viral rebound oluşursa, direnç testi yapılmalıdır. Herhangi bir direnç gelişmesi durumunda tedavi değiştirilmelidir.

Bu tıbbi ürün her tabletinde 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

HEPSERA laktoz monohidrat içerir. Bu nedenle, HEPSERA, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Adefovirin, insanlardaki ilaç metabolizmasında yer aldığı bilinen CYP izoformlarının herhangi birini etkilemediği in vitro deneylerle gösterilmiştir ve adefovirin bilinen eliminasyon yoluna göre diğer ilaçlarla CYP450 aracılı etkileşimlere neden olma potansiyeli düşüktür. Karaciğer transplant hastalarında yapılan bir çalışmada, esas olarak CYP450 sistemi ile metabolize olan bir immunosupresan olan takrolimus ile 10 mg adefovir dipivoksilin günde 1 defa birlikte uygulandığında, herhangi bir farmakokinetik etkileşimin oluşmadığı gösterilmiştir. Adefovir ve bir immunosupresan olan siklosporin arasındaki farmakokinetik bir etkileşim, siklosporin ve takrolimus aynı metabolik yolu paylaştığı için pek mümkün değildir. Bununla birlikte, takrolimus ve siklosporin böbrek fonksiyonunu etkileyebileceğinden, bu ajanların herhangi birisinin adefovir dipivoksil ile birlikte uygulandığı durumlarda yakın takip önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

10 mg adefovir dipivoksil ve 100 mg lamivudinun beraber uygulanması, iki ilacın da farmakokinetik profilini değiştirmemiştir.

Adefovir, glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonun kombinasyonu ile böbreklerden atılır. 10 mg adefovir dipivoksilin tübüler sekresyon ile elimine edilen veya tübüler fonksiyonu değiştiren

diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, adefovirin veya birlikte uygulanan tıbbi ürünün serum konsantrasyonlarını arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pegile interferonun yüksek farmakokinetik değişkenliği nedeniyle, adefovir ve pegile interferonun birlikte uygulanmasının her bir tıbbi ürünün farmakokinetik profiline etkisi açısından kesin bir sonuca varılamamaktadır. İki ürünün farklı yollarla elimine edildiği göz önünde bulundurulduğunda farmakokinetik bir etkileşim olasılık dışı olmasına karşın, bu iki ürün birlikte uygulandığında dikkat edilmesi önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik Popülasyon : Pediyatrik hastalarda etkileşim çalışması yoktur.

Adölesan hastalarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Adefovir dipivoksil, gebelik sırasında ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan ve kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda önerilmemektedir.

Gebelik Dönemi

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3) İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Adefovir dipivoksil ancak ilacın yararı, fetüsa olan potansiyel risklerden daha fazlaysa gebelik sırasında kullanılabilir.

Anneden bebeğe HBV geçişi üzerinde adefovir dipivoksil etkisi ile ilgili herhangi bir veri yoktur. Bu nedenle, HBV'nin yenidoğana bulaşmasını önlemek için bebeklerin aşılınması amacıyla önerilen standart prosedürler izlenmelidir.

HEPSERA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Adefovir'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yeni doğanlara/bebeklere ilişkin risk göz ardı edilemez. Adefovir dipivoksil ile tedavi edilen annelerin bebeklerini emzirmemeleri önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Adefovir dipivoksilin doğurganlığa etkisi hakkında herhangi bir insan datası bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, adefovir dipivoksilin erkek ve dişi fertilesine zararlı etkilerini göstermemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

Araç ve makina kullanmaya olan etkilerini belirlemek için herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, güvenlilik profiline ve etki mekanizmasına dayanarak, adefovir dipivoksilin bu becerilere herhangi bir etkisinin olmaması veya ihmal edilebilir bir etkisinin olması beklenmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profilinin özeti

Kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda, 48 haftalık adefovir dipivoksil tedavisi sırasında en sık rapor edilen advers reaksiyonlar asteni (%13), baş ağrısı (%9), karın ağrısı (%9) ve bulantı (%5) olmuştur.

Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda, 203 haftaya kadar adefovir dipivoksil tedavisi sırasında en sık rapor edilen advers reaksiyonlar kreatininde artış (%7) ve astenidir (%5).

b. Tablo halinde advers reaksiyonların özeti

Advers reaksiyonların değerlendirmesi, pazarlama sonrası gözetimden ve kronik hepatit B'li hastalarda gerçekleştirilen üç klinik çalışmadan elde edilen deneyime dayanmaktadır:

- kronik hepatit B'li ve kompanse karaciğer hastalığı olan 522 hastanın 10 mg adefovir dipivoksil (n=294) veya plasebo (n=228) ile 48 hafta boyunca çift kör tedavi aldığı iki plasebo kontrollü çalışma.

- lamivudine-dirençli HBV'li karaciğer nakli öncesi (n=226) ve sonrası (n=241) hastalarının 203 haftaya kadar (medyan sırasıyla 51 ve 99 hafta) günde bir defa 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi edildiği açık etiketli bir çalışma.

Tedaviyle en azından muhtemelen ilgili kabul edilen advers reaksiyonlar, vücut sistem organ sınıfı ve sıklığı ile aşağıda listelenmektedir (bkz. Tablo 1). Her bir sıklık gruplaması içinde istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasıyla gösterilmektedir. Sıklıklar, çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$) veya bilinmiyor (pazarlama sonrası güvenlilik izlemesi sırasında tanımlanmış ve sıklık eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1: Klinik çalışmaya ve pazarlama sonrası deneyime dayanarak adefovir dipivoksil ile ilişkili advers reaksiyonların tablo halinde özeti

Sıklık	Adefovir dipivoksil
<i>Sinir sistemi hastalıkları:</i>	
Yaygın:	Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: İshal, kusma, karın ağrısı, dispepsi, bulantı, gaz

Bilinmiyor: Pankreatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Kas, iskelet bozuklukları ve bağ dokusu ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Her ikisi de proksimal renal tübülopati ile ilişkili osteomalazi (kemik ağrısı olarak kendini gösterir ve nadir olarak kırıklara neden olur) ve miyopati

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Çok yaygın: Kreatininde artış

Yaygın: Böbrek yetmezliği, anormal böbrek fonksiyonu, hipofosfatemi

Bilinmiyor: Fanconi sendromu, proksimal renal tübülopati

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Asteni

c. Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

Hepatitin kötüleşmesi:

10 mg adefovir dipivoksil ile tedavinin sonlandırılmasından sonra hepatitin kötüleşmesine yönelik klinik kanıtlar ve laboratuvar kanıtları ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Kompanse hastalığı olan hastalarda uzun süreli güvenlilik verileri:

Kompanse karaciğer hastalığı olan 125 HBeAg negatif hastanın uzun süreli bir güvenlilik çalışmasında, 226 haftalık medyan maruziyet sonrasında advers olay profili genel olarak değişmemiştir. Böbrek fonksiyonunda klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Ancak, uzatılan tedavide serum kreatinin konsantrasyonlarında hafif ila orta derecede artışlar, hipofosfatemi ve karnitin konsantrasyonlarında azalma sırasıyla hastaların %3, %4 ve %6'sında bildirilmiştir.

Kompanse karaciğer hastalığı olan 65 HBeAg pozitif hastanın uzun süreli bir güvenlilik çalışmasında (234 haftalık medyan maruziyet sonrasında), 6 hastada (%9) serum kreatininde başlangıca göre en az 0.5 mg/dl'lik doğrulanmış artışlar görülmüş ve 2 hasta serum kreatinin konsantrasyonunun artması nedeniyle çalışmadan çekilmiştir. 48. Hafta itibarıyla kreatininde ≥ 0.3 mg/dl'lik doğrulanmış bir artış

yaşayan hastalarda, kreatininde sonradan ≥ 0.5 mg/dl'lik doğrulanmış artış görülme riski istatistiksel açıdan anlamlı oranda daha yüksektir. Uzatılmış tedavide hipofosfatemi ve karnitin konsantrasyonlarında azalmanın her biri hastaların %3'ünde rapor edilmiştir.

Dekompanse hastalığı olan hastalarda güvenlilik:

Renal toksisite, dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda adefovir dipivoksilin güvenlilik profilinin önemli bir özelliğidir. Bekleme listesinde bulunan ve karaciğer nakli sonrası hastalarının klinik çalışmalarında, hastaların yüzde dördü (19/467) renal advers olaylar nedeniyle adefovir dipivoksil ile tedaviyi bırakmıştır.

d. Pediyatrik popülasyon

Güvenlilik ve etkililik hakkında yetersiz veriler nedeniyle, Hepsera 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

2 hafta boyunca günde 500 mg adefovir dipivoksil ve 12 hafta boyunca günde 250 mg adefovir dipivoksil uygulanması sonucunda yukarıda belirtilen gastrointestinal bozukluklar ve ek olarak anoreksi ortaya çıkmıştır.

Doz aşımı olursa, hasta toksisitenin tespit edilebilmesi için izlenmelidir ve gerekiyorsa standart destek tedavisi uygulanmalıdır.

Adefovir, hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir; adefovirin medyan hemodiyaliz klerensi 104 ml/dk'dır. Peritoneal diyaliz ile adefovirin eliminasyonu araştırılmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Nükleosid ve nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri

ATC kodu: J05AF08

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:

Adefovir dipivoksil, adenozin monofosfatın bir asiklik nükleotid fosfonat analogu olan adefovirin oral yolla alınan bir ön ilacıdır. Memeli hücrelerine aktif olarak taşınarak konakçı enzimleri tarafından adefovir difosfata dönüştürülür. Adefovir difosfat, doğal substrat (deoksiadenozin trifosfat) ile direkt bağlanma için yarışarak viral polimerazları inhibe eder ve sonra viral DNA ile birleşir ve DNA zincirinin sonlandırılmasına neden olur. Adefovir difosfat seçici olarak HBV DNA polimerazlarını, insan DNA polimerazları α , β ve γ 'yi inhibe etmek için gerekli olan, sırasıyla 12-, 700-, ve 10-kat daha düşük konsantrasyonlarda inhibe eder. Adefovir difosfatın aktive edilmiş ve istirahat halinde olan lenfositlerde intraselüler yarılanma ömrü 12-36 saattir.

Adefovir, tüm bilinen lamivudin-dirençli HBV (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), famsiklovir ile ilgili mutasyonları (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S veya rtV207I) ve hepatit B immunoglobulin escape mutasyonları (rtT128N ve rtW153Q) içeren hepadnavirüslere karşı *in vitro* olarak ve hayvan modellerinde replikasyon üzerinde *in vivo* olarak aktiftir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Adefovir dipivoksilin faydasının gösterilmesi, aşağıdaki hastalıkları olan yetişkinlerin verdiği histolojik, virolojik, biyokimyasal ve serolojik cevaplara dayanmaktadır:

- Kompanse karaciğer hastalığı olan HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B.
- karaciğer nakli öncesi ve sonrası veya HIV ile ko-enfekte hastalar dahil, kompanse veya dekompanse karaciğer hastalığı olan lamivudine-dirençli HBV. Bu çalışmaların çoğunda, lamivudin tedavisi başarısız olan hastalarda devam eden lamivudin tedavisine adefovir dipivoksil 10mg eklenmiştir.

Bu klinik çalışmalarda, hastalar aktif viral replikasyon (HBV DNA ≥ 100.000 kopya/ml) ve yüksek ALT düzeylerine sahiptir (≥ 1.2 x Normalin Üst Limiti (ULN)).

Kompans karaciğer hastalığı olan hastalarda deneyim: Kompans karaciğer hastalığı olan HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında gerçekleştirilen iki plasebo kontrollü çalışmada (toplam n=522), 10 mg adefovir dipivoksil gruplarında anlamlı oranda daha fazla hasta (sırasıyla %53 ve 64) ($p < 0.001$) 48. haftada plasebo gruplarına kıyasla (%25 ve 33) başlangıca göre histolojik düzelme yaşamıştır. Düzelme, Knodell fibroz skorunda eşzamanlı kötüleşme olmadan Knodell nekro-enflamatuvar skorda başlangıca göre iki veya daha fazla puan azalma olarak tanımlanmıştır. Histolojik düzelme, önceki interferon-alfa tedavisi dahil, başlangıç demografik ve hepatit B özelliklerinden bağımsız olarak görülmüştür. Yüksek başlangıç ALT düzeyleri (≥ 2 x ULN) ve Knodell Histoloji Aktivite İndeksi (HAI) skorları (≥ 10) ve düşük HBV DNA (< 7.6 log₁₀ kopya/ml) daha yüksek histolojik düzelme ile ilişkilendirilmiştir. Başlangıçta ve 48. haftada hem nekro-enflamatuvar aktivitenin hem de fibrozun körleştirilmiş, derecelendirilmiş değerlendirmeleri, 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi edilen hastaların plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha iyi nekro-enflamatuvar ve fibroz skorları olduğunu göstermiştir.

Knodell skorları kullanılarak 48 hafta tedavi sonrasında fibrozda değişikliğin değerlendirilmesi, adefovir dipivoksil 10 mg ile tedavi edilen hastaların plasebo ile tedavi edilenlere göre daha fazla regresyon ve daha az fibroz progresyonu yaşadığını doğrulamıştır.

Yukarıda bahsedilen iki çalışmada, 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında serum HBV DNA'sında anlamlı azalmalar (sırasıyla 3.52 ve 3.91 log₁₀ kopya/ml'ye karşılık 0.55 ve 1.35 log₁₀ kopya/ml), ALT normalizasyonu olan hastaların oranında artış (%48 ve 72'ye karşılık %16 ve 29) veya serum HBV DNA'sı ölçüm limitlerinin altında olan hastaların yüzdesinde artış (<400 copies/ml Roche Amplicor Monitor PCR testi) ile ilişkilendirilmiştir. HBeAg pozitif hastaların çalışmasında, HBeAg serokonversiyonu (%12) ve HBeAg kaybı (%24) 48 hafta tedavinin ardından 10 mg adefovir dipivoksil alan hastalarda plasebo alan hastalara göre (sırasıyla %6 ve %11) anlamlı oranda daha sık gözlenmiştir.

HBeAg pozitif çalışmada, 48 haftayı aşan tedavi serum HBV DNA düzeylerinde daha fazla azalmaya ve ALT normalizasyonu, HBeAg kaybı ve serokonversiyonu olan hastaların oranında artışlara neden olmuştur.

HBeAg negatif çalışmasında adefovir dipivoksil alan hastalar (0-48 hafta), ilave 48 hafta boyunca adefovir dipivoksile devam etmek veya plasebo almak üzere körleştirilmiş bir şekilde yeniden randomize edilmiştir. 96. haftada, adefovir dipivoksil 10 mg'a devam eden hastalar 48. haftada görülen azalmayı koruyarak serum HBV'de kalıcı supresyon yaşamıştır. Hastaların üçte ikiden fazlasında, serum HBV DNA supresyonu ALT düzeylerinin normalizasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Adefovir dipivoksil tedavisini bırakan hastaların çoğunda, serum HBV DNA ve ALT düzeyleri başlangıca dönmüştür.

Adefovir dipivoksil ile tedavi, Ishak skoru kullanılarak analiz edildiğinde, başlangıçtan 96 hafta tedaviye kadar karaciğer fibrozunda düzelme ile sonuçlanmıştır (medyan değişiklik: $\Delta = -1$). Knodell fibroz skoru kullanıldığında, gruplar arasında medyan fibroz skorunda hiçbir fark görülmemiştir.

HBeAg negatif çalışmasının ilk 96 haftasını tamamlayan ve 49 ila 96. haftalar arasında adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalara 97. çalışma haftasından 240. haftaya kadar adefovir dipivoksil ile açık etiketli tedavi alma olanağı önerilmiştir. Serum HBV DNA düzeyleri saptanamaz şekilde kalmıştır ve ALT düzeyleri adefovir dipivoksil ile tedavinin ardından 240 haftaya kadar hastaların yaklaşık üçte ikisinde normal hale gelmiştir. Adefovir dipivoksil tedavisinin başlangıcından çalışmanın sonuna kadar (240. hafta) fibrozda klinik ve istatistiksel olarak anlamlı düzelme Ishak skorlarında değişikliklerde görülmüştür (medyan değişiklik: $\Delta = -1$). Çalışmanın sonunda, başlangıçta köprüleşme fibrozu veya sirozu olan 12 hastanın 7'sinin (%58) Ishak fibroz skoru ≥ 2 puan düzelmiştir. Beş hasta HBsAg serokonversiyonuna (HBsAg negatif/HBsAb pozitif) erişmiş ve bunu korumuştur.

Lamivudine-dirençli HBV'li karaciğer nakli öncesi ve sonrası hastalarda deneyim: Lamivudine-dirençli HBV'li (karaciğer nakli öncesi (n=186) ve karaciğer nakli sonrası (n=208)) 394 kronik hepatit B hastasında gerçekleştirilen klinik bir çalışmada, 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi, 48. haftada sırasıyla serum HBV DNA'sında 4.1 ve 4.2 log₁₀ kopya/ml değerinde bir medyan azalma ile sonuçlanmıştır. Karaciğer nakli öncesi ve karaciğer nakli sonrası kohortlarında, sırasıyla 109 hastanın 77'si (%71) ve 159 hastanın 64'ü (%40) 48. haftada saptanamayan HBV DNA düzeylerine ulaşmıştır ((< 1000 kopya/ml Roche Amplicor Monitor PCR testi). 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi, başlangıçta lamivudine-dirençli HBV DNA polimeraz mutasyonları modellerinden bağımsız olarak benzer etkililik sergilemiştir. Chil-Pugh-Turcotte skorunda düzelmeler veya stabilizasyon görülmüştür. 48. haftada hastaların %51-85'inde ALT, albümin, bilirubin ve protrombin süresi normalizasyonu görülmüştür.

Karaciğer nakli öncesi kohortunda, 33 hastanın 25'i (%76) saptanamayan HBV DNA düzeylerine ulaşmıştır ve 96. haftada hastaların %84'ünde ALT normalizasyonu söz konusudur. Karaciğer nakli sonrası kohortunda, 94 hastanın 61'i (%65) ve 45 hastanın 35'i (%78) sırasıyla 96 ve 144. haftalarda saptanamayan HBV DNA düzeylerine ulaşmıştır ve hastaların %70'inde ve %58'inde bu çalışma vizitlerinde ALT normalizasyonu söz konusudur. Bu bulguların histolojik düzelme ile ilişkili olarak klinik önemi bilinmemektedir.

Kompanse karaciğer hastalığı olan ve lamivudine-dirençli HBV'li hastalarda deneyim: Lamivudine-dirençli HBV'li kronik hepatit B hastalarında gerçekleştirilen çift-kör, karşılaştırmalı çalışmada (n=58), lamivudin ile 48 hafta tedavinin ardından başlangıca göre HBV DNA'sında medyan azalma

olmamıştır. Tek başına veya lamivudin ile kombinasyon halinde adefovir dipivoksil 10 mg ile kırk sekiz hafta tedavi, başlangıca göre medyan serum HBV DNA düzeylerinde benzer bir anlamlı düşüş ile sonuçlanmıştır (sırasıyla, 4.04 log₁₀ kopya/ml ve 3.59 log₁₀ kopya/ml). HBV DNA'sında gözlenen bu değişikliklerin klinik önemi belirlenmemiştir.

Dekompanse karaciğer hastalığı olan ve lamivudine-dirençli HBV'li hastalarda deneyim: 100 mg lamivudin ile tedavi alan lamivudine-dirençli HBV'li ve dekompanse karaciğer hastalığı olan 40 HBeAg pozitif veya HBeAg negatif hastada, 52 hafta boyunca 10 mg adefovir dipivoksil tedavi ilavesi HBV DNA'sında 4.6 log₁₀ kopya/ml'lik bir medyan azalma ile sonuçlanmıştır. Bir yıl tedaviden sonra karaciğer fonksiyonunda düzelme de görülmüştür.

HIV koenfeksiyonu olan ve lamivudine-dirençli HBV'li hastalarda deneyim: Lamivudine-dirençli HBV'li ve HIV ile koenfekte 35 kronik hepatit B hastasında açık etiketli bir araştırmacı çalışmasında, 10 mg adefovir dipivoksil ile devam eden tedavi, 144 haftaya kadar tedavi süresince serum HBV DNA düzeylerinde ve ALT düzeylerinde ilerleyen azalmalarla sonuçlanmıştır.

İkinci bir açık etiketli, tek kollu çalışmada, lamivudine-dirençli HBV ile koenfekte 18 HIV/HBV hastasında devam eden lamivudin tedavisine 10 mg adefovir dipivoksil ve pegile interferon alfa-2a eklenmiştir. Hastaların tamamı HBeAg pozitif ve medyan CD4 hücre sayımı 441 hücre/mm³'tür (hiçbir hastanın CD4 sayımı 200 hücre/mm³'ün altında değildir). Tedavi sırasında serum HBV DNA düzeyleri 48 haftalık tedaviye kadar başlangıç ile kıyaslandığında önemli oranda düşük olurken ALT düzeyleri 12. haftadan itibaren progresif olarak azalmıştır. Ancak, hastaların tamamı adefovir dipivoksil ve pegile interferon alfa-2a sonlandırıldıktan sonra HBV DNA'sında rebound yaşadığından, tedavi sırasında HBV DNA'sı cevabı tedaviden sonra korunmamıştır. Hastaların hiçbiri çalışma sırasında HBsAg- veya HBeAg-negatif hale gelmemiştir. Numune boyutunun küçüklüğü ve çalışma tasarımı, özellikle pegile interferon alfa-2a monoterapisi ile ve adefovir monoterapisi ile tedavi kollarının bulunmaması nedeniyle, lamivudine-dirençli HBV'li HIV koenfekte hastaların en iyi terapötik yönetimi hakkında resmi sonuçlara varmak mümkün değildir.

Monoterapi olarak ve lamivudin ile kombinasyon halinde adefovir dipivoksil alan hastalarda klinik direnç: Çeşitli klinik çalışmalarda (HBeAg pozitif, HBeAg negatif, lamivudine-dirençli HBV ile karaciğer nakli öncesi ve sonrası ve HIV ile koenfekte lamivudine-dirençli HBV hastaları), 48 hafta boyunca adefovir dipivoksil ile tedavi edilen toplam 629 hastanın 379'undan elde edilen HBV izolatlarında genotipik analizler gerçekleştirilmiştir. Hastaların başlangıçta ve 48. hafta genotipleme yapıldığında, adefovire direnç ile ilişkili hiçbir HBV DNA polimeraz mutasyonu tanımlanmamıştır. Adefovir dipivoksil ile 96, 144, 192 ve 240 hafta tedavinin ardından direnç izleme, sırasıyla 293, 221, 116 ve 64 hasta için gerçekleştirilmiştir. HBV polimeraz geninde adefovir dipivoksile klinik direnç kazandıran iki yeni muhafaza edilmiş bölge mutasyonu (rtN236T ve rtA181V) tanımlanmıştır. Adefovir dipivoksil ile tedavi edilen bütün hastalarda adefovir ile ilişkili bu direnç mutasyonlarının geliştirilmenin kümülatif olasılıkları 48. haftada %0'dır ve sırasıyla 96, 144, 192 ve 240. haftada yaklaşık %2, %7, %14 ve %25'tir.

Daha önce nükleozid almamış hastalarda monoterapi çalışmalarında klinik direnç: Adefovir dipivoksil monoterapisi alan hastalarda (HBeAg negatif çalışması), kümülatif adefovir ile ilişkili direnç mutasyonları geliştirme olasılığı sırasıyla 48, 96, 144, 192 ve 240. haftalarda %0, %3, %11, %18 ve %29'dur. Ayrıca, adefovir dipivoksile uzun süreli (4 ila 5 yıl) direnç geliştirilmesi, 48. haftada 1000 kopya/ml'nin üstünde serum HBV DNA düzeyi sergilemiş hastalara kıyasla 48. haftada ölçüm limitinin (< 1,000 kopya/ml) altında HBV DNA düzeyi sergilemiş hastalarda anlamlı oranda daha düşüktür. HBeAg pozitif hastalarda, adefovir ile ilişkili direnç mutasyonlarının insidansı sırasıyla

135, 189 ve 235 haftalık medyan maruziyet sürelerinin ardından %3 (2/65), %17 (11/65) ve %20 (13/65) olmuştur.

Lamivudine-dirençli hastalarda devam eden lamivudine adefovir dipivoksil eklenen çalışmalarda klinik direnç: Klinik lamivudine-dirençli HBV kanıtı olan karaciğer nakli öncesi ve sonrası hastalarının açık etiketli bir çalışmada, 48. haftada adefovir ile ilişkili direnç mutasyonları gözlenmemiştir. 3 yıl maruziyet ile hem adefovir dipivoksil hem de lamivudin alan hastaların hiçbiri adefovir dipivoksile karşı direnç geliştirmemiştir. Ancak, lamivudin tedavisini sonlandıran 4 hasta adefovir dipivoksil monoterapisi alırken rtN236T mutasyonu geliştirmiştir ve bunların tamamı serum HBV'sinde rebound yaşamıştır.

İn vitro ve hastalardan elde edilen mevcut veriler, adefovir ile ilişkili direnç mutasyonu rtN236T'yi eksprese eden HBV'nin lamivudine duyarlı olduğuna işaret etmektedir. Ön klinik veriler, adefovir ile ilişkili direnç mutasyonu rtA181V'nin lamivudine duyarlılıkta azalma kazandırabildiğine ve lamivudin ile ilişkili direnç mutasyonu rtI181T'nin adefovir dipivoksile duyarlılık kazandırabildiğine işaret etmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda (2 ila 18 yaşından küçük) 10 mg adefovir dipivoksilin 0.25 mg/kg'lik günlük dozunun etkililiği ve güvenliliği HBeAg pozitif kronik hepatit B, serum ALT düzeyleri $\geq 1.5 \times$ normalin üst limiti (ULN) ve kompanse karaciğer hastalığı olan 173 pediyatrik hastada (115'i adefovir dipivoksil ve 58'i plasebo alan) çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada incelenmiştir. 48. haftada, 2 ila 11 yaşları arasındaki çocuklarda, plasebo kolu ile adefovir dipivoksil kolu arasında serum HBV DNA'sı < 1000 kopya/ml ve normal ALT düzeyleri birincil sonlanım noktasına ulaşmış hastaların oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Adolesan popülasyonda (n=83) (12 ila < 18 yaşları arasında), adefovir dipivoksil ile tedavi edilen anlamlı oranda daha fazla hasta birincil etkililik sonlanım noktasına ulaşmış ve plasebo ile tedavi edilen hastalara (%0) kıyasla serum HBV DNA'sında (%23) anlamlı azalmalar elde etmiştir. Ancak, 48. haftada HBeAg serokonversiyonuna ulaşan hastaların oranları adolesan hastalarda plasebo kolu ile adefovir dipivoksil 10 mg kolu arasında benzerdir (%11).

Genel olarak, adefovir dipivoksilin çocuklarda güvenlilik profili yetişkin hastalarda bilinen güvenlilik profili ile tutarlıdır. Ancak, adefovir kolunda plasebo koluna kıyasla daha yüksek bir iştahta ve/veya gıda alımında azalma oranına yönelik bir belirti gözlenmiştir. 48 ve 96. haftada, kilo ve BMI Z skorlarında başlangıca göre ortalama değişiklikler adefovir dipivoksil ile tedavi edilen hastalarda azalma eğilimindedir. 48. haftada, HBeAg veya HBsAg serokonversiyonu sergilemeyen ve plasebo ile tedavi edilmiş tüm hastaların yanı sıra adefovir dipivoksil ile tedavi edilen hastaların tamamına 49. çalışma haftasından 240. haftaya kadar açık etiketli adefovir dipivoksil alma fırsatı sunulmuştur. Çalışmanın 3 yıllık açık etiketli fazı sırasında adefovir dipivoksilin sonlandırılmasını takiben yüksek oranda hepatik alevlenme (%30) rapor edilmiştir. Ayrıca, 240. haftada ilaç almakta olan az sayıda hasta için (n=12) BMI Z skoru yaşlarına ve cinsiyetlerine göre normalden daha azdır. Az sayıda hasta 5 yıla kadar adefovir ile ilişkili mutasyonlar geliştirmiştir; ancak, 96. haftadan sonra ilaç almaya devam eden hastaların sayısı sınırlıdır. Sınırlamaları nedeniyle, mevcut klinik veriler kronik hepatit B'li çocuklarda adefovir tedavisinin fayda/risk oranı hakkında kesin sonuçlara varmaya izin vermemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Adolesan popülasyonda klinik direnç:

83 adolesan hastada (≥ 12 ila < 18 yaşlarında) yapılan faz III, randomize, çift kör çalışmada hiçbir hasta 48 hafta uygulanan günlük 10 mg adefovir dipivoksil tedavisinin ardından adefovirle ilişkili direnç mutasyonu (rtN236T ve/veya rtA181V) geliştirmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Adefovir dipivoksil, aktif bileşen adefovirin ön ilacı dipivaloyloksimetil esteridir. 10 mg adefovir dipivoksilden, adefovirin biyoyararlanımı % 59'dur. Kronik hepatit B hastalarına 10 mg adefovir dipivoksil tek dozunun oral uygulanmasını takiben, ortalama (aralık) pik serum konsantrasyonuna (C_{maks}) 1.75 saat (0.58-4.0 saat) sonra ulaşılmıştır. Medyan C_{maks} ve $EAA_{0-\infty}$ değerleri, sırasıyla 16.70 (9.66-30.56) ng/ml ve 204.40 (109.75-356.05) ng·s/ml'dir. 10 mg Adefovir dipivoksil yağlı bir yemekle beraber alındığında, adefovire sistemik maruziyet etkilenmemiştir, t_{maks} 2 saat gecikmiştir.

Dağılım: Preklinik çalışmalarda, adefovir dipivoksilin, oral uygulanmasından sonra, en yüksek konsantrasyonları böbrek, karaciğer ve barsak dokularında olmak üzere birçok dokuya dağıldığı gösterilmiştir. Adefovir konsantrasyonlarının 0.1-25 μ g/ml aralığında sırasıyla, adefovirin *in vitro* insan plazma veya insan serum proteinlerine bağlanması \leq % 4'dür. 1.0 veya 3.0mg/kg/gün dozun intravenöz uygulanmasını takiben kararlı durumdaki dağılım hacmi sırasıyla 392 ± 75 ve 352 ± 9 ml/kg'dır.

Biyotransformasyon: Oral uygulamadan sonra, adefovir dipivoksil hızla adefovire dönüştürülür. *In vivo* olarak gözlenen daha yüksek konsantrasyonlardaki (> 4000 kat) adefovir, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 gibi herhangi bir CYP450 izoformunu inhibe etmemiştir. Bu *in vitro* deneylerin sonuçlarına ve adefovirin bilinen eliminasyon yoluna dayanarak, adefovir ile diğer ilaçların CYP450 aracılı etkileşme potansiyeli düşüktür.

Eliminasyon: Adefovir, renal olarak, glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon kombinasyonu ile atılır. Normal böbrek fonksiyonu ($Cl_{cr} > 80$ ml/dk) olan hastalarda adefovirin ortalama (min-maks) renal klerensi 211 ml/dk (172-316 ml/dk)'dır, bu da hesaplanan kreatinin klerensinin (Cockroft-Gault metodu) yaklaşık 2 katıdır. 10 mg adefovir dipivoksilin tekrarlanan uygulanmasından sonra, 24 saat içinde dozun %45'i idrarda adefovir olarak geri alınır. Plazma adefovir konsantrasyonları, 7.22 saatlik ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü (4.72-10.70 saat) ile gittikçe artan bir şekilde azalır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Adefovir dipivoksil 10-60 mg doz aralığında verildiğinde, adefovirin farmakokinetiği dozla orantılıdır ve günlük 10 mg adefovir dipivoksilin tekrarlanan dozu ile etkilenmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet, yaş ve etnik yapı: Adefovirin farmakokinetiği, erkek ve kadın hastalarda benzerdir. Farmakokinetik çalışmalar, yaşlılarda yapılmamıştır; adolesan hastalardaki farmakokinetiğin açıklaması aşağıda Pediyatrik Hastalar bölümünde verilmiştir. Farmakokinetik çalışmalar prensip olarak beyaz ırka mensup hastalarda yürütülmüştür. Mevcut veriler, farmakokinetik özelliklerde ırka bağlı herhangi bir farklılık olmadığını göstermektedir.

Böbrek yetmezliği: Değişen derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalara tek doz 10 mg adefovir dipivoksil uygulanmasını takiben, adefovirin ortalama (\pm SD) farmakokinetik parametreleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Tablo 1: Böbrek Fonksiyon dereceleri değişen hastalarda Adefovir'in Farmakokinetik Parametreleri (Ortalama ± SD)

Böbrek fonksiyon grubu	Normal	Hafif Yetmezlik	Orta Yetmezlik	Şiddetli Yetmezlik
Başlangıç kreatinin klerensi (ml/dk)	>80 (n= 7)	50-80 (n= 8)	30-49 (n= 7)	10-29 (n=10)
C _{maks} (ng/ml)	17.8±3.2	22.4±4.0	28.5±8.6	51.6±10.3
EAA _{0-∞} (ng·s/ml)	201±40.8	266±55.7	455±176	1240±629
CL/F (ml/dk)	469±99.0	356±85.6	237±118	91.7±51.3
CL _{renal} (ml/dk)	231±48.9	148±39.3	83.9±27.5	37.0±18.4

Dört saatlik bir hemodiyaliz periyodu, adefovir dozunun yaklaşık % 35'ini uzaklaştırır. Adefovirin uzaklaştırılmasında peritoneal diyalizin etkisi değerlendirilmemiştir.

Kreatinin klerensi, 30 ile 49 ml/dk olan hastalarda, 10 mg adefovir dipivoksil doz araştırmasının modifiye edilmesi önerilir. Kreatinin klerensi <30 ml / dak olan hastalarda veya diyaliz hastalarında Adefovir dipivoksil önerilmemektedir (Bölüm 4.2 ve 4.4).

Kreatinin klerensi <10 ml/dk. olan hastalarda ve diğer diyaliz formları (örneğin; ambulatuvar peritoneal diyaliz) ile kontrol edilen son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda adefovirin farmakokinetiği incelenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4.).

Böbrek yetersizliği olan adolesan hastalarda adefovir dipivoksil için farmakokinetik çalışması yapılmamıştır (bkz. bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği: Sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında, hafif ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik özellikler benzerdir (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik hastalar: Adefovir dipivoksilin farmakokinetiği çocuklarda (2 ila <18 yaşlarında) günlük 0.25 mg/kg ila 10 mg adefovir dipivoksil ile yapılan bir etkililik ve güvenilirlik çalışmasında araştırılmıştır. Farmakokinetik analiz adefovire maruziyetin 2 ila 6 yaş (0.3 mg/kg), 7 ila 11 yaş (0.25 mg/kg) ve 12 ila 17 yaş (10 mg) şeklindeki 3 yaş grubunda benzer olduğunu ve tüm yaş gruplarının, belirlenmiş güvenilirlik ve etkililik profilleri ile kronik hepatit B hastalığı olan yetişkin hastalardaki adefovir plazma konsantrasyonunu temel alan hedef aralıkta adefovir maruziyeti elde ettiğini ortaya koymuştur (etkililik sonuçları için bkz. bölüm 5.1).

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvanlarda (fare, sıçan ve maymunlar) adefovir dipivoksil uygulaması ile ilişkili primer doz-sınırlayıcı toksik etki, histolojik değişiklikler ve/veya kan üre azotunda ve serum kreatinin düzeylerinde artışlarla karakterize olan renal tübüler nefropatidir. Hayvanlarda nefrotoksisite,

insanlarda tavsiye edilen 10 mg/gün terapötik dozdan 3-10 kez daha yüksek dozlarda sistemik maruziyet sonrasında görülmüştür.

Sıçanlarda erkek veya dişi fertilitesine, veya reproduktif performans üzerine herhangi bir etkisi olmamış ve oral olarak adefovir dipivoksil uygulanan sıçanlarda veya tavşanlarda herhangi bir embriyotoksisite veya teratojenite görülmemiştir.

Adefovir, gebe sıçanlara dikkate değer maternal toksisite ile ilişkili dozlarda intravenöz olarak uygulandığında (sistemik maruziyet, insanlarda terapötik dozda elde edilenin yaklaşık 38 katıdır), embriyotoksisite ve fetal malformasyonların (anazarka, göz küresinde basıklık, umbilikal herni ve kıvrık kuyruk) insidansında artış gözlenmiştir. Gelişmede herhangi bir yan etki gözlenmemiştir (sistemik maruziyet insanlarda terapötik dozlarda elde edilenden yaklaşık 12 kat fazladır).

Adefovir dipivoksil, *in vitro* fare lenfoma hücre testlerinde mutajeniktir (metabolik aktivasyonlu veya aktivasyonsuz) fakat *in vivo* fare mikronukleus çözümlene örneklerinde klastojenik değildir.

Adefovir, metabolik aktivasyonun varlığında veya yokluğunda, *Salmonella typhimurium* (Ames) ve *Escherichia coli*'yi içeren mikrobiyal mutajenite testlerinde mutajenik değildir. Adefovir, *in vitro* insan periferik kan lenfosit örneklerinde kromozomal sapmaları metabolik aktivasyon olmaksızın indükler.

Adefovir dipivoksil ile sıçan ve farelerde yapılan uzun süreli karsinojenite çalışmalarında, farelerde veya sıçanlarda tümör insidansında tedavi ile ilişkisi olmayan artışlar bulunmuştur (sistemik maruziyet, insanlarda 10 mg/gün terapötik dozunda elde edilenden sırasıyla 10 ve 4 kat daha fazladır).

Intravenöz olarak adefovir uygulanan hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalar, üreme toksisitesi göstermiştir. Oral yolla ilaç uygulanan hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalar, teratojenik veya fetotoksik etkiler göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Pre-jelatinize nişasta
Kroskarmelloz sodyum
Laktoz monohidrat
Talk
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal kutusunda saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

HEPSERA, 30 tablet ve nem çekici madde (silika jel) içeren, ocuk kilidi kapađı bulunan HDPE ŐiŐelerde sunulmuştur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi rnlerin kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Őti.

Maya Plaza Yıldırım Ođuz Göker Cad. orkide Sok.

No:A3 Kat:11-12 34335 Akatlar-İstanbul

Tel: 0212 362 03 00

Faks: 0212 362 03 01

8. RUHSAT NUMARASI

23.03.2009 – 127/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.10.2003

Ruhsat yenileme tarihi: 27.10.2013

10. KÜB’n YENİLENME TARİHİ