

## 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 laktoz 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 HEPSEARA'dır . Yiyeceklerle beraber veya ayrı olarak alınabilir.

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 şekilde düşünülebilir:*

HBsAg kaybı veya HBeAg serokonversiyonuna kadar veya etkililiğin kaybolmasına kadar tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek yetmezliği:

Adefovir, böbrek yoluyla atılır. Bu yüzden, kreatinin klerensi <50 ml/dk. olan hastalarda aşağıda belirtildiği şekilde doz ayarlaması yapılır. Böbrek fonksiyonuna göre tavsiye edilen doz aşılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Önerilen doz ayarlaması, son dönem böbrek hastalığı (ESRD) bulunan hastalardan alınan sınırlı verilerin ekstrapolasyonuna dayanır ve optimal olmayabilir. Bu doz ayarlama rehberinin etkililiği ve güvenliliği klinik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, bu hastalarda tedavide alınan klinik cevap ve renal fonksiyon dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4.).

	Kreatinin klerensi (ml/dk.)*		Hemodiyaliz hastaları
	30-49	10-29	
<b>Tavsiye edilen doz</b>	Her 48 saatte bir 10 mg	Her 72 saatte bir 10 mg	Diyalizi takip eden her 7 günde bir 10 mg**

\* İdeal vücut ağırlığı kullanılarak hesaplanmıştır.

\*\* 12 saat kümülatif diyaliz veya üç diyaliz seansından ( her biri en az 4 saat süre ile ) sonra

Kreatinin klerensi <10 ml/ dk. olan hemodiyaliz olmamış hastalarda doz önerisi mevcut değildir.

Böbrek yetersizliği olan adolesanlarda doz önerisinde bulunmak için herhangi bir veri yoktur (bkz. bölüm 4.4).

#### Karaciğer yetmezliği:

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

#### Pediyatrik popülasyon:

12 ila 18 arasındaki adolesanlarda, HEPSERA'nın önerilen günlük dozu oral olarak yiyeceklerle veya beraber olarak bir kere alınan 10 mg (bir tablet)'dir.

Klinik yararın yeterince kanıtlanamamasından dolayı HEPSERA'nın 12 yaş altı çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

#### Geriyatrik popülasyon:

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

#### Klinik direnç:

Lamivudine direnç (rtL180M, rtA181T ve/veya rtM204I/V) kanıtı veya lamivudine önceden maruziyeti bulunan hastalarda adefovir dipivoksil, adefovir dipivoksile direnç riskini azaltmak amacıyla adefovir dipivoksil monoterapisi olarak değil, lamivudin ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.1).

Lamivudine dirençli hastalarda (rtL180M, rtA181T ve/veya rtM204I/V) veya daha önce lamivudin kullanmış hastalarda, rezistans riskini azaltmak için adefovir dipivoksil monoterapi olarak değil ancak lamivudin ile birlikte kullanılmalıdır.

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.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

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

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### Böbrek fonksiyonu:

Adefovir, glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon kombinasyonu ile renal olarak vücuttan atılır. Adefovir dipivoksil tedavisi, böbrek yetmezliği ile karşılaşılmasına neden olabilir. 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, her üç ayda bir serum kreatinindeki değişiklikler için izlenmeli ve kreatinin klerensi hesaplanmalıdır. Böbrek yetmezliği riski olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.8) böbrek fonksiyonunu daha sık izlenmesi gerektiği düşünülmelidir.

#### *Kreatinin klerensi <50 ml/dk olan hastalar:*

Kreatinin klerensi <50 ml/dk. olan hastalarda HEPSERA'nın doz aralığının ayarlanması önerilir (bkz. Bölüm 4.2). Bu hastaların böbrek fonksiyonu, klinik durumlarının değişme sıklığına göre yakından izlenmelidir.

*Kreatinin klerensi 10 ml/dk.'nın altında olan hastalar* incelenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2). Bu hastalar, muhtemel yan etkiler ve etkililiğin korunması için yakından izlenmelidir.

Ambulatuvar peritoneal diyaliz gibi *diğer diyaliz formları uygulanan ESRD hastaları* incelenmemiştir.

*Adolesan hastalar:* Farklı derecelerde böbrek bozukluğu bulunan adolesan 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 adolesanlara adefovir dipivoksil yazarken dikkatli olunmalı ve bu hastaların böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

#### *Böbrek fonksiyonunu etkileyebilecek ilaçlar alan hastalar:*

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

Böbrek fonksiyonunu etkileyebilecek ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunmalıdır (siklosporin ve takrolimus dahil olmak üzere). Bu hastaların böbrek fonksiyonu, klinik durumlarının değişme sıklığına göre yakından izlenmelidir.

Aktif tübüler sekresyon ile atılan tıbbi ürünler ile 10 mg adefovir dipivoksil aynı eliminasyon yolu için yarışacaklarından, beraber uygulanmaları, adefovir veya beraber uygulanan ilacın serum konsantrasyonlarında artışa neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

İbuprofen, lamivudin, parasetamol ve trimetoprim/sulfametoksazol ve takrolimus dışında, böbreklerden atılan diğer ilaçlar veya böbrek fonksiyonunu etkilediği bilinen diğer ilaçlar ile 10 mg adefovir dipivoksil'in beraber uygulanması değerlendirilmemiştir (örneğin; intravenöz aminoglikozitler, amfoterisin B, foskarnet, pentamidin, vankomisin veya sidofovir gibi aynı renal transporter, insan organik anyon transporter 1 (hOAT1) ile salgılanan tıbbi ürünler). Böyle bir birlikte uygulama, sadece hasta yakından takip ediliyor ise önerilebilir.

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 dekompanasyon eşlik etmez (bkz. Bölüm 4.8). İlerlemiş karaciğer hastalığı olan veya sirozlu hastalar, hepatitin kötüleşmesini takiben gelişen ve ölümle sonuçlanabilen hepatik dekompanasyon 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 dekompanasyonu 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 gözardı 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 iyileşmeler ile ilişkili olduğunu doğrulamalıdır.

#### Hepatit C veya D ile ko-enfeksiyon:

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

#### HIV ile ko-enfeksiyon:

HIV ile ko-enfekte olan kronik hepatit B hastalarında, 10 mg adefovir dipivoksilin güvenliliği ve etkililik üzerindeki verileri sınırlıdır. Bugüne kadar, günlük 10 mg adefovir dipivoksil dozunun, HIV revers transkriptazında adefovir ilişkili dirençli mutasyonların oluşumuna yol açtığına dair hiçbir veri yoktur. Bununla birlikte, diğer antiviral ilaçlara muhtemel çapraz direnç ile adefovire dirençli HIV sarmallerinin potansiyel seçme 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 daha sıklıkla azalma 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.

#### Genel:

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

HEPSERA laktoz monohidrat içerir. Bu nedenle, HEPSEARA, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-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 hiçbirini 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, hiçbir farmakokinetik etkileşimin oluşmadığı gösterilmiştir. Adefovir ve bir immunosupresan olan siklosporin arasındaki farmakokinetik bir etkileşim, siklosporin ve takrolimus aynı metabolik yolu paylaştığı için çok 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 lamivudinin beraber uygulanması, iki ilacın da farmakokinetik profilini değiştirmemiştir.

Adefovir, tübüler sekresyona uğrayan dört tıbbi ürün, trimetoprim/ sülfametoksazol, parasetamol, ibuprofen, ve takrolimusun farmakokinetik özelliklerini değiştirmemiştir.

10 mg adefovir dipivoksil, trimetoprim/ sülfametoksazol veya parasetamol ile beraber uygulandığında, adefovirin farmakokinetiği değişmemiştir (bkz. Bölüm 4.4). Sağlıklı deneklerden ve HBV-enfekte hastalardan alınan eski farmakokinetik verilerin karşılaştırılması, takrolimus ile birlikte uygulandığında da adefovir farmakokinetiğinin etkilenmediğini göstermiştir.

10 mg adefovir dipivoksil ve günde 3 defa 800 mg ibuprofenin birlikte kullanımında, adefovirin  $C_{maks}$  ve EEA değerlerinde sırasıyla %33 ve % 23'lük artış görülmüştür. Bu artışlar, adefovirin renal klerensindeki bir azalmadan ziyade, yüksek biyoyararlanımına bağlıdır ve adefovir dipivoksil dozundaki bir değişikliği destekleyecek klinik önemi yoktur.

Adefovir, glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon kombinasyonu ile böbrekler yoluyla atılır. İbuprofen, lamivudin, parasetamol, trimetoprim/ sülfametoksazol, tenofovir disoproksil fumarat ve takrolimus dışında, böbrek yoluyla atılan ilaçların veya böbrek fonksiyonunu etkilediği bilinen diğer ilaçların, 10 mg adefovir dipivoksil ile birlikte uygulanmasının etkisi incelenmemiştir. Tübüler sekresyon yoluyla atılan veya tübüler fonksiyonu değiştiren diğer ilaçlarla 10 mg adefovir dipivoksilin birlikte uygulanması, adefovir veya birlikte uygulanan ilacın serum konsantrasyonlarını arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4.).

Kronik hepatit B tedavisi için tavsiye edilen 10 mg dozundan 6-12 kat daha fazla olan Adefovir dipivoksil dozlarında, zidovudin, nelfinavir, nevirapin, indinavir, efavirenz, delavirdin veya lamivudin ile klinik önem taşıyan bir etkileşme göstermemiştir. 60 mg adefovir dipivoksil ile saquinavir yumuşak kapsüllerin birlikte uygulanması, adefovirin EEA'sinde % 20'lik bir artışa ve didanosin tamponlu tabletlerle birlikte uygulanması, didanosinin EEA'sinde % 29'lük bir artışa neden olmuştur. Sistemik maruziyette bu artışların hiçbirinin klinik bir önemi yoktur.

Diğer tıbbi ürünlerle (interferon dahil) birlikte kullanımı ile ilgili hiçbir veri mevcut değildir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Adolesan hastalarda hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

## **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

Adefovir dipivoksil'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar (adefovirin intravenöz olarak uygulandığı hayvan çalışmalarında) üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3) Dozun oral olarak verildiği hayvanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik veya fototoksik etki gözlenmemiştir.

Gelişmekte olan insan fetüsleri üzerindeki potansiyel riskleri bilinmemekle beraber, adefovir dipivoksil ile tedavi edilen ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, etkili kontrasepsiyon kullanmalıdırlar.

HEPSERA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

## **Gebelik dönemi**

Adefovir dipivoksilin yararı, fetüsa olan potansiyel risklerden daha fazlaysa gebelik sırasında kullanılmalıdır.

Anneden bebeğe HBV geçişi üzerinde adefovir dipivoksil etkisi ile ilgili hiçbir veri yoktur. Bu yüzden, HBV'nin neonatal bulaşmasını engellemek için, bebeklerin aşılmasında tavsiye edilen standart prosedürler uygulanmalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

Adefovirin anne sütüyle salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir. Adefovir dipivoksil tablet alan anneler, emzirmemeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makina kullanmaya olan etkilerini belirlemek için hiçbir çalışma yapılmamıştır.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

10 mg Adefovir dipivoksil tedavisinin sonlandırılmasından sonra hepatitin şiddetlendiği-alevlendiği klinik ve laboratuvar olarak gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

## **Kompanse karaciğer hastalığı olan yetişkinler:**

Advers etkilerin değerlendirilmesi, iki plasebo-kontrollü çalışmada yapılmıştır. Kronik hepatit B ve kompanse karaciğer hastalığı olan 522 hasta, 48 hafta boyunca 10 mg adefovir dipivoksil (n=294) veya plasebo (n=228) ile çift kör tedavi edilmişlerdir.

Tedavinin ilk 48 haftasında, tedaviyle en az ilgili olduğu düşünülen advers reaksiyonlar, vücut sistem organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık gruplaması içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyete göre sıralanmıştır. Advers reaksiyonların görülme sıklığı, çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/100$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

olarak tanımlanmıştır.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Baş ağrısı

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): diyare, abdominal ağrı, dispepsi, mide bulantısı, şişkinlik

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ): asteni

İlave olarak, bu iki çalışmada, uzatılmış açık etiketli tedavi ile yükselen kreatinin bir advers etki olarak tanımlanmıştır.

Uzatılmış tedavi ile, 125 HBeAg negatif hastada (226 haftalık ortalama maruziyet sonrasında) advers olay profili değişmeden kalmıştır. Böbrek fonksiyonunda hiçbir önemli klinik değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte, uzatılan tedavide serum kreatinin konsantrasyonlarında hafiften-orta dereceye değişen artışlar, hipofosfatem ve karnitin konsantrasyonlarında bir azalma hastaların sırasıyla % 3, % 4 ve % 6'sında görülmüştür.

65 HBeAg pozitif hastada (234 haftalık ortalama maruziyet sonrasında), 6 hastanın serum kreatininde başlangıç değerine göre en az 0.5mg/dl'lik artış bildirilmiş ve ikisinin yüksek serum kreatinin konsantrasyonuna bağlı olarak tedavisi sonlanmıştır.

### **Transplantasyon öncesi ve sonrası lamivudin- dirençli HBV hastalarından elde edilen deneyimler:**

Transplantasyon öncesi (n=226) ve sonrası (n=241) kronik hepatit B ve lamivudin-dirençli HBV'li hastalar, bir çalışmada 203 haftaya kadar günde bir defa 10 mg adefovir dipivoksil ile sırasıyla 51 hafta ve 99 hafta şeklinde tedavi edilmiştir. Tedavi ile en az ilişkisi olduğu düşünülen advers reaksiyonlar, vücut sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre aşağıda belirtilmiştir. Görülme sıklığının sınıflandırılmasında istenmeyen etkiler azalan önem sırasında verilmiştir. Advers reaksiyonların görülme sıklığı, çok sık ( $> 1/10$ ) veya sık ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) olarak tanımlanmıştır.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Baş ağrısı

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): İshal, kusma, abdominal ağrı,

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Döküntü, pruritis

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Çok Yaygın ( $\geq 1/10$ ): Kreatininde artış.

Yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Böbrek yetmezliği, anormal böbrek fonksiyonu, hipofosfatem

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Asteni.

Serum kreatininde değişiklikler çok sık gözlenmiştir. Genellikle hafif-orta şiddette olan serum kreatinin değişiklikleri, bazı böbrek yetmezliği vakaları rapor edildiği halde, siklosporin ve tacrolimusun da birlikte kullanılmasını içeren böbrek fonksiyonundaki değişiklikler için birden çok

risk faktörüne sahip hastalarda gözlenmiştir. Böbreklerdeki yan etkileri nedeniyle hastaların % 4'ü (19/467) adefovir dipivoksil tedavisini bırakmışlardır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Advers reaksiyonların değerlendirilmesi, kronik hepatit B ve kompanse karaciğer hastalığı olan  $\geq 12$  ila  $< 18$  yaşlarında 83 adolesan hastanın 48 hafta 10 mg adefovir dipivoksil (n=56) veya plasebo (n=27) ile çift kör tedavi aldığı, plasebo kontrollü tek çalışmaya dayanmaktadır. Adolesanlarda da yetişkinlerdekine benzer bir güvenilirlik profili gözlemlenmiş ve hiçbir yeni advers reaksiyonlar veya advers reaksiyonların sıklığında değişiklikler gözlemlenmemiştir.

**Pazarlama sonrası deneyim:** Klinik çalışmalardan belirlenen advers ilaç etkileşimlerine ek olarak, aşağıdaki advers reaksiyonlar, adefovir dipivoksilin pazarlama onayı sonrasında kullanım sırasında belirlenmiştir.

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: pankreatit

#### **Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları:**

Bilinmiyor: miyopati, osteomalazi (her ikisi de proksimal renal tübülöpatisiyle ilişkilidir)

#### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Bilinmiyor: böbrek yetmezliği, proksimal renal tübülöpatisi, Fanconi sendromu, hipofosfatemi

### **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, adenzin monofosfatın bir asiklik nükleotid fosfonat analogu olan adefovirin oral bir ön ilacıdır. Memeli hücrelerine aktif olarak taşınarak konak enzimleri tarafından adefovir difosfata dönüştürülür. Adefovir difosfanat, doğal substrat (deoksiadenozin trifosfat) ile direkt bağlanma için yarışarak viral polimerazları inhibe eder ve viral DNA ile birleştikten sonra DNA

zincirinin sonlandırılmasına neden olur. Adefovir difosfanat seçici olarak HBV DNA polimerazlarını, insan DNA polimerazları  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ 'yi inhibe etmek için gerekli olan, sırasıyla 12-, 700-, ve 10-kat daha düşük konsantrasyonlarda inhibe eder. Adefovir difosfanatın aktive ve uyku halinde olan lenfositlerde intraselüler yarı ömrü 12-36 saattir.

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

#### Klinik deneyim:

Adefovir dipivoksilin yararı, histolojik, virolojik, biyokimyasal ve serolojik cevaplara dayanarak yetişkinlerde gösterilmiştir:

- Kompanse karaciğer hastalığı ile beraber HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B.
- Transplantasyon öncesi ve sonrası veya HIV ile ko-enfekte olan hastaları içeren, hem kompanse hem de dekompanse karaciğer hastalığında lamivudin dirençli HBV'nin klinik kanıtı. Bu çalışmaların çoğunluğunda, lamivudin tedavisi etkisiz olan hastalarda, devam eden lamivudin tedavisine 10 mg adefovir dipivoksil ilave edilmiştir.

Bu klinik çalışmalarda hastalar, aktif viral replikasyona (HBV DNA  $\geq 100,000$  kopya/ml) ve artan ALT seviyelerine ( $\geq 1.2$  x normalin üst limiti (ULN)) sahiptirler.

Kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda deneyim: Kompanse karaciğer hastalığı olan HBeAg negatif veya HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında yapılan 2 plasebo-kontrollü çalışmada (toplam n=522), 10 mg adefovir dipivoksil alan gruplarda (sırasıyla %53 ve %64) plasebo gruplarına (%25 ve %33) göre anlamlı olarak daha fazla sayıda hasta, 48 haftada histolojik iyileşme göstermişlerdir. Düzleme; Knodell fibroz skorunda eşzamanlı kötüleşme olmaksızın Knodell nekro-enflamasyon skorunda başlangıç değerine göre 2 ya da daha fazla puan azalma olarak tanımlanmıştır. Daha önce yapılan interferon-alfa tedavisi dahil olmak üzere, histolojik iyileşme başlangıç demografik ve hepatit B özelliklerine bakılmaksızın görülmüştür. Başlangıçta yüksek ALT seviyesi ( $\geq 2$ xULN) ve Knodell Histolojik Aktivite İndeks (HAI) skoru ( $\geq 10$ ) ve düşük HBV DNA ( $< 7.6$  log<sub>10</sub> kopya/ml) daha büyük histolojik gelişme ile ilişkilidir. Nekro-inflamatuvar aktivite ve fibrozisin başlangıçta ve 48.haftada körleme, sıralı değerlendirilmesi, 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi edilen hastaların, plasebo ile tedavi edilen hastalara göre nekro-inflamatuvar ve fibroz skorlarını geliştirdikleri gösterilmiştir.

48 haftalık tedavi sonrasında fibrozdaki değişiklik Knodell skorları kullanılarak değerlendirildiğinde, 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi edilen hastalarda, plasebo alan hastalara göre fibrozun daha fazla gerilediği ve daha az ilerlediği doğrulanmaktadır.

Yukarıda bahsedilen iki çalışmada, 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi, plasebo ile kıyaslandığında serum HBV DNA değerlerindeki anlamlı azalma (3.52 ve 3.91 log<sub>10</sub> kopya/ml, sırasıyla, 0.55 ve 1.35 log<sub>10</sub> kopya/ml'ye karşılık gelir), ALT'nin normale döndüğü hastaların artan oranı (% 48 ve % 72'ye karşı % 16 ve % 29) veya saptanamayan serum HBV DNA < 400 kopya/mL (LLQ Roche Amplicor (% 21 ve % 51'e karşı % 0) ile ilişkilidir. HBeAg pozitif hastalarda yapılan çalışmalarda, HBeAg serokonversiyonu (% 12) ve HBeAg kaybı (% 24), 48 haftalık tedaviden sonra 10 mg adefovir dipivoksil alan hastalarda plasebo alan hastalara göre (sırasıyla % 6 ve % 11) dikkate değer şekilde daha sık olarak gözlenmiştir..

HBeAg pozitif hastalarla yapılan çalışmada, 48 haftadan fazla süre ile yapılan tedavi, serum HBV DNA seviyelerinde daha fazla azalma, ALT'nin normalizasyonu, HBeAg'nin kaybı ve serokonversiyonu sağlanan hasta oranında artma sağlamıştır.

HBeAg negatif hastalarla yapılan çalışmada adefovir dipivoksil alan hastalar (0-48 hafta), 48 haftalık ek bir süre için adefovir dipivoksile devam etmek veya plasebo almak üzere körleme olarak tekrar randomize edilmiştir. 10 mg adefovir dipivoksil almaya devam eden hastalarda 96. haftada, 48.haftada görülen azalmanın korunması ile serum HBV'nin devam eden supresyonu görülmüştür. Hastaların üçte ikisinden fazlasında serum HBV DNA'nın supresyonu, ALT seviyelerinin normalizasyonu ile ilişkilidir. Adefovir dipivoksil tedavisi kesilen hastaların çoğunda, serum HBV DNA ve ALT seviyeleri başlangıç değerlerine geri dönmüştür.

Ishak skor (ortalama değişim:  $\Delta = -1$ ) kullanılarak analiz edildiğinde, başlangıçtan 96.haftaya kadar adefovir dipivoksil ile tedavi karaciğer fibrozunda iyileşme ile sonuçlanmıştır.. Knodell fibroz skoru kullanıldığında gruplar arasında, ortalama fibroz skorunda hiçbir farklılık görülmemiştir.

HBeAg negatif çalışmanın ilk 96 haftasını tamamlayan ve 49-96 haftalarda adefovir dipivoksil kullanan hastalara 97.haftadan 240. haftaya kadar adefovir dipivoksil ile açık etiketli tedavi alma fırsatı önerildi. 240 haftaya kadar devam eden adefovir dipivoksil tedavisini takiben hastaların yaklaşık 2/3'ünde serum HBV DNA saptanamaz düzeylerde ve ALT normal seviyelerde kaldı. Adefovir dipivoksil tedavisinin başından sonuna (240.hafta) kadar İshak skorunda değişiklikler ile fibrozda klinik ve istatikselsel olarak anlamlı gelişme görüldü. (ortalama değişiklik:  $\Delta = -1$ ). Çalışmanın sonunda, başlangıçta köprüleşme nekrozu veya sirozu olan 12 hastanın 7'sinde (% 58) İshak fibroz skorunda  $\geq 2$  puan iyileşme oldu. 5 hastada HBsAg serokonversiyonu (HBsAg negatif/HBsAb pozitif). sağlandı ve korundu.

#### Transplantasyon öncesi ve sonrası lamivudin-dirençli HBV hastalarından elde edilen deneyimler:

Lamivudin-dirençli HBV'si olan (karaciğer transplantasyonu öncesi (n=186) ve karaciğer transplantasyonu sonrası (n=208)) 394 kronik hepatit B hastasında yapılan bir klinik çalışmada, 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi, 48.haftada serum HBV DNA'da sırasıyla ortalama 4.1 ve 4.2 log<sub>10</sub> kopya/ml azalma ile sonuçlanmıştır. Karaciğer transplantasyonu öncesi ve sonrası kohortlarında sırasıyla 109 hastanın 77'sinde (% 71) ve 159 hastanın 64'ünde (% 40) 48. haftada saptanamaz HBV DNA seviyeleri (<1000 kopya/ml, Roche Amplicor Monitor PCR ile) sağlandı. 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi, başlangıçtaki lamivudin-dirençli HBV DNA polimeraz mutasyon paternlerine bakılmaksızın benzer etkililik göstermiştir. Child-Pugh-Turcotte skorunda gelişme veya stabilizasyon, görülmüştür. ALT, albumin, bilirubin ve protrombin zamanının normalizasyonu 48.haftada hastaların % 51-85'inde görülmüştür.

Karaciğer transplantasyonu öncesi kohortunda 96. haftada, 33 hastanın 25'inde (% 76) saptanamaz HBV DNA seviyeleri ve % 84'ünde ALT normalizasyonu sağlanmıştır. Karaciğer transplantasyonu sonrası kohortunda ise 96. ve 144. haftalarda sırasıyla 94 hastanın 61'inde (% 65) ve 45 hastanın 35'inde (% 78) saptanamaz HBV DNA seviyeleri sağlanırken. hastaların % 70 ve % 58'inde ALT normalizasyonu görülmüştür. Histolojik gelişme ile ilişkili olduğu için, bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

#### Kompanse karaciğer hastalığı ve lamivudin-dirençli HBV'li hastalarda elde edilen deneyimler:

Lamivudin-dirençli HBV'li kronik hepatit B hastalarında yapılan karşılaştırmalı çift-kör çalışmada (n=58), lamivudin ile 48 haftalık tedavi sonrasında ortalama HBV DNA'da başlangıca göre bir azalma olmadı. 10 mg adefovir dipivoksil tek başına veya lamivudin ile kombinasyon halinde 48 haftalık tedavi, başlangıca göre ortalama serum HBV DNA seviyelerinde benzer anlamlı bir azalma

ile sonuçlanmıştır (sırasıyla 4.04 log<sub>10</sub> kopya/ml ve 3.59 log<sub>10</sub> kopya/ml). HBV DNA'da gözlenen bu değişikliklerin klinik önemi tespit edilmemiştir.

#### Dekompanse karaciğer hastalığı ve lamivudin-dirençli HBV'li hastalarda elde edilen deneyimler:

100 mg lamivudin tedavisi alan lamivudin-dirençli HBV ve dekompanse karaciğer hastalığı olan HBeAg pozitif veya HBeAg negatif 40 hastada, 52 hafta için 10 mg adefovir dipivoksil tedavisinin ilave edilmesi, HBV DNA'da ortalama 4.6 log<sub>10</sub> kopya/ml'lik bir azalma ile sonuçlanmıştır. 1 yıllık tedaviden sonra, karaciğer fonksiyonunda iyileşme de görülmüştür.

#### HIV ko-enfeksiyonu ve lamivudin-dirençli HBV'si olan hastalarda elde edilen deneyimler:

HIV ko-enfeksiyonu ve lamivudin-dirençli HBV'si olan 35 kronik hepatit B hastasında yapılan açık-etiketli çalışmada, 10 mg adefovir dipivoksil ile devam eden tedavi, serum HBV DNA ve ALT seviyelerinde tedavi süresince, 144. haftaya kadar progresif azalmalar sağlamıştır.

#### Adolesan hastalarda deneyim:

Adolesanlarda ( $\geq 12$  ila  $< 18$  yaşlarında) adefovir dipivoksilin etkililiği ve güvenliliği kronik hepatit B ve kompanse karaciğer hastalığı olan 83 adolesan hastada çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada incelenmiştir. 48 haftalık körlenmiş tedavinin sonunda, plaseboyla tedavi edilen hastalara kıyasla (%0) 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi edilen belirgin düzeyde daha fazla sayıda hasta ( $p = 0.007$ , Fisher Kesin testi), serum HBV DNA'sı  $< 1.000$  kopya/ml ve normal ALT düzeyleri olan birincil etkililik sonlanım noktasına ulaşmıştır (%23). 48. haftada 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla (sırasıyla -3.45 log<sub>10</sub> kopya/ml ve %22) serum HBV DNA'sında önemli düşüşlerle (başlangıca göre medyan değişiklik -3.45 log<sub>10</sub> kopya/ml olmuştur) ve normal ALT düzeyleri olan hasta sayısının daha yüksek olmasıyla (%64) ilişkilendirilmiştir. 48 haftalık tedavi sonunda HBeAg serokonversiyonu elde eden hastaların oranı 10 mg adefovir dipivoksil ile tedavi edilen (%11) ve plasebo ile tedavi edilen kollarda (%11) aynıydı.

#### Monoterapi ve lamivudin ile kombine olarak adefovir dipivoksil alan hastalarda klinik direnç:

48 hafta boyunca 10 mg adefovir dipivoksilin kullanıldığı bazı klinik çalışmalarda (HBeAg pozitif, HBeAg negatif, transplantasyon öncesi ve sonrası lamivudin dirençli HBV ve lamivudin dirençli HBV ile ko-enfekte HIV hastaları) toplam 629 hastanın 379'undan alınan HBV izolatları üzerinde genotipik analizler yürütülmüştür. Hastalar başlangıçta ve 48. haftada genotiplendirildiklerinde adefovir ile ilgili hiçbir HBV DNA polimeraz mutasyonu tanımlanmamıştır. Adefovir tedavisiyle 96, 144, 192 ve 240. haftalardan sonra direnç takipleri sırasıyla 293, 221, 116 ve 64 hastada yapılmıştır. HBV polimeraz geninde adefovir dipivoksile klinik direnci gösteren 2 yeni korunmuş alan mutasyonu (rtN236T and rtA181V) tanımlandı. Bu adefovir ilişkili direnç mutasyonlarının kümülatif olasılıkları 48.haftada % 0 ve sırasıyla 96,144,192 ve 240.haftalarda % 2, % 7 % 14 ve % 25'tir.

#### Nükleozid naïf hastalardaki monoterapi çalışmalarındaki klinik direnç:

Adefovir monoterapisi alan hastalarda (HBeAg negatif çalışma) adefovir ilişkili direnç mutasyonlarının kümülatif gelişme olasılığı 48, 96,144,192 ve 240.haftalarda sırasıyla % 0, % 3, % 11, % 18 ve % 29'dur. Ek olarak, uzun dönemde adefovir dipivoksile direnç gelişimi 48.haftada serum HBV DNA'sı 1,000 kopya/mL üzerinde olan hastalarla kıyaslandığında 48.haftada serum HBV DNA'sı saptanamaz seviyenin altında olan hastalarda ( $< 1,000$  kopya/mL) anlamlı olarak daha düşüktü. HBeAg pozitif hastalarda adefovir ile ilişkili direnç mutasyonları insidansı, ortalama 135 ve 189 haftalık maruziyet sonrası sırasıyla % 3 (2/65) ve % 17 (11/65) ve %20 (13/65) oldu.

Lamivudin-dirençli hastalarda devam eden lamivudin tedavisine adefovir dipivoksilin eklendiği çalışmalardaki klinik direnç:

Karaciğer transplantasyonu öncesi ve sonrası, klinik olarak lamivudin-dirençli HBV kanıtı olan hastalardaki açık etiketli bir çalışmada 48. haftada adefovirle ilişkili hiçbir direnç mutasyonu gözlenmedi. 3 yıla yakın bir süre maruziyette, adefovir dipivoksil ve lamivudin birlikte alan hastaların hiçbirisinde adefovir dipivoksile direnç gelişmedi. Bununla beraber lamivudin tedavisine devam etmeyen 4 hastada adefovir dipivoksil kullanırken rtN236T mutasyonu gelişti ve hepsi serum HBV reboundu yaşadı.

Hem in vitro hem hastalardaki mevcut veriler, adefovir-ilişkili direnç mutasyonu rtN236T'yi ekprese eden HBV'nin lamivudine duyarlı olduğunu ileri sürmektedir. İlk veriler, hem in vitro hem de hastalarda adefovir-ilişkili direnç mutasyonu rtA181V'nin ise lamivudine azalmış bir duyarlılığı olabileceği izlenimi vermektedir.

Adolesan popülasyonda klinik direnç:

83 adolesan hastada ( $\geq 12$  ila  $< 18$  yaşlarında) yapılan faz 3, 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 dipivaloyloksimetil ester ön ilacıdır. 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  $EEA_{0-\infty}$  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 0.1-25µg/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  $392 \pm 75$  ve  $352 \pm 9$  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 yarı 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 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:

<b>Böbrek fonksiyon grubu</b>	<b>Zarar görmemiş</b>	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Şiddetli</b>
<b>Başlangıç kreatinin klerensi (ml/dk)</b>	<b>&gt;80 (n= 7)</b>	<b>50-80 (n= 8)</b>	<b>30-49 (n= 7)</b>	<b>10-29 (n=10)</b>
$C_{maks}$ (ng/ml)	17.8 $\pm$ 3.2	22.4 $\pm$ 4.0	28.5 $\pm$ 8.6	51.6 $\pm$ 10.3
$EEA_{0-\infty}$ (ng·s/ml)	201 $\pm$ 40.8	266 $\pm$ 55.7	455 $\pm$ 176	1240 $\pm$ 629
CL/F (ml/dk)	469 $\pm$ 99.0	356 $\pm$ 85.6	237 $\pm$ 118	91.7 $\pm$ 51.3
CL <sub>renal</sub> (ml/dk)	231 $\pm$ 48.9	148 $\pm$ 39.3	83.9 $\pm$ 27.5	37.0 $\pm$ 18.4

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

10 mg adefovir dipivoksil doz aralığının, kreatinin klerensi <50 ml/dk. olan hastalarda ve ESRD'si (son dönem böbrek hastalığı) olan ve diyalize ihtiyaç duyan hastalarda modifiye edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Kreatinin klerensi <10 ml/dk. olan hastalarda ve diğer diyaliz formları (örneğin; ambulator peritoneal diyaliz) ile kontrol edilen ESRD'li 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 güvenlik 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 güvenlik ve etkinlik 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 güvenlik 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 hiçbir etkisi olmamış ve oral olarak adefovir dipivoksil uygulanan sıçanlarda veya tavşanlarda hiçbir 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 hiçbir yan etki gözlenmemiştir (sistemik maruziyet insanlarda terapötik dozlarda elde edilenden yaklaşık 12 kat fazladır).

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

Adefovir, metabolik aktivasyonun varlığında veya yokluğunda, *Salmonella typhimurium* (Ames) ve *Escherichia coli*'yi içeren mikrobiyal mutajenite çözümü örneklerinde 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).

## 6. FARMASÖTİK BİLGİLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Pre-jelatinize nişasta  
Kroskarmelloz sodyum  
Laktoz monohidrat  
Talk  
Magnezyum stearat

### 6.2 Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizliği bilinmemektedir.

### 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 niteliği ve içeriği**

HEPSERA, 30 tablet ve nem çekici madde (silika jel) içeren, çocuk kilidi kapağı bulunan HDPE şişelerde sunulmuştur.

#### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.  
Dilhayat Sk. No:16 Etiler/Beşiktaş  
34337 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'ün YENİLENME TARİHİ**

25.02.2009