

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hepsera 10 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg adefoviro dipivoksilio.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 107,4 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletės.

Baltos arba beveik baltos, apvalios, plokščios, nuožulniais kraštais 7 mm skersmens tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „GILEAD“ ir „10“, kitoje pusėje – stilizuotas kepenų atvaizdas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Hepsera skirtas suaugusiems gydyti lėtinį hepatitą B, pasireiškiantį:

- kompensuota kepenų liga su aktyvia virusų replikacija, nuolat padidėjusiu serumo alanininės aminotransferazės (ALT) aktyvumu ir histologiniais aktyvaus kepenų uždegimo ir fibrozės požymiais. Hepsera gydymo pradėjimą galima svarstyti tik tuo atveju, kai nėra galimybės arba netinka vartoti alternatyvią priešvirusinę medžiagą, pasižyminčią didesniu genetiniu barjeru atsparumui (žr. 5.1 skyrių);
- dekompenzuota kepenų liga, derinyje su kita medžiaga, nepasižyminčia kryžminiu atsparumu Hepsera.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turėtų pradėti gydytojas, patyręs lėtinio hepatito B gydyme.

Dozavimas

Suaugusiems

Rekomenduojama Hepsera dozė yra 10 mg vaisto (1 tabletė), išgeriama 1 kartą per parą su maistu arba be jo.

Didesnių dozių neskirti.

Optimali gydymo trukmė nėra žinoma. Ryšio tarp atsako į gydymą ir ilgalaikių padarinių, kaip hepatoceliulinės karcinomos ar dekompenzuotos cirozės, nėra žinoma.

Pacientams, sergantiems dekompenzuota kepenų liga, adefovirą reikia visuomet vartoti derinyje su kita medžiaga, nepasižyminčia kryžminiu atsparumu adefovirui, kad sumažinti atsparumo atsiradimo riziką ir pasiekti greitą viruso nuslopinimą.

Gydomiems pacientams kas 6 mėnesius reikia atlikti tyrimus, įvertinančius hepatito B biocheminius, virusologinius ir serologinius žymenis.

Apie gydymo nutraukimą galima pagalvoti šiais atvejais:

- Ciroze nesergantiems HBeAg teigiamiems pacientams gydymą reikia skirti ne mažiau kaip 6-12 mėnesius po HBe serokonversijos (HBeAg išnykimo ir HBV DNR išnykimo su anti-HBe aptikimu) patvirtinimo, arba iki HBs serokonversijos, arba iki veiksmingumo išnykimo (žr. 4.4 skyrių). Nutraukus gydymą, reikia reguliariai stebėti ALT ir HBV DNR lygį serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis atkrytis.
- Ciroze nesergantiems HBeAg neigiamiems pacientams gydymą reikia skirti bent iki HBs serokonversijos arba kol nustatomas veiksmingumo nebuvimas. Taikant ilgalaikį ilgąsni nei 2 metai gydymą, rekomenduojama reguliariai įvertinti, ar tolesnis pasirinkto gydymo taikymas išlieka tinkamas pacientui.

Gydymo nerekomenduojama nutraukti pacientams, sergantiems dekompenzuota kepenų liga ar ciroze (žr. 4.4 skyrių).

Vyresnio amžiaus populiacija

Duomenų apie vaisto saugumą ir veiksmingumą, kuriais remiantis būtų galima nustatyti rekomenduojamas dozes vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams, nėra (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas

Adefoviras yra šalinamas pro inkstus ir visiems pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/min, ar dializuojamiems pacientams, reikia koreguoti laiko intervalus tarp dozių. Negalima duoti vaisto dažniau negu rekomenduojama atsižvelgiant į inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Žemiau esančioje lentelėje laiko intervalų tarp vaisto dozių koregavimo nurodymai remiasi negausiais duomenimis apie pacientus, sergančius galutiniu inkstų nepakankamumu (GIN), ir gali būti neoptimalūs.

Pacientai, kurių kreatinino klirensas yra nuo 30 ml/min iki 49 ml/min

Šiems pacientams rekomenduojama skirti adefovirą dipivoksilį (vieną 10 mg tabletę) kas 48 valandas. Duomenų apie šių laiko tarp dozių keitimo nurodymų saugumą ir veiksmingumą yra nedaug. Todėl tokiems pacientams reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką į gydymą ir inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių kreatinino klirensas < 30 ml/min ir dializuojami pacientai

Nėra duomenų apie saugumą ir veiksmingumą, kurie paremtų adefoviro dipivoksilio skyrimą pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 30 ml/min, ar dializuojamiems pacientams. Dėl to adefoviro dipivoksilio skyrimas šiems pacientams nerekomenduojamas ir yra galimas tik nustačius, kad galima naudoti yra didesnė už galimą riziką. Tokiu atveju, kadangi šiuo metu yra nedaug duomenų, siūloma pacientams, kurių kreatinino klirensas yra tarp 10 ir 29 ml/min, adefovirą dipivoksilį (vieną 10 mg tabletę) skirti kas 72 valandas; dializuojamiems pacientams adefovirą dipivoksilį (vieną 10 mg tabletę) galima skirti kas 7 dienas po 12 valandų nepertraukiamos dializės (arba po 3 dializės seansų, kurių kiekvieno trukmė 4 valandos). Siekiant užtikrinti tolesnį vaisto veiksmingumą, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Nėra laiko tarp dozių rekomendacijų kitiems dializuojamiems pacientams (pvz. pacientams, ambulatoriškai gydomiems peritonine dialize) ar negydomiems hemodialize pacientams, kurių kreatinino klirensas mažesnis, negu 10 ml/min.

Pacientai, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra klinikinis atsparumas

Pacientų, kuriems gydymas lamivudinu nebuvo veiksmingas, ir pacientų, turinčių HBV su įrodytu atsparumu lamivudinui (mutacijos rtL180M, rtA181T ir (arba) rtM204I/V), negalima gydyti adefoviro

dipivoksiliu, vartojant jį kaip monoterapiją, siekiant sumažinti atsparumo adefovirui atsiradimo riziką. Pacientams, kuriems gydymas lamivudinu nebuvo veiksmingas, ir pacientams, turintiems HBV su mutacijomis rtL180M ir (arba) rtM204I/V, adefovirą galima skirti kartu su lamivudinu. Tačiau gydant pacientus, turinčius HBV, kuriame pasireiškia mutacija rtA181T, reikėtų apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus, kadangi yra sumažėjusio jautrumo adefovirui rizika (žr. 5.1 skyrių).

Jei pacientams, kurie vartoja adefoviro dipivoksilį kaip monoterapiją, praėjus 1 ar daugiau metų nuo gydymo pradžios HBV DNR kiekis serume išlieka didesnis nei 1 000 kopijų/ml, siekiant sumažinti atsparumo riziką reikia koreguoti gydymą.

Vaikų populiacija

Hepsera saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje. Hepsera nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams.

Vartojimo metodas

Hepsera tabletes reikia vartoti per burną 1 kartą per parą su maistu arba be jo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendri

Pacientus reikia informuoti, kad nėra įrodyta, jog gydymas adefoviro dipivoksiliu sumažina hepatito B perdavimo kitiems asmenims riziką, todėl reikia ir toliau naudotis atitinkamomis apsaugos priemonėmis.

Inkstų funkcija

Adefoviras yra šalinamas pro inkstus vykstant filtracijai glomeruluose ir aktyviai sekrecijai kanalėliuose. Gydant adefoviro dipivoksiliu gali sutrikti inkstų funkcija. Ilgalais gydymas adefoviro dipivoksiliu gali padidinti inkstų funkcijos sutrikimo riziką. Bendra inkstų funkcijos sutrikimo rizika pacientams, kurių inkstų funkcija normali, yra nedidelė. Tai ypač svarbu tiems pacientams, kurie turi riziką, ir tiems, kurių inkstų funkcija jau sutrikusi, ir taip pat tiems pacientams, kurie gydomi vaistiniaisiais preparatais, galinčiais sutrikdyti inkstų funkciją.

Rekomenduojama, kad prieš pradėdant gydymą adefoviro dipivoksiliu, visiems pacientams būtų apskaičiuotas kreatinino klirensas ir būtų stebima inkstų funkcija (kreatinino klirensas ir fosfatų kiekis serume) kas keturias savaites per pirmuosius metus, o vėliau kas tris mėnesius. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika, reikia apsvarstyti galimybę dažniau stebėti inkstų funkciją.

Pacientams, kuriems išsivysto inkstų nepakankamumas ir kurie serga pažengusia kepenų liga arba kepenų ciroze, turėtų būti sprendžiama dėl laiko intervalų tarp adefoviro dozių koregavimo arba alternatyvaus hepatito B gydymo pasirinkimo. Lėtinio hepatito B gydymo nutraukimas šiems pacientams nerekomenduojamas.

Pacientai, kurių kreatinino klirensas yra nuo 30 ml/min iki 49 ml/min

Laiko intervalai tarp adefoviro dipivoksilio dozių šiems pacientams turi būti koreguojami (žr. 4.2 skyrių). Taip pat reikia atidžiai tirti inkstų funkciją, atsižvelgiant į individualią pacientų sveikatos būklę.

Pacientai, kurių kreatinino klirensas < 30 ml/min ir dializuojami pacientai

Adefoviro dipivoksilis nerekomenduojamas pacientams, kurių kreatinino klirensas < 30 ml/min arba dializuojamiems pacientams. Adefoviro dipivoksilio šiems pacientams galima skirti tik nustačius, kad galima naudoti yra didesnė už galimą riziką. Jei nusprendžiama, kad gydymas adefoviro dipivoksiliu yra būtinas, tuomet turi būti koreguojami intervalai tarp dozių (žr. 4.2 skyrių). Siekiant užtikrinti tolesnį vaisto veiksmingumą, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų.

Pacientai, gydomi vaistiniais preparatais, galinčiais sutrikdyti inkstų funkciją
Adefoviro dipivoksilio negalima paskirti kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu (Viread).

Reikia laikytis atsargumo priemonių gydant šiuo vaistu pacientus, gydomus kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sutrikdyti inkstų funkciją arba šalinamais pro inkstus (pvz.: ciklosporinu ir takrolimuzu, į veną leidžiamais aminoglikozidais, amfotericinu B, foskarnetu, pentamidinu, vankomicinu ar vaistiniais preparatais, sekretuojamais dalyvaujant tam pačiam pernešėjui inkstuose, tai yra žmogaus organinių anijonų pernešėjui 1 (*angl. human Organic Anion Transporter 1, hOAT1*), kaip cidofoviras). Vartojant 10 mg adefoviro dipivoksilio kartu su šiais vaistiniais preparatais gali pacientams padidėti adefoviro ar kito kartu vartojamo vaistinio preparato koncentracija kraujo serume. Tokių pacientų inkstų funkciją reikia atidžiai tirti, atsižvelgiant į individualią pacientų sveikatos būklę.

Dėl inkstų saugumo pacientams prieš ir po kepenų transplantacijos, su lamivudinui atspariu HBV, žr. 4.8 skyrių.

Kepenų funkcija

Santykinai dažnai pasitaiko savaiminiai lėtinio hepatito B paūmėjimai, paprastai pasireiškiantys laikinu serumo ALT aktyvumo padidėjimu. Pradėjus antivirusinį gydymą, kai HBV DNR kiekis serume mažėja, serumo ALT aktyvumas gali padidėti. Pacientams, sergantiems kompensuota kepenų liga, serumo ALT aktyvumo padidėjimas paprastai nėra susijęs su padidėjusiu bilirubino kiekiu serume ar kepenų funkcijos dekomensacija (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, sergantys pažengusia kepenų liga arba kepenų ciroze, po hepatito paūmėjimo gali turėti didesnę kepenų dekomensacijos riziką, kuri gali būti mirtina. Šiems pacientams, tame tarpe ir pacientams su dekomensuota kepenų liga, gydymo nutraukimas yra nerekomenduojamas ir šie pacientai gydymo metu turi būti atidžiai stebimi.

Jei šiems pacientams išsivysto inkstų nepakankamumas, žr. aukščiau *Inkstų funkcija*.

Jei gydymo nutraukimas yra būtinas, pacientus reikia atidžiai stebėti kelis mėnesius po gydymo 10 mg adefoviro dipivoksiliu nutraukimo, kadangi gali paūmėti hepatitas. Šie paūmėjimai būna nesant HBeAg serokonversijos ir pasireiškia serumo ALT aktyvumo ir HBV DNR kiekio padidėjimu. Serumo ALT aktyvumo padidėjimas, pasireiškęs pacientams su kompensuota kepenų funkcija, gydytiems 10 mg adefoviro dipivoksilio, nebuvo susijęs su klinikiniais ir laboratoriniais pokyčiais, atspindinčiais kepenų dekomensaciją. Nutraukus gydymą pacientai turi būti atidžiai stebimi. Dauguma po gydymo sekusių hepatito paūmėjimų įvyko 12 savaičių laikotarpiu po gydymo 10 mg adefoviro dipivoksiliu nutraukimo.

Laktacidozė ir sunki hepatomegalija su steatoze

Vartojant nukleozidų analogus gali pasireikšti laktacidozė (be hipoksemijos), kartais mirtina. Ji paprastai būna susijusi su sunkia hepatomegalija ir kepenų steatoze. Kadangi adefoviras struktūriškai yra susijęs su nukleozidų analogais, tokios rizikos atmesti negalima. Gydymą nukleozidų analogais reikia nutraukti, jeigu greitai didėja aminotransferazių kiekis, progresuoja hepatomegalija arba pasireiškia nežinomos etiologijos metabolinė laktacidozė. Laktacidozės vystymąsi gali rodyti nestipriai išreikšti virškinimo trakto simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas. Sunkūs, kartais net mirtini, atvejai būna susiję su pankreatitu, kepenų nepakankamumu ar kepenų steatoze, inkstų nepakankamumu ir didesniu laktatų kiekiu serume. Reikia laikytis atsargumo priemonių nukleozido analogų skiriant pacientams (ypač nutukusioms moterims), sergantiems hepatitu, esant hepatomegalijai ar kitiems žinomiems kepenų ligų rizikos faktoriams. Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

Diferencijuodamas tarp aminotransferazių kiekio kraujyje padidėjimo, vykstančio dėl atsako į gydymą ir padidėjimo dėl laktoacidozės, gydytojas turi būti tikras, kad ALT pakitimai yra susiję su kitų laboratorinių lėtinio hepatito B žymenų pagerėjimu.

Užsikrėtimas ir hepatitu C arba D

Nėra duomenų apie adefoviro dipivoksilio veiksmingumą pacientams, infekuotiems taip pat ir hepatito C ar D virusu.

Užsikrėtimas ir ŽIV

Šiuo metu yra nedaug duomenų apie 10 mg adefoviro dipivoksilio saugumą ir veiksmingumą pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ir taip pat infekuotiems ŽIV. Kol kas nėra duomenų, kad kasdien vartojant po 10 mg adefoviro dipivoksilio atsirastų su atsparumu adefovirui susijusių ŽIV atvirkštinės transkriptazės mutacijų. Vis dėlto galima ŽIV padermių, atsparių adefovirui, atranka su galimu kryžminiu atsparumu kitiems antivirusiniams vaistiniams preparatams.

Jeigu įmanoma, adefoviro dipivoksiliu turėtų būti gydomi tik tie hepatitu B ir ŽIV infekuoti pacientai, kurių ŽIV RNR yra kontroliuojamos. Neįrodyta, kad gydymas 10 mg adefoviro dipivoksiliu veiksmingai slopintų ŽIV replikaciją, todėl jo nereikėtų vartoti ŽIV infekcijos kontrolei.

Vyresnio amžiaus asmenys

Vyresnių kaip 65 metų amžiaus ligonių gydymo klinikinė patirtis labai maža. Skiriant adefoviro dipivoksilio vyresnio amžiaus žmonėms reikėtų laikytis atsargumo priemonių, atsižvelgiant į galimą didesnę šių pacientų širdies ar inkstų funkcijos sutrikimų, didesnę lydinčių ligų dažnį ar kitų vaistų vartojimą tuo pat metu.

Atsparumas

Atsparumas adefoviro dipivoksiliui (žr. 5.1 skyrių) gali nulemti pakartotinį virusų kiekio pagausėjimą, dėl to paūmėja hepatitas B ir, sutrikus kepenų funkcijai, progresuoja kepenų funkcijos dekompensacija, todėl liga gali būti mirtina. Pacientams, kurie gydomi adefoviro dipivoksiliu, reikia atlikti tyrimus dėl virusologinio atsako, kas 3 mėnesius įvertinant HBV DNR kiekį. Jei stebimas pakartotinis virusų pagausėjimas, reikia atlikti tyrimus dėl atsparumo. Jei pasireiškia atsparumas, reikia iš naujo koreguoti gydymą.

Hepsera sudėtyje yra laktazės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktazės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato tabletėje yra yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis *in vitro* eksperimentų rezultatais, kuriuose adefovirus neturėjo įtakos nei vienai paplitusiai CYP izoformai, dalyvaujančiai vykstant vaistų metabolizmui žmogaus organizme, ir žinomu adefoviro šalinimo būdu, su CYP450 veikimu susijusios adefoviro ir kitų vaistinių preparatų sąveikos galimybė yra maža. Pacientų, kuriems persodintos kepenys, klinikiniai tyrimai parodė, kad neįvyksta jokia farmakokinetinė sąveika, kai adefoviro dipivoksilis 10 mg kartą per parą skiriamas kartu su imunodepresantu takrolimuzu, kuris daugiausia metabolizuojamas per CYP450 sistemą. Farmakokinetinė sąveika tarp adefoviro ir imunodepresanto ciklosporino taip pat laikoma negalima, kadangi ciklosporinas metabolizuojamas taip pat, kaip ir takrolimuzas. Tačiau, atsižvelgiant į tai, kad takrolimuzas ir ciklosporinas gali sutrikdyti inkstų funkciją, rekomenduojamas atidus stebėjimas, kai viena iš šių medžiagų skiriama kartu su adefoviro dipivoksiliu (žr. 4.4 skyrių).

Skiriant kartu 10 mg adefoviro dipivoksilio ir 100 mg lamivudino, nei vieno šių vaistinių preparatų farmakokinetika nekito.

Adefovirus yra šalinamas pro inkstus vykstant filtracijai glomeruluose ir aktyviai sekrecijai kanalėliuose. Skiriant 10 mg adefoviro dipivoksilio kartu su kitais vaistniais preparatais, šalinamais sekrecijos kanalėliuose būdu ar veikiančiais kanalėlių funkciją, gali padidėti adefoviro ar kito kartu skiriamo vaistinio preparato koncentracija kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Dėl didelio farmakokinetinių pegiliuoto interferono savybių kintamumo negalima daryti aiškių išvadų dėl kartu skiriamų adefoviro ir pegiliuoto interferono poveikio šių vaistinių preparatų farmakokinetikai. Nors farmakokinetinės sąveikos neturėtų būti, nes abu vaistiniai preparatai šalinami skirtingais būdais, tačiau skirti kartu šiuos vaistinius preparatus reikia atsargiai.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Gydymo adefoviro dipivoksilio metu reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie adefoviro dipivoksilio vartojimą nėštumo metu nėra arba nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai, leidžiant adefovirą į veną toksinėmis dozėmis parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Skiriant gyvūnams geriamojo vaisto teratogeninio ar fetotoksinio poveikio nepastebėta.

Adefoviro dipivoksilio nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių. Adefoviro dipivoksilis vartotinas nėštumo metu tik jei galima naudoti pateisina galimą pavojų vaisiui.

Nėra duomenų, ar adefoviro dipivoksilis veikia HBV perdavimą iš motinos kūdikiui. Todėl norint apsaugoti naujagimį nuo infekavimo HBV reikia laikytis standartinių kūdikio imunizacijos rekomendacijų.

Žindymas

Nežinoma, ar adefoviro dipivoksilis išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Adefoviro dipivoksiliu gydomoms motinoms rekomenduojama kūdikių nežindyti.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie adefoviro dipivoksilio poveikį vaisingumui. Tyrimai su gyvūnais adefoviro dipivoksilio kenksmingo poveikio patinų ir patelių vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Manoma, kad Hepsera gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Dažniausiai pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas pacientams, sergantiems kompensuota kepenų liga, per 48 savaites nuo gydymo adefoviro dipivoksiliu pradžios: asteniją (13 %), galvos skausmą (9 %), pilvo skausmą (9 %) ir pykinimą (5 %).

Dažniausiai pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas pacientams, sergantiems dekompenzuota kepenų liga, per 203 savaites nuo gydymo adefoviro dipivoksiliu pradžios: padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje (7 %) ir asteniją (5 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų įvertinimas remiasi patyrimu po vaisto patekimo į rinką ir trimis pagrindiniais klinikiniais tyrimais, kuriuose buvo tiriami hepatitu B sergantys pacientai.

- dviem placebo kontroliuojamais tyrimais, kuriuose 522 pacientai, sergantys hepatitu B (kepenų liga buvo kompensuota), dvigubai koduotu būdu 48 savaites buvo gydomi 10 mg adefoviro dipivoksiliu (n=294) arba placebo (n=228).
- atvirame tyime, kuriame pacientai su lamivudinui atspariu HBV prieš kepenų transplantaciją (n=226) ir po kepenų transplantacijos (n=241) buvo gydomi kartą per parą skiriama 10 mg adefoviro dipivoksilio doze iki 203 savaičių (atitinkamai vidutiniškai 51 ir 99 savaites).

Nepageidaujamos reakcijos, bent jau galimai susijusios su gydymu, išvardytos toliau pagal organų sistemas ir dažnumą (žr. 1 lentelę). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Reakcijos vertinamos kaip labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) arba dažnis nežinomas (identifikuotos po vaisto patekimo į rinką saugumo stebėjimo ir dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė: Su adefoviro dipivoksilio vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų santrauka, remiantis klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką gautais duomenimis

Dažnis	Adefoviro dipivoksilis
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>	
Dažni:	Galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>	
Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija, pykinimas, vidurių pūtimas
Dažnis nežinomas:	Pankreatitas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>	
Dažni:	Bėrimas, niežulys
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i>	
Dažnis nežinomas:	Osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir retais atvejais sukelti lūžius) ir miopatija, abi susijusios su proksimaline inkstų tubulopatija
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:</i>	
Labai dažni:	Kreatinino kiekio padidėjimas
Dažni:	Inkstų nepakankamumas, sutrikusi inkstų funkcija, hipofosfatemija
Nedažni:	Proksimalinė inkstų tubulopatija (įskaitant <i>Fanconi</i> sindromą)
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>	
Labai dažni:	Astenija

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Hepatito paūmėjimai

Klinikiniai ir laboratoriniai hepatito paūmėjimo įrodymai atsirado nutraukus gydymą 10 mg adefoviro dipivoksiliu (žr. 4.4 skyrių).

Ilgalaikiai saugumo duomenys pacientams, sergantiems kompensuota liga

Ilgalaikiame saugumo tyime, kuriame buvo tiriami 125 pacientai, kurių HBeAg neigiamas (kepenų liga buvo kompensuota), nepageidaujamų įvykių profilis buvo bendrai nepakitęs po vidutiniškai 226 savaičių gydymo. Nebuvo pastebėta jokių kliniškai reikšmingų inkstų funkcijos pakitimų. Tačiau buvo pastebėta nuo lengvai iki vidutiniškai padidėjusi serumo kreatinino koncentracija, hipofosfatemija ir karnitino koncentracijos sumažėjimas atitinkamai 3 %, 4 % ir 6 % pacientų, pratęsus gydymą.

Ilgalaikiame saugumo tyime, kuriame buvo tiriami 65 pacientai, kurių HBeAg teigiamas (kepenų liga buvo kompensuota), po vidutiniškai 234 savaičių gydymo 6 pacientams (9 %) buvo patvirtintas serumo kreatinino koncentracijos padidėjimas ne mažiau kaip 0,5 mg/dl virš pradinės koncentracijos, o 2 pacientai pasitraukė iš tyrimo dėl pernelyg aukštos kreatinino koncentracijos serume. Pacientams,

kurių patvirtintas kreatinino koncentracijos padidėjimas 48-ąją savaitę buvo $\geq 0,3$ mg/dl, buvo statistiškai reikšmingai didesnė rizika, kad vėliau kreatinino koncentracija padidės iki $\geq 0,5$ mg/dl. Hipofosfatemija ir karnitino koncentracijos sumažėjimas pratęsto gydymo metu buvo stebėti 3 % pacientų.

Atsižvelgiant į duomenis, gautus po vaistinio preparato patekimo į rinką, ilgalaikis gydymas adefoviro dipivoksiliu gali sukelti progresuojančių inkstų funkcijos pakitimų, galinčių išsivystyti į inkstų funkcijos sutrikimą (žr. 4.4 skyrių).

Saugumas pacientams, sergantiems dekompensuota liga

Toksinis poveikis inkstams yra svarbus adefoviro dipivoksilio saugumo profilio bruožas pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga. Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose buvo tiriami pacientai, laukiantys kepenų transplantacijos ar po kepenų transplantacijos, keturi procentai (19/467) pacientų nutraukė gydymą adefoviro dipivoksiliu dėl nepageidaujamų reiškinų inkstams.

Vaikų populiacija

Kadangi duomenų apie saugumą ir veiksmingumą jaunesniems kaip 18 metų vaikams nepakanka, vaikams Hepsera vartoti negalima (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Skiriant po 500 mg adefoviro dipivoksilio per parą dvi savaites ir 250 mg per parą 12 savaitių, pasireiškė jau išvardyti virškinimo trakto sutrikimo simptomai ir anoreksija.

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų ir, jeigu reikia, taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą.

Adefoviras gali būti pašalintas hemodializės būdu; vidutinis adefoviro klirensas atliekant hemodializę yra 104 ml/min. Adefoviro šalinimas taikant peritoninę dializę tirtas nebuvo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – nukleozidų ir nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AF08.

Veikimo mechanizmas

Adefoviro dipivoksilis yra adenozino monofosfato aciklinio nukleotido fosfonato analogo adefoviro geriamasis pirmtakas, aktyviai pernešamas į žinduolių ląsteles, kuriose, dalyvaujant organizmo fermentams, yra verčiamas adefoviro difosfatu. Adefoviro difosfatas slopina viruso polimerazes, konkurenciniu būdu tiesiogiai jungdamasis su natūraliu substratu (deoksiadenozino trifosfatu); po įsiterpimo į viruso DNR jis sukelia DNR grandinės nutrūkimą.

Farmakodinaminis poveikis

Adefoviro difosfatas selektyviai slopina HBV DNR polimerazes esant koncentracijoms, 12, 700 ir 10 kartų mažesnėms už koncentracijas, atitinkamai reikalingas slopinti žmogaus DNR α , β ir γ polimerazes. Adefoviro difosfato intraląstelinis skilimo pusperiodis aktyvintuose ir neaktyvintuose limfocituose trunka nuo 12 iki 36 valandų.

Adefoviras veikia hepadnavirusus, įskaitant visas dažnas lamivudinui atsparias HBV formas (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), su atsparumu famciklovirui susijusias mutacijas (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S ar rtV207I), imunoglobulino išvengiančias hepatito B mutacijas (rtT128N ir rtW153Q), *in vitro* ir hepadnavirusų replikacijos gyvūnų modeliuose *in vivo*.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Adefoviro dipivoksilio vartojimo nauda nustatyta histologiniais, virusologiniais, biocheminiais ir serologiniais tyrimais, gydant suaugusius asmenis, sergančius:

- HBeAg teigiamu ir HBeAg neigiamu lėtiniu hepatitu B (kai kepenų liga kompensuota);
- lamivudinui atspariu HBV (tiek kai kepenų liga kompensuota, tiek kai dekompensuota), įskaitant pacientus prieš kepenų transplantaciją ir po jos, taip pat infekuotus ŽIV. Daugumoje šių tyrimų 10 mg adefoviro dipivoksilio buvo papildomai skiriama prie jau esamo gydymo lamivudinu pacientams, kurių gydymas vien lamivudinu buvo nesėkmingas.

Šiems klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams buvo aktyvi viruso replikacija (HBV DNR $\geq 100\,000$ kopijų/ml) ir padidėjęs ALT aktyvumas ($\geq 1,2$ karto didesnis už viršutinę normos ribą – VNR).

Patirtis su pacientais, sergančiais kompensuota kepenų liga

Dviejuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose (bendras n=522), kuriuose tirti HBeAg teigiamu ir HBeAg neigiamu lėtiniu hepatitu B sergantys pacientai (kepenų liga buvo kompensuota), žymiai daugiau pacientų (atitinkamai 53 % ir 64 %, $p < 0,001$) 10 mg adefoviro dipivoksilio grupėje, lyginant su placebo grupe (25 % ir 33 %) 48-ą gydymo savaitę histologiniai rodikliai pagerėjo. Pagerėjimas buvo vertintas dviem ar daugiau balų, lyginant su pradiniu Knodell nekrozės ir uždegimo indeksu, o Knodell fibrozės indeksas nepablogėjo. Histologinis pagerėjimas buvo matyti nežiūrint pradinių demografinių ir hepatito B charakteristikų, įskaitant prieš tai taikytą gydymą interferonu alfa. Didelis pradinis ALT aktyvumas ($\geq 2 \times$ VNR) ir Knodell histologinio aktyvumo indeksas (HAI) (≥ 10) ir mažas HBV DNR kiekis ($< 7,6 \log_{10}$ kopijų/ml) buvo susiję su didesniu histologinių požymių pagerėjimu. Lyginant koduotus nekrozės ir uždegimo bei fibrozės indeksus prieš gydymą ir po 48 gydymo savaičių, nustatyta, kad pacientų, gydytų 10 mg adefoviro dipivoksiliu, šie indeksai pagerėjo, lyginant su placebo gydytais pacientais.

Vertinant fibrozės pokyčius pagal Knodell indeksą po 48 gydymo savaičių, nustatyta, kad pacientams, gydytiems 10 mg adefoviro dipivoksilio, buvo žymesnė fibrozės regresija ir mažesnis progresavimas nei pacientams, gydytiems placebo.

Jau minėtuose dviejuose tyrimuose, kuriuose buvo lyginamas gydymas 10 mg adefoviro dipivoksiliu su gydymu placebo, tiriamuoju vaistu gydytų ligonių grupėje žymiai sumažėjo serumo HBV DNR kiekis (atitinkamai 3,52 ir 3,91 \log_{10} kopijų/ml, lyginant su 0,55 ir 1,35 \log_{10} kopijų/ml), padidėjo dalis pacientų su normaliu ALT (48 % ir 72 %, lyginant su 16 % ir 29 %) ir padidėjo dalis pacientų, kurių serumo HBV DNR yra mažiau nei galimas nustatyti kiekis (t.y. < 400 kopijų/ml Roche Amplicor Monitor PCR testas) (21 % ir 51 %, lyginant su 0 %). Tiriant pacientus, kurių HBeAg buvo teigiamas, po 48 gydymo savaičių pacientams, gydytiems 10 mg adefoviro dipivoksilio, žymiai dažniau įvyko HBeAg serokonversija (12 %) ir HBeAg netekimas (24 %), lyginant su placebo (atitinkamai 6 % ir 11 %).

Tiriant pacientus, kurių HBeAg teigiamas, po 48 savaičių tęsiant gydymą, toliau mažėjo serumo HBV DNR kiekiai, taip pat padaugėjo pacientų dalis, kurių ALT aktyvumas tapo normalus, HBeAg buvo nebeaptinkamas ir įvyko serokonversija.

Tiriamieji pacientai, kurių HBeAg neigiamas ir kurie buvo gydomi adefoviro dipivoksiliu (0-48 savaites), koduota atsitiktine imtimi buvo paskirstyti į dar 48 savaičių trukmės gydymo adefoviro dipivoksiliu arba placebo grupes. 96 savaitę pacientams, kurie buvo gydyti 10 mg adefoviro dipivoksilio doze, išliko serumo HBV slopinimas, pagal tokį HBV kiekį, koks buvo 48 savaitę. Daugiau kaip dviem trečdaliams ligonių serumo HBV DNR nuslopinimas buvo susijęs su ALT

aktyvumo sunormalėjimu. Daugumai pacientų, kurie nutraukė gydymą adefoviro dipivoksiliu, serumo HBV DNR ir ALT aktyvumai tapo pradinių dydžių.

Gydant adefoviro dipivoksiliu 96 savaites, sumažėjo kepenų fibroziniai pokyčiai, lyginant su pradiniais. Tai nustatyta remiantis Ishak indeksu (vidutinis pokytis: $\Delta = -1$). Pagal Knodell fibrozės indeksą, jokių vidutinio fibrozės indekso skirtumų tarp šių dviejų grupių nebuvo.

Pacientai, kuriems baigėsi pirmosios 96 savaitės HBeAg neigiamo tyrimo ir, kuriems buvo skirtas gydymas adefoviro dipivoksiliu nuo 49 iki 96 savaičių, turėjo galimybę gauti atvirą gydymą adefoviro dipivoksiliu nuo 97 iki 240 tyrimo savaitės. Serumo HBV DNR lygiai išliko nenustatomi, o ALT aktyvumai normalizavosi apie 2/3 pacientų, kurie buvo gydomi adefoviro dipivoksiliu iki 240 savaičių. Kliniškai ir statistiškai reikšmingas fibrozės pagerėjimas buvo matomas iš Ishak indekso pakitimų nuo gydymo adefoviro dipivoksiliu pradžios iki tyrimo pabaigos (240 savaitės) (vidutinis pokytis: $\Delta = -1$). Tyrimo pabaigoje, 7 iš 12 pacientų (58 %) turėję fibrozę arba cirozę pradžioje, pagerėjo Ishak fibrozės indeksas ≥ 2 taškais. Penki pacientai pasiekė ir išlaikė HBsAg serokonversiją (HBsAg neigiamas/HBsAb teigiamas).

Patirtis su pacientais prieš ir po kepenų transplantacijos, su lamivudinui atspariu HBV

Klinikiniame tyrime dalyvavo 394 lėtinis hepatitu B sergantys pacientai su lamivudinui atspariu HBV (186 prieš kepenų transplantaciją ir 208 po kepenų transplantacijos). Juos gydant 10 mg adefoviro dipivoksiliu 48 gydymo savaitę serumo HBV DNR vidutiniškai sumažėjo atitinkamai 4,1 ir 4,2 \log_{10} kopijų/ml. Kohortiniuose tyrimuose prieš kepenų transplantaciją ir po kepenų transplantacijos atitinkamai 77 iš 109 (71 %) ir 64 iš 159 (40 %) pacientams buvo nenustatomi HBV DNR kiekiai 48 savaitę ($< 1\ 000$ kopijų/ml Roche Amplicor Monitor PCR testas). Gydymas 10 mg adefoviro dipivoksiliu buvo beveik toks pat veiksmingas, nežiūrint prieš tai buvusių atsparumą lamivudinui lemiančių HBV DNR polimerazių mutacijų. Pagerėjimas arba stabilizacija nustatyta pagal Child-Pugh-Turcotte skalę. 48-ą gydymo savaitę 51-85 % pacientų sunormalėjo ALT, albumino, bilirubino kiekis ir protrombino laikas.

Kohortiniame tyrime prieš kepenų transplantaciją 25 iš 33 (76 %) pacientams 96 savaitę buvo nenustatomi HBV DNR kiekiai ir 84 % pacientų ALT aktyvumas tapo normalus. Kohortiniame tyrime po kepenų transplantacijos 61 iš 94 (65 %) pacientui ir 35 iš 45 (78 %) pacientų atitinkamai 96 ir 144 savaitę buvo nenustatomi HBV DNR lygiai bei 70 % ir 58 % pacientų šių tyrimo apsilankymu metu ALT aktyvumas tapo normaliu. Klinikinė šių pokyčių svarba, siejant su histologiniais pokyčiais, nėra žinoma.

Patirtis su pacientais, sergančiais kompensuota kepenų liga ir su lamivudinui atspariu HBV

Atliekant dvigubai koduotą lyginamąjį tyrimą su lėtinis hepatitu B sergančiais pacientais, kurių HBV buvo lamivudinui atsparus ($n=58$), vidutinis HBV DNR kiekis, lyginant su pradiniu, po 48 gydymo lamivudinu savaičių nesumažėjo. Gydant vien 10 mg adefoviro dipivoksiliu arba šiuo vaistu kartu su lamivudinu, po 48 gydymo savaičių nustatytas analogiškas žymus vidutinio serumo HBV DNR kiekio sumažėjimas, lyginant su pradiniu (atitinkamai 4,04 \log_{10} kopijų/ml ir 3,59 \log_{10} kopijų/ml). Klinikinė šių HBV DNR pokyčių svarba nežinoma.

Patirtis su pacientais, sergančiais dekompenzuota kepenų liga ir su lamivudinui atspariu HBV

40 HBeAg teigiamų ir HBeAg neigiamų pacientų su lamivudinui atspariu HBV ir dekompenzuota kepenų liga buvo 52 savaites gydomi 100 mg lamivudino bei papildomai 10 mg adefoviro dipivoksilio. HBV DNR vidutiniškai sumažėjo 4,6 \log_{10} kopijų/ml. Praėjus vieneriems metams po gydymo pagerėjo ir kepenų funkcija.

Patirtis su pacientais su lamivudinui atspariu HBV ir infekuotais ŽIV

Atvirame tyrime su 35 lėtinis hepatitu B sergančiais lamivudinui atspariu HBV ir taip pat infekuotais ŽIV pacientais, toliau tęsiamas gydymas 10 mg adefoviro dipivoksiliu progresuojančiai mažino serumo HBV DNR ir ALT aktyvumą skiriant gydymo kursą iki 144 savaičių.

Antrajame atvirame vienos grupės tyrime 18 pacientų, infekuotų ŽIV ir kartu lamivudinui atspariu HBV, prie jau esamo gydymo lamivudinu buvo skirta 10 mg adefoviro dipivoksilio ir pegiliuoto

interferono alfa-2a. Visi pacientai buvo HBeAg teigiami, ir vidutinis CD4 ląstelių skaičius buvo 441 ląstelių/mm³ (nebuvo nė vieno paciento, kurio CD4 ląstelių skaičius būtų < 200 ląstelių/mm³). Iki 48 savaičių trukusio gydymo metu, serumo HBV DNR kiekis buvo žymiai mažesnis lyginant su gydymo pradžioje buvusiu serumo HBV DNR kiekiu, tuo tarpu ALT aktyvumas progresyviai mažėjo nuo 12 gydymo savaitės. Tačiau gydymo metu stebėtas HBV DNR atsakas nebuvo palaikomas po gydymo, kadangi visiems pacientams nustojus vartoti adefovirą dipivoksilį ir pegiliuotą interferoną-2a, HBV DNR simptomai atsinaujino. Tyrimo metu nė vienas pacientas netapo HBsAg ar HBeAg neigiamu. Dėl mažos imties ir tyrimo metodo, ypač dėl mažos gydytų pegiliuotu interferonu-2a monoterapija po monoterapijos adefoviru imties, nėra galimybės pateikti formalių išvadų dėl optimalaus šių infekuotų ŽIV ir kartu lamivudinui atsparių HBV pacientų gydymo.

Klinikinis atsparumas pacientų, gaunančių adefoviro dipivoksilį kaip monoterapiją bei kartu su lamivudinu

Keliuose klinikiniuose tyrimuose (su HBeAg teigiamais, HBeAg neigiamais, prieš ir po kepenų transplantacijos su lamivudinui atspariu HBV bei su lamivudinui atspariu HBV ir taip pat infekuotais ŽIV pacientais) buvo atliktos genotipinės HBV padermių analizės 379 (iš bendros 629 pacientų grupės) pacientams, gydytiems adefoviro dipivoksiliu 48 savaites. Lyginant viruso genotipą gydymo pradžioje ir 48 gydymo savaitę nebuvo nustatyta jokių HBV DNR polimerazės mutacijų, susijusių su atsparumu adefovirui. Po 96, 144, 192 ir 240 gydymo adefoviro dipivoksiliu savaičių atsparumo tyrimas buvo atliktas atitinkamai 293, 221, 116 ir 64 pacientams. HBV polimerazės geno konservuotoje dalyje nustatytos dvi naujos mutacijos (rtN236T ir rtA181V), kurios sukelia klinikinį atsparumą adefoviro dipivoksiliui. Visų adefoviro dipivoksiliu gydytų pacientų kumuliacinės šių su atsparumu adefovirui susijusių mutacijų tikimybės 48 savaitę buvo 0 % ir apytiksliai 2 %, 7 %, 14 % ir 25 % po 96, 144, 192 ir 240 savaičių atitinkamai.

Klinikinis atsparumas atliekant monoterapijos tyrimus su nukleozidais dar negydytais pacientais
Pacientams, gaunantiems adefoviro dipivoksilio monoterapiją (HBeAg neigiamo tyrimas) kumuliacinė tikimybė, kad išsivystys su adefoviru susijusio atsparumo mutacijos buvo 0 %, 3 %, 11 %, 18 % ir 29 % atitinkamai 48, 96, 144, 192 ir 240 savaitę. Be to, ilgalaikis (4-5 metai) atsparumo adefoviro dipivoksiliui išsivystymas buvo žymiai mažesnis tiems pacientams, kurių serume HBV DNR kiekis buvo mažesnis nei galima nustatyti (< 1 000 kopijų/ml) 48 savaitę, lyginant su pacientais, kurių serume HBV DNR kiekis 48 savaitę buvo aukštesnis nei 1 000 kopijų/ml. Pacientams, kurių HBeAg teigiamas, su adefoviru susijusio atsparumo mutacijų dažnumas po vidutinės trukmės gydymo buvo 3 % (2/65), 17 % (11/65) ir 20 % (13/65), atitinkamai po 135, 189 ir 235 savaičių.

Klinikinis atsparumas tyrimuose, kuriame adefoviro dipivoksilas buvo pridėtas prie gydymo lamivudinu, pacientams, kurie atsparūs lamivudinui

Atvirame tyrime prieš ir po kepenų transplantacijos, pacientai, kurių HBV atsparumas lamivudinui buvo įrodytas kliniškai, kuriems nebuvo su atsparumu adefovirui susijusių mutacijų, buvo stebimi 48 savaites. Pacientams, iki 3 metų gydytiems adefoviro dipivoksiliu ir lamivudinu, neišsivystė atsparumas adefoviro dipivoksiliui. Tačiau, 4 pacientams, kurie nutraukė gydymą lamivudinu, išsivystė rtN236T mutacija taikant tik adefoviro dipivoksilio monoterapiją ir visiems padaugėjo HBV serume.

Šio metu turimi *in vitro* ir pacientų tyrimų duomenys rodo, kad HBV, kuriuose pasireiškia su atsparumu adefovirui susijusi mutacija rtN236T, yra jautrūs lamivudinui. Preliminarūs klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad su atsparumu adefovirui susijusi mutacija rtA181V gali sumažinti jautrumą lamivudinui, o su lamivudinu susijusi mutacija rtA181T gali sumažinti jautrumą adefoviro dipivoksiliui.

Vaikų populiacija

Vaikams (nuo 2 iki < 18 metų) skiriamos nuo 0,25 mg/kg iki 10 mg adefoviro dipivoksilio paros dozės veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami dvigubai koduoto, atsitiktinės imties, placebo kontroliuojamo tyrimo metu, dalyvaujant 173 vaikams ir paaugliams (115 vartojo adefoviro dipivoksilį, 58 – placebo), kurie sirgo HBeAg teigiamu lėtiniu hepatitu B, ALT aktyvumas serume ≥ 1,5 karto didesnis už viršutinę normos ribą – VNR, ir kompensuota kepenų liga. 48 savaitę 2-11 metų vaikams placebo vartojusioje grupėje ir adefoviro dipivoksilio grupėje pacientų, pasiekusių

HBV DNR kiekio serume < 1 000 kopijų/ml pirminę vertinamą baigtį ir normalų ALT aktyvumą statistiškai patikimo skirtumo nenustatyta. Paauglių populiacijoje (n=83) (nuo 12 iki < 18 metų) adefoviro dipivoksilio vartojusių pacientų grupėje buvo reikšmingai daugiau pacientų, kurie pasiekė pirminę veiksmingumą baigtį ir kurių serume HBV DNR (23 %) kiekis buvo reikšmingai sumažėjęs, palyginti su placebo vartojusia pacientų grupe (0 %). Tačiau tiriamųjų paauglių pacientų, pasiekusių HBeAg serokonversiją 48 savaitę, dalis 10 mg adefoviro dipivoksilių ir placebo vartojusių pacientų grupėse buvo panaši (11 %).

Bendrai adefoviro dipivoksilio saugumo profilis vaikams atitiko suaugusiems pacientams nustatytą saugumo profilį. Vis dėlto, adefoviro grupėje buvo dažniau stebimi sumažėjusio apetito ir (arba) mažesnio maisto suvartojimo atvejai lyginant su placebo grupe. 48 ir 96 savaitę vidutinis svorio ir KMI Z rezultatų pakitimas, lyginant su pradiniu, buvo linkęs mažėti adefoviro dipivoksiliu gydytiems pacientams. Po 48 savaičių visai placebo vartojusiai tiriamųjų, kuriems nevyko HBeAg arba HBsAg serokonversija, grupei ir visai adefoviro dipivoksilio grupei buvo suteikta galimybė gauti atvirą gydymą adefoviro dipivoksiliu nuo 49 iki 240 tyrimo savaitės. 3 metų atviros tyrimo fazės metu pacientams po gydymo adefoviro dipivoksiliu nutraukimo nustatytas didelis (30 %) kepenų veiklos sutrikimo paūmėjimų dažnis. Taip pat nedaugeliui pacientų, kurie tęsė gydymą vaistinėmis preparatais, po 240 savaičių (n=12) KMI Z rezultatai buvo mažesni nei būdinga jų amžiui ir lyčiai. Labai nedaugeliui pacientų pasireiškė iki 5 metų trukusios su adefoviru susijusios mutacijos, tačiau toliau vaistinius preparatus vartojusių pacientų skaičius po 96 savaičių nebuvo didelis. Kadangi esamų klinikinių duomenų nepakanka, negalima daryti aiškių išvadų dėl gydymo adefoviru naudos ir rizikos santykio vaikams, sergantiems lėtiniu hepatitu B (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Adefoviro dipivoksilis yra veikliosios medžiagos adefoviro pirmtakas – dipivaloiloksimetilo esteris, aciklinis nukleotido analogas, aktyviai pernešamas į žinduolių ląsteles, kuriose, dalyvaujant organizmo fermentams, verčiamas adefoviro difosfatu.

Absorbcija

Geriamojo 10 mg adefoviro dipivoksilio biologinis pasisavinimas yra 59 %. Po geriamosios vienkartinės 10 mg adefoviro dipivoksilio dozės sergantiems lėtiniu hepatitu B pacientams didžiausia vidutinė vaisto koncentracija serume (C_{max}) susidarė po 1,75 h (0,58-4,0 h). Vidutinė C_{max} vertė buvo 16,70 (9,66-30,56) ng/ml, o vidutinė $AUC_{0-\infty}$ vertė – 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml. Vartojant 10 mg adefoviro dipivoksilio kartu su labai nebiu maistu adefoviro sisteminė ekspozicija nepakito; t_{max} pailgėjo 2 valandomis.

Pasiskirstymas

Ikiklinikiniai tyrimai rodo, kad išgėrus adefoviro dipivoksilio, adefoviras pasiskirsto daugelyje audinių, didžiausia koncentracija susidaro inkstuose, kepenyse ir žarnyne. Tyrimuose *in vitro* adefoviro susijungimas su žmogaus plazmos ar serumo baltymais esant adefoviro koncentracijai 0,1-25 µg/ml yra ≤ 4 %. Pastovus pasiskirstymo tūris po suleidimo į veną 1,0 ar 3,0 mg/kg per parą vaisto yra atitinkamai 392±75 ml/kg ir 352±9 ml/kg.

Biotransformacija

Išgertas adefoviro dipivoksilis yra greitai verčiamas adefoviru. Esant žymiai didesnei (> 4 000 kartų) nei susidaranti *in vivo* koncentracijai, adefoviras neslopina nei vieno toliau išvardytų žmogaus CYP450 izoformų: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Remiantis šių *in vitro* tyrimų rezultatais ir žinomu adefoviro šalinimo būdu adefoviro ir kitų vaistų sąveikos galimybė dalyvaujant CYP450 yra maža.

Eliminacija

Adefoviras yra šalinamas pro inkstus, vykstant filtracijai glomeruluose ir aktyviai sekrecijai kanalėliuose. Vidutinis (ir mažiausias bei didžiausias) adefoviro inkstų klirensas asmenims, kurių inkstų funkcija yra normali (Cl_{Cr} > 80 ml/min), yra 211 ml/min (172-316 ml/min), jis yra maždaug du kartus didesnis nei apskaičiuotasis (Cockroft-Gault metodu) kreatinino klirensas. Po kartotinių 10 mg adefoviro dipivoksilio dozių per 24 valandas 45 % vaisto kiekio aptinkama šlapime adefoviro

pavidalu. Adefoviro koncentracija kraujo plazmoje mažėja biekspONENTIŠKAI, vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas yra 7,22 h (4,72-10,70 h).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Adefoviro dipivoksilio farmakokinetika proporcinga dozei skiriant vaisto 10-60 mg dozėmis. Po kartotinių adefoviro dipivoksilio 10 mg per parą dozių adefoviro farmakokinetika nekinta.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Lytis, amžius ir etninė grupė

Adefoviro farmakokinetika vyriškos ir moteriškos lyties pacientų organizme yra panaši. Farmakokinetikos tyrimų su vyresnio amžiaus asmenimis atlikta nebuvo. Farmakokinetikos tyrimai daugiausiai buvo atlikti su baltaodžiais pacientais. Pagal esamus duomenis nėra jokių farmakokinetikos skirtumų, priklausančių nuo rasės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Vidutiniai (\pm SD) adefoviro farmakokinetikos parametrai po vienkartinės 10 mg adefoviro dipivoksilio dozės pacientams, sergantiems įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu, nurodyti žemiau esančioje lentelėje:

Inkstų funkcijos grupė	Normali	Lengvai sutrikusi	Vidutiniškai sutrikusi	Sunkiai sutrikusi
Pradinis kreatinino klirensas (ml/min)	> 80 (n=7)	50-80 (n=8)	30-49 (n=7)	10-29 (n=10)
C _{max} (ng/ml)	17,8 \pm 3,2	22,4 \pm 4,0	28,5 \pm 8,6	51,6 \pm 10,3
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	201 \pm 40,8	266 \pm 55,7	455 \pm 176	1 240 \pm 629
CL/F (ml/min)	469 \pm 99,0	356 \pm 85,6	237 \pm 118	91,7 \pm 51,3
CL _{inkstų} (ml/min)	231 \pm 48,9	148 \pm 39,3	83,9 \pm 27,5	37,0 \pm 18,4

Per keturias hemodializės valandas yra pašalinama apie 35 % adefoviro dozės. Peritoninės dializės poveikis adefoviro šalinimui tirtas nebuvo.

10 mg adefoviro dipivoksilio dozės skyrimo laiko intervalą rekomenduojama koreguoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra nuo 30 ml/min iki 49 ml/min. Adefoviro dipivoksilis nerekomenduojamas pacientams, kurių kreatinino klirensas < 30 ml/min ar dializuojamiems pacientams (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos nepakankamumas

Lyginant su sveikų savanorių, farmakokinetiniai parametrai pacientams, sergantiems vidutinio ir sunkaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu, nesiskyrė (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Adefoviro dipivoksilio farmakokinetika buvo tirta veiksmingumo ir saugumo tyrimuose, skiriant nuo 0,25 mg/kg iki 10 mg adefoviro dipivoksilio paros dozes vaikams (nuo 2 iki < 18 metų).

Farmakokinetikos analizė parodė, kad adefoviro koncentracija buvo lygintina tarp 3 amžiaus grupių: nuo 2 iki 6 metų (0,3 mg/kg), nuo 7 iki 11 metų (0,25 mg/kg) ir nuo 12 iki 17 metų (10 mg); visose amžiaus grupėse adefoviro koncentracija pasiekė tikslinio poveikio lygį (veiksmingumo rezultatus žr. 5.1 skyriuje), pagrįstą suaugusių pacientų, sergančių lėtiniu hepatitu B su žinomais saugumo ir veiksmingumo profiliais, adefoviro koncentracija plazmoje.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pagrindinis, ribojantis dozę, toksinis adefoviro dipivoksilio poveikis gyvūnams (pelėms, žiurkėms ir beždžionėms) buvo inkstų kanalėlių nefropatija, pasireiškus histologiniais pokyčiais ir/arba kraujo šlapalo azoto ir serumo kreatinino kiekio padidėjimu. Toksinis poveikis gyvūnų inkstams pasireiškė esant bent 3-10 kartų didesnei sisteminei ekspozicijai nei susidaranti žmogui, vartojant rekomenduojamą terapinę 10 mg per parą vaisto dozę.

Vyriškos ar moteriškos lyties žiurkių vaisingumui ar reprodukcijai jokio poveikio nepastebėta, taip pat nebuvo jokio embriotoksinio ar teratogeninio poveikio žiurkėms ar triušiams, skiriant jiems geriamą adefoviro dipivoksilį.

Leidžiant adefovirą į veną vaikingoms žiurkėms dozėmis, sukeliančiomis toksiškus poveikius motinai (sisteminė ekspozicija 38 kartus didesnė nei žmogui vartojant vaistą terapinėmis dozėmis), buvo pastebėtas embriotoksinis poveikis bei padidėjęs vaisiaus vystymosi sutrikimų (anasarka, akies obuolio įdubimas, bambos išvarža ir uodegos susisukimas) dažnis. Esant sisteminėi ekspozicijai, kuri yra 12 kartų didesnė, nei žmogui vartojant vaistą terapinėmis dozėmis, jokio šalutinio poveikio vystymuisi nepastebėta.

Adefoviro dipivoksilis turėjo mutageninį poveikį atliekant pelių limfomos ląstelių tyrimą *in vitro* (su metaboliniu aktyvinimu arba be jo), tačiau neturėjo klastogeninio poveikio atliekant pelių mikrobranduolinių tyrimą *in vivo*.

Adefoviras neturėjo mutageninio poveikio atliekant mikrobu mutageniškumo tyrimus su *Salmonella typhimurium* (AMES) ir *Escherichia coli* su metaboliniu aktyvinimu arba be jo. Atliekant *in vitro* žmogaus periferinio kraujo limfocitų tyrimą be metabolinio aktyvinimo, adefoviras sukėlė chromosomų aberacijas.

Ilgalaikiuose adefoviro dipivoksilio kancerogeniškumo tyrimuose su žiurkėmis ir pelėmis nepastebėta jokio su gydymu susijusio navikų išsivystymo padažnėjimo (sisteminė ekspozicija atitinkamai apie 10 ir 4 kartus didesnė nei susidaranti žmogui vartojant terapinę 10 mg per parą vaisto dozę).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Pregelifikuotas krakmolas
Kroskarmelozės natrio druska
Laktozė monohidratas
Talkas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarą.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Hepsera yra tiekiamas didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukuose su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 30 tablečių, silikagelio sausiklis ir skaidulinis pakavimo audinys.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 tablečių ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2003 m. kovo 6 d.
Paskutinio perregistravimo data 2008 m. kovo 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Registruotojas įsipareigoja užtikrinti nuolatinį adefoviro kryžminio atsparumo nukleoz(t)idų analogams vertinimą ir pateikti šių vertinimų apžvalgas, kai gaunami nauji duomenys. Adefoviro vaidmuo ir pridėtinę kartu vartojamų lamivudino ir adefoviro HBV gydymui strategiją reikia reguliariai apsvarstyti atsižvelgiant į naujai gautus duomenis.	Kai bus gauti duomenys

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaisinis preparatas

Neberegiŝtruoŝtas vaistiŝnis preparatas

A. ŹENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖS IR BUTELIUKO ŽENKLINIMAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Hepsera 10 mg tabletės
adefoviro dipivoksilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg adefoviro dipivoksilio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje yra laktozės monohidrato, žr. pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių
90 (3 buteliukai po 30) tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/251/001 30 tablečių
EU/1/03/251/002 90 (3 buteliukai po 30) tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hepsera
[tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrēotas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Hepsera 10 mg tabletės adefoviro dipivoksilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hepsera ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hepsera
3. Kaip vartoti Hepsera
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hepsera
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Hepsera ir kam jis vartojamas

Kas yra Hepsera

Hepsera sudėtyje yra veikliosios medžiagos adefoviro dipivoksilio, ir jis priklauso antivirusinių vaistų grupei.

Kam jis vartojamas

Hepsera yra vartojama suaugusiųjų lėtiniam hepatitui B (HBV infekcijai) gydyti.

Hepatito B infekcija pažeidžia kepenis. Hepsera mažina viruso kiekį organizme ir, kaip buvo įrodyta, sumažina kepenų pažeidimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Hepsera

Hepsera vartoti negalima

- **jeigu yra alergija** adefovirui, adefoviro dipivoksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- **Nedelsdami pasakykite savo gydytojui**, jei galite būti alergiškas adefovirui, adefoviro dipivoksiliui arba bet kuriai pagalbinei Hepsera medžiagai.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Hepsera.

- **Pasakykite gydytojui, jeigu sirgote inkstų liga** ar Jūsų tyrimai rodė inkstų ligą. Hepsera gali įtakoti inkstų funkciją. Tokios įtakos rizika didėja, kuo ilgiau vartojamas Hepsera. Prieš gydymą ir jo metu gydytojas turi skirti tyrimus, įvertinančius, ar inkstų ir kepenų veikla yra normali. Atsižvelgdamas į šių tyrimų rezultatus, gydytojas gali Jums pakeisti Hepsera vartojimo dažnį.
- Jeigu Jums yra daugiau kaip 65 metai, Jūsų gydytojas gali stebėti Jūsų sveikatą atidžiau.
- **Nenutraukite Hepsera vartojimo** be gydytojo leidimo.

- **Nutraukus gydymą Hepsera, nedelsiant pasakykite gydytojui apie** pasireiškusius bet kokius naujus, neįprastus simptomus ar jų pablogėjimą. Kai kuriems pacientams, nustojus vartoti Hepsera, atsiranda simptomų ir kraujo tyrimų pakitimų, rodančių, hepatito eigos pablogėjimą. Nutraukus gydymą Hepsera, būtų geriausia, kad gydytojas stebėtų Jūsų sveikatos būklę. Po gydymo, Jums gali reikti dar keletą mėnesių tirti kraują.
- **Pradėjus vartoti Hepsera:**
 - **stebėkite, ar nepasireiškė galimi laktacidozės požymiai** – žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.
 - **Jūsų gydytojas turės Jums skirti atlikti kraujo tyrimus kas tris mėnesius** ir įvertinti, ar vaistas slopina lėtinį hepatitą B.
- **Imkitės atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų asmenų.** Hepsera nemažina HBV perdavimo kitiems asmenims lytiniu būdu ar per kraują rizikos. Todėl privalote ir toliau naudotis tinkamomis apsaugos priemonėmis, kad to išvengtumėte. Esant rizikai užsikrėsti HBV, apsaugai gali būti vartojama vakcina.
- ŽIV teigiamiems pacientams šis vaistas ŽIV infekcijos neslopina.

Vaikams ir paaugliams

- **Hepsera negalima vartoti** vaikams ar paaugliams, jaunesniems nei 18 metų.

Kiti vaistai ir Hepsera

- Hepsera vartoti negalima, jeigu vartojate bet kokių vaistų, kurių sudėtyje yra tenofoviro.
- Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų ar augalinių preparatų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**
- **Ypač svarbu pasakyti savo gydytojui,** jei vartojate ar neseniai vartojote bet kurį iš šių vaistų, galinčių pažeisti inkstus ar sąveikauti su Hepsera:
 - vankomiciną ir aminoglikozidus, vartojamus bakterinei infekcijai gydyti
 - amfotericiną B – grybelinei infekcijai gydyti
 - foskarnetą, cidofovirą ar tenofoviro dizoproksilio fumaratą – virusinei infekcijai gydyti
 - pentamidiną – kitoms infekcijoms gydyti.

Hepsera vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Hepsera galima vartoti su maistu ar be jo (žr. 3 skyrių).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- **Jei esate nėščia arba planuojate pastoti, nedelsiant pasakykite** apie tai savo gydytojui. Nėra žinoma, ar žmonėms saugu vartoti Hepsera nėštumo metu.
- **Jei esate vaisingo amžiaus moteris ir vartojate Hepsera,** naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą apsaugai nuo nėštumo.
- **Vartojant Hepsera nežindykite.** Nėra žinoma, ar veiklioji šio vaisto medžiaga patenka į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Hepsera paveiktų Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus.

Hepsera sudėtyje yra laktozės

Jeigu netoleruojate laktozės arba jei Jums yra sakę, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į gydytoją prieš pradėdami vartoti Hepsera.

Hepsera sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Hepsera

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Taip bus užtikrinamas visiškas vaisto efektyvumas ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Rekomenduojama dozė yra viena 10 mg tabletė per parą, vartojama per burną su maistu ar be jo.
- **Pacientams, sergantiems inkstų ligomis**, gali būti skiriama **kitokia dozė**.

Ką daryti pavartojus per didelę Hepsera dozę?

Jeigu netyčia išgėrėte per daug Hepsera tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar arčiausią ligoninę.

Pamiršus pavartoti Hepsera

Svarbu nepraleisti nė vienos vaisto dozės.

- **Jeigu pamiršote išgerti Hepsera dozę**, išgerkite ją kiek galima greičiau, o kitą vaisto dozę vartokite įprastu metu.
- **Jeigu yra beveik atėjęs kitos dozės gėrimo laikas**, pamirštąją dozę praleiskite. Palaukite ir išgerkite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę (dviejų dozių iš karto).
- **Jei vėmėte praėjus mažiau nei 1 valandai po Hepsera išgėrimo**, išgerkite dar vieną tabletę. Jei išvėmėte praėjus daugiau nei 1 valandai po Hepsera vartojimo, kitos tabletės gerti nereikia.

Nustojus vartoti Hepsera

- **Nedelsiant pasakykite gydytojui apie** bet kokius naujus, neįprastus simptomus ar jų pablogėjimą. Išsamesnė informacija pateikiama 2 skyriuje.
- **Nenutraukite Hepsera vartojimo** be gydytojo leidimo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

- **Laktacidozė yra labai sunkus, bet labai retas šalutinis Hepsera poveikis.** Tai gali sukelti pieno rūgšties kiekio kraujyje padidėjimą ir kepenų padidėjimą. Laktacidozė dažniau pasireiškia moterims, ypač, turinčioms viršsvorio. Žmonėms, sergantiems kepenų ligomis, taip pat gali būti padidėjusi laktacidozės rizika.

Kai kurie laktacidozės simptomai:

- Pykinimas ir vėmimas
- Pilvo skausmas

→ Jei pasireiškia kurie nors iš minėtų simptomų, kreipkitės į gydytoją. Jie yra tokie pat, kaip ir kai kurie dažni šalutiniai Hepsera poveikiai. Jei Jums pasireiškia kurie nors iš minėtų simptomų, greičiausiai jie nebus rimti, tačiau reikia pasitikrinti. Jūsų gydytojas Jus reguliariai stebės vartojant Hepsera.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimai

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Galvos skausmas
- Pykinimas
- Viduriavimas
- Virškinimo problemos, įskaitant pilvo pūtimą ir diskomfortą pavalgius
- Pilvo skausmas
- Inkstų ligos, nustatytos atlikus kraujo tyrimus

→ Pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jei kurie nors iš šių simptomų Jums kelia nerimą.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Silpnumas

→ Pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jei šis simptomas Jums kelia nerimą.

Šalutinis poveikis prieš ar po kepenų transplantacijos

Kai kuriems pacientams pasireiškė:

- Bėrimas ir niežėjimas – dažnai
- Pykinimas ar vėmimas – dažnai
- Inkstų funkcijos nepakankamumas – dažnai
- Inkstų ligos – labai dažnai

→ Pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jei šie simptomai Jums kelia nerimą.

- Taip pat tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs fosfatų (dažnai) arba padidėjęs kreatinino (labai dažnai) kiekis kraujyje.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Inkstų funkcijos nepakankamumas
- Dėl inkstų veiklos sutrikimo gali atsirasti kaulų suminkštėjimas (tai sukelia kaulų skausmą ir kartais kaulų lūžius) ir raumenų skausmas arba silpnumas.
- Kasos uždegimas (pankreatitas)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **Voriede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Hepsera

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po {Tinka iki} nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Hepsera sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adefoviro dipivoksilis. Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg adefoviro dipivoksilio.
- Pagalbinės medžiagos yra: pregelifikuotas krakmolos, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, talkas ir magnio stearatas.

Hepsera išvaizda ir kiekis pakuotėje

Hepsera 10 mg tabletės yra apvalios, baltos arba beveik baltos. Ant kiekvienos tabletės vienoje pusėje yra išpausta „GILEAD“ ir „10“, o kitoje pusėje – stilizuotas kepenų vaizdas. Hepsera 10 mg tabletės yra tiekiamos buteliukuose po 30 tablečių su silikagelio sausikliu. Silikagelio sausiklis yra atskirame paketyje arba mažoje talpyklėje ir jo nuryti negalima.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 tablečių ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informaciją apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Neberegistruotas vaistinis preparatas