

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Hepsera 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg dipivoksiladefovirata.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 107,4 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete.

Bele do skoraj bele, okrogle, ploščate tablete z zabrušenim robom, 7 mm premera, z vtisnjenima znakoma "GILEAD" in "10" na eni strani ter stilizirano obliko jeter na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Hepsera je indicirano pri odraslih za zdravljenje kroničnega hepatitisa B s:

- kompenzirano boleznijo jeter z dokazom aktivne virusne replikacije, z vztrajno povišano vrednostjo serumske alanin-aminotransferaze (ALT) in histološkim dokazom aktivnega vnetja jeter in fibroze. O zdravljenju z zdravilom Hepsera razmislite šele, ko uporaba alternativnih protivirusnih učinkovin z višjo gensko pregrado za rezistenco ni na voljo ali ni ustrezna (glejte poglavje 5.1).
- dekompenzirano boleznijo jeter v kombinaciji z drugo učinkovino, ki ni navzkrižno rezistentna na zdravilo Hepsera.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo mora izvajati zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem kroničnega hepatitisa B.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek Hepsere je 10 mg (ena tableta) enkrat na dan, peroralno z ali brez hrane.

Ne sme se jemati višjih odmerkov od predpisanih.

Optimalna dolžina zdravljenja ni znana. Povezava odgovora na zdravljenje z dolgoročnimi posledicami, kot sta hepatocelularni karcinom ali dekompenzirana ciroza, ni poznana.

Pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter je treba adefovir vedno uporabiti v kombinaciji z drugo učinkovino, ki ni navzkrižno rezistentna za adefovir, za zmanjšanje tveganja rezistence in doseganje hitrega zavrtja virusa.

Vsaki šest mesecev je treba pri bolnikih nadzorovati biokemične, virološke in serološke označevalce hepatitisa B.

Prekinitev zdravljenja je potrebno presoditi v naslednjih primerih:

- Pri HBeAg pozitivnih bolnikih brez ciroze naj zdravljenje traja najmanj 6-12 mesecev po potrditvi HBe serokonverzije (izguba HBeAg in izguba HBV DNA z detekcijo anti-HBe) ali do HBs serokonverzije ali dokler ne pride do izgube učinkovitosti (glejte poglavje 4.4). Da bi odkrili kakršnokoli pozno virološko ponovitev bolezni je treba po prekinitvi zdravljenja redno nadzorovati ravni serumske ALT in HBV DNA.
- Pri HBeAg negativnih bolnikih brez ciroze naj zdravljenje traja najmanj do HBs serokonverzije ali do dokazane izgube učinkovitosti. Če je zdravljenje podaljšano na več kakor 2 leti, je priporočljivo redno ponovno ocenjevanje zdravljenja za potrditev, da nadaljevanje z izbranim načinom zdravljenja za bolnika ostaja primerno.

Pri bolnikih z dekompenziranim obolenjem jeter ali cirozo prenehanje zdravljenja ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Starejša populacija

Podatkov, na osnovi katerih bi lahko priporočili odmerke za bolnike, starejše od 65 let, ni na voljo (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z motnjami v delovanju ledvic

Adefovir se izloča preko ledvic. Potrebno je prilagajanje intervalov med odmerki pri bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/min ali bolnikih na dializi. Priporočena pogostnost odmerjanja glede na ledvično funkcijo se ne sme prekoračiti (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Predlagane spremembe intervalov med odmerki temeljijo na ekstrapolaciji manjšega števila podatkov pri bolnikih z ledvičnim obolenjem v končni fazi (*ESRD, end stage renal disease*) in morda niso optimalne.

Bolniki z očistkom kreatinina od 30 do 49 ml/min

Tem bolnikom je priporočeno dajati dipivoksiladefovirat (eno 10-miligramsko tableto) vsakih 48 ur. Podatki o varnosti in učinkovitosti teh smernic za prilagajanje intervalov med odmerki so omejeni. Zato je potrebno pri teh bolnikih skrbno nadzorovati klinični odziv na zdravljenje in ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z očistkom kreatinina < 30 ml/min in bolniki na dializi

Podatkov o varnosti in učinkovitosti, ki podpirajo uporabo dipivoksiladefovirata pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min ali bolnikih na dializi, ni. Uporaba dipivoksiladefovirata pri teh bolnikih zato ni priporočena, možnost uporabe se lahko pretehta samo, če morebitne koristi odtehtajo morebitna tveganja. V tem primeru omejeni podatki, ki so na voljo, kažejo, da se lahko pri bolnikih z očistkom kreatinina od 10 do 29 ml/min, dipivoksiladefovirat (ena 10-miligramska tableta) uporabi vsakih 72 ur; pri bolnikih na hemodializi se lahko dipivoksiladefovirat (ena 10-miligramska tableta) uporabi vsakih 7 dni po 12-urni neprekinjeni dializi (ali po treh dializah po 4 ure). Te bolnike je treba skrbno nadzorovati zaradi možnega pojava neželenih učinkov in zato da se zagotovi ohranitev učinkovitosti (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Priporočil za intervale med odmerki za druge bolnike na dializi (npr. bolnike na ambulantni peritonealni dializi) ali bolnike, ki niso na hemodializi, imajo pa očistek kreatinina manjši od 10 ml/min, ni.

Bolniki z motnjami v delovanju jeter

Za bolnike z motnjami v delovanju jeter prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Bolniki s klinično odpornostjo

Bolnikov, ki se ne odzivajo na zdravljenje z lamivudinom in bolnikov, ki so nosilci HBV z dokazano odpornostjo na lamivudin (mutacija na rtL180M, rtA181T in/ali rtM204I/V), se ne sme zdraviti z monoterapijo dipivoksiladefovirata, zato da bi zmanjšali tveganje za odpornost na adefovir. Adefovir se lahko uporablja v kombinaciji z lamivudinom pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje z

lamivudinom in pri bolnikih, ki so nosilci HBV z mutacijami na rtL180M in/ali rtM204I/V. Vendar je treba pomisliti na alternativni režim zdravljenja bolnikov, ki so nosilci HBV z mutacijo rtA181T zaradi tveganja za zmanjšano občutljivost za adefovir (glejte poglavje 5.1).

Da bi zmanjšali tveganje odpornosti pri bolnikih na monoterapiji z dipivoksiladefoviratom, je treba razmisliti o spremembi zdravljenja, če vrednost serumske HBV DNA po enem letu ostane večja od 1.000 kopij/ml.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Hepsera pri otrocih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1. Uporaba zdravila Hepsera pri otrocih, starih do 18 let, ni priporočljiva.

Način uporabe

Tablete Hepsera je treba jemati enkrat na dan, peroralno, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Bolniki morajo biti obveščeni, da ni dokazov, da bi zdravljenje z dipivoksiladefoviratom zmanjšalo tveganje za prenos virusa hepatitisa B na druge. Zato je potrebno nadaljevati s primernimi previdnostnimi ukrepi.

Ledvična funkcija

Adefovir se izloča preko ledvic s kombinacijo glomerularne filtracije in aktivne tubularne sekrecije. Zdravljenje z dipivoksiladefoviratom lahko privede do motenj v delovanju ledvic. Dolgotrajno zdravljenje z dipivoksiladefoviratom lahko poveča tveganje za motnje v delovanju ledvic. Na splošno je tveganje za nastanek motenj v delovanju ledvic pri bolnikih z ustrezno ledvično funkcijo majhno. Tako pri bolnikih s tveganjem za ledvično disfunkcijo kot pri bolnikih, ki jo že imajo in pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki lahko vplivajo na ledvično funkcijo, je potrebno biti posebej pozoren na možnost tega tveganja.

Pred začetkom zdravljenja z dipivoksiladefoviratom se priporoča določiti očistek kreatinina pri vseh bolnikih in spremljanje ledvične funkcije (očistek kreatinina in koncentracija fosfata v serumu) vsake 4 tedne v prvem letu in nato vsake tri mesece. Pri bolnikih s tveganjem za motnje v delovanju ledvic je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju ledvične funkcije.

Pri bolnikih, ki razvijejo ledvično insuficienco in imajo napredovalo bolezen jeter ali cirozo, je treba razmisliti o prilagajanju intervalov med odmerki adefovirja ali menjavi k alternativni terapiji za hepatitis B. Prenehanje zdravljenja kroničnega hepatitisa B pri teh bolnikih ni priporočljivo.

Bolniki z očistkom kreatinina od 30 do 49 ml/min

Interval med odmerki je treba pri teh bolnikih prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Poleg tega je treba ledvično funkcijo skrbno nadzorovati in prilagoditi pogostnost nadzora zdravstvenemu stanju posameznega bolnika.

Bolniki z očistkom kreatinina < 30 ml/min in bolniki na dializi

Pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min ali bolnikih na dializi uporaba dipivoksiladefovirata ni priporočena. Možnost uporabe dipivoksiladefovirata pri teh bolnikih se lahko pretehta samo, če morebitne koristi odtehtajo morebitna tveganja. Če zdravnik oceni, da je zdravljenje z dipivoksiladefoviratom nujno, je treba interval med odmerki prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Te bolnike je potrebno skrbno nadzorovati zaradi možnega pojava neželenih učinkov in da se zagotovi ohranitev učinkovitosti.

Bolniki, ki prejemajo zdravila, ki lahko vplivajo na ledvično funkcijo

Dipivoksiladefovirata se ne sme jemati sočasno z dizoproksiltenofoviratom fumaratom (Viread).

Pri bolnikih, ki prejemajo druga zdravila, ki lahko vplivajo na ledvično funkcijo ali se izločajo preko ledvic (npr. ciklosporin in takrolimus, intravenski aminoglikozidi, amfotericin B, foskarnet, pentamidin, vankomicin in zdravila, ki se izločajo preko istega ledvičnega prenašalca (*hOAT1*, *human Organic Anion Transporter 1*) kot je cidofovir), je potrebna previdnost. Sočasno jemanje 10 mg dipivoksiladefovirata s temi zdravili lahko pri bolnikih privede do povišanja serumskih koncentracij bodisi adefovirja, bodisi sočasno vzetega zdravila. Ledvično funkcijo se mora pri teh bolnikih skrbno nadzorovati in prilagoditi pogostnost nadzora zdravstvenemu stanju posameznega bolnika.

Za varnost za ledvice pri bolnikih pred in po transplantaciji, z na lamivudin odpornim HBV, glejte poglavje 4.8.

Jetrna funkcija

Spontana poslabšanja kroničnega hepatitisa B so dokaj običajna in jih označujejo prehodna povišanja vrednosti serumske ALT. Po uvedbi protivirusne terapije lahko pri nekaterih bolnikih serumski nivo ALT naraste, medtem ko vrednost serumske HBV DNA upade. Pri bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter povišanje vrednosti serumske ALT na splošno ne spremlja zvišanje koncentracij serumskega bilirubina ali jetrna dekompenzacija (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z napredujočo boleznijo jeter ali cirozo so lahko bolj izpostavljeni tveganju za jetrno dekompenzacijo, ki sledi poslabšanju hepatitisa in je lahko smrtna. Pri teh bolnikih, vključno z bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter, prenehanje zdravljenja ni priporočljivo. Ti bolniki morajo biti med zdravljenjem skrbno nadzorovani.

V primeru, da ti bolniki razvijejo ledvično insuficienco, glejte zgoraj pod *Ledvična funkcija*.

Če je potrebno prenehanje zdravljenja, morajo biti bolniki še nekaj mesecev po ukinitvi zdravljenja skrbno nadzorovani, saj so se po prekinitvi uporabe 10 mg dipivoksiladefovirata pojavila poslabšanja hepatitisa. Ta poslabšanja so se pojavila v odsotnosti HBeAg serokonverzije in so se pokazala kot dvig serumske ALT in povišanje serumske HBV DNA. Dvigov vrednosti serumske ALT, ki so se pojavili pri bolnikih s kompenzirano jetrno funkcijo, zdravljenih z 10 mg dipivoksiladefovirata, niso spremljale klinične in laboratorijske spremembe povezane z jetrno dekompenzacijo. Po prenehanju zdravljenja je potrebno bolnike skrbno nadzorovati. Večina poslabšanj hepatitisa, ki so nastopila po zdravljenju, so se pojavila v prvih 12 tednih po prekinitvi zdravljenja z 10 mg dipivoksiladefovirata.

Laktacidoza in resna oblika hepatomegalije s steatozo

Ob uporabi analogov nukleozidov so poročali o pojavu laktacidoze (brez hipoksemije), ki je bila včasih smrtna in običajno združena z resno hepatomegalijo in jetrno steatozo. Ker je adefovir strukturno soroden analogom nukleozidov, tega tveganja ne moremo izključiti. Zdravljenje z analogi nukleozidov se mora prekiniti, če se pojavi hitro naraščajoč nivo vrednosti aminotransferaze, napredujoča hepatomegalija ali metabolična acidoza/laktacidoza neznane etiologije. Benigni prebavni simptomi kot so navzea, bruhanje in abdominalna bolečina lahko nakazujejo razvoj laktacidoze. Resni primeri, včasih s smrtnim izidom, so bili povezani s pankreatitisom, jetrno odpovedjo/jetrno steatozo, ledvično odpovedjo in višjimi vrednostmi serumskega laktata. Pri predpisovanju analogov nukleozidov kateremukoli bolniku (še posebej ženskam s prekomerno težo) s hepatomegalijo, hepatitisom ali drugimi znanimi faktorji tveganja za jetrne bolezni je potrebna previdnost. Te bolnike je potrebno skrbno nadzorovati.

Da bi razlikovali med zvišanjem vrednosti transaminaz zaradi odziva na zdravljenje in zvišanjem zaradi potencialne povezanosti z laktacidozo, bi morali zdravniki preveriti, če so spremembe vrednosti ALT združene z izboljšanjem drugih laboratorijskih označevalcev kroničnega hepatitisa B.

Sočasna okužba s hepatitisom C ali D

Ni podatkov o učinkovitosti dipivoksiladefovirata pri bolnikih, sočasno okuženih s hepatitisom C ali hepatitisom D.

Sočasna okužba s HIV

Na voljo je omejeno število podatkov o varnosti in učinkovitosti 10 mg dipivoksiladefovirata pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B, ki so sočasno okuženi s HIV. Za sedaj ni dokazov da bi dnevni odmerek 10 mg dipivoksiladefovirata povzročil nastanek mutacije za rezistenco, povezane z adefovirjem v HIV reverzni transkriptazi. Kljub temu pa obstaja potencialno tveganje, da se izbere HIV seve, ki so odporni proti adefovirju z možno navzkrižno odpornostjo na druga protivirusna zdravila.

Kolikor je mogoče, naj bi bilo zdravljenje hepatitisa B z dipivoksiladefoviratom pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV omejeno na bolnike s kontrolirano vrednostjo HIV RNA. Zdravljenje s 10 mg dipivoksiladefovirata se ni pokazalo kot učinkovito proti replikaciji HIV in se zato naj ne bi uporabljalo za nadzorovanje okužbe s HIV.

Starejši

Klinične izkušnje zdravljenja bolnikov, starejših od 65 let, so zelo omejene. Pri predpisovanju dipivoksiladefovirata starejšim je potrebna previdnost, saj je treba upoštevati, da je pri teh bolnikih bolj pogosto slabše delovanje ledvic in srca, da imajo več obolenj sočasno oziroma sočasno jemljejo več zdravil.

Odpornost

Odpornost na dipivoksiladefovirat (glejte poglavje 5.1) lahko povzroči povratni odziv virusne obremenitve, kar lahko nadalje povzroči poslabšanje hepatitisa B, ob poslabšanem jetrnem delovanju pa tudi dekompenzijo jeter in morebitni smrtni izid. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dipivoksiladefoviratom, je treba skrbno spremljati virološki odziv, pri čemer je treba vrednost HBV DNA meriti vsake tri mesece. Če se pojavi virusni povratni odziv, je treba opraviti testiranje za odpornost. Če se pojavi odpornost, je treba zdravljenje prilagoditi.

Zdravilo Hepsera vsebuje laktozo monohidrat. Zato bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na podlagi rezultatov *in vitro* poskusov, pri katerih adefovir ni vplival na nobeno od običajnih CYP izoform, za katere je znano, da sodelujejo pri presnovi zdravil pri človeku in na podlagi znane poti izločanja adefovirja, je možnost za CYP450 posredovane interakcije adefovirja z drugimi zdravili majhna. Klinična študija pri bolnikih s transplantacijo jeter je pokazala, da ne pride do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja pri sočasnem jemanju dipivoksiladefovirata 10 mg enkrat na dan s takrolimusom, imunosupresivom, ki se pretežno presnavlja prek sistema CYP450. Farmakokinetično medsebojno delovanje med adefovirjem in imunosupresivom, ciklosporinom, prav tako ni verjetno, ker ima ciklosporin isto presnovno pot kot takrolimus. Ker lahko takrolimus in ciklosporin vplivata na ledvično funkcijo, je kljub temu priporočljiv skrben nadzor, če se katero od teh zdravil jemlje sočasno z dipivoksiladefoviratom (glejte poglavje 4.4).

Sočasno jemanje 10 mg dipivoksiladefovirata in 100 mg lamivudina ni spremenilo njunih farmakokinetičnih lastnosti.

Adefovir se izloča preko ledvic s kombinacijo glomerularne filtracije in aktivne tubularne sekrecije. Sočasno jemanje 10 mg dipivoksiladefovirata z drugimi zdravili, ki se izločajo preko tubularne

sekrecije ali spremenijo tubularno funkcijo, lahko povzroči zvišanje serumske koncentracije adefovirja oziroma sočasno vzetega zdravila (glejte poglavje 4.4).

Zaradi visoke farmakokinetične variabilnosti pegiliranega interferona ni mogoče dokončno sklepati glede učinka sočasne uporabe adefovirja in pegiliranega interferona na njune farmakokinetične lastnosti. Čeprav je farmakokinetično medsebojno delovanje manj verjetno, ob upoštevanju tega, da se zdravili izločata prek različnih poti, se pri sočasnem jemanju priporoča previdnost.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporabo dipivoksiladefovirata mora spremljati uporaba učinkovite kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi dipivoksiladefovirata pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih, ki so jim adefovir dajali intravenozno v toksičnih odmerkih, so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Študije na živalih, ki so prejemale odmerke peroralno, ne kažejo na teratogenost ali toksične učinke na zarodkih.

Dipivoksiladefovirata ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Dipivoksiladefovirat se sme uporabljati v nosečnosti samo v primeru, kadar pričakovana korist upravičuje potencialno tveganje za plod.

Ni podatkov o tem kako dipivoksiladefovirat vpliva na prenos HBV z matere na otroka. Zato se morajo upoštevati običajna priporočila za imunizacijo dojenčka, da se s tem prepreči okužba novorojenčka s HBV.

Dojenje

Ni znano, ali se dipivoksiladefovirat izloča v materino mleko. Tveganja za dojene novorojence/otroke ne moremo izključiti. Priporoča se, da matere, zdravljene z dipivoksiladefoviratom, otrok ne dojijo.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih dipivoksiladefovirata na plodnost za ljudi. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov dipivoksiladefovirata na plodnost samcev in samic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pričakuje se, da zdravilo Hepsera nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter med 48-tedenskim jemanjem dipivoksiladefovirata, so bili astenija (13%), glavobol (9%), abdominalna bolečina (9%) in navzea (5%).

Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter v do 203 tednih zdravljenja z dipivoksiladefoviratom, sta bila povečana koncentracija kreatinina (7%) in astenija (5%).

Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Ocenjevanje neželenih učinkov temelji na izkušnjah po pridobitvi dovoljenja za promet in trženju zdravila in na treh osrednjih kliničnih študijah pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B:

- dveh s placebom kontroliranih študijah, v katerih je 522 bolnikov s kroničnim hepatitisom B in kompenzirano boleznijo jeter 48 tednov prejelo dvojno slepo zdravljenje z 10 mg dipivoksiladefovirata (n=294) ali placebo (n=228).
- odprti študiji, v kateri so bili bolniki z na lamivudin odpornim HBV pred (n=226) in po transplantaciji jeter (n=241) zdravljeni z 10 mg dipivoksiladefovirata, ki so ga prejeli enkrat na dan do 203 tedne (mediana 51 oz. 99 tednov).

Neželeni učinki za katere se smatra, da so bili vsaj možno povezani z zdravljenjem, so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti (glejte preglednico 1). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je definirana kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) ali pogostnost neznana (neželeni učinki opaženi pri spremljanju varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet in trženju zdravila in njihove pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Povzetek neželenih učinkov, povezanih z dipivoksiladefoviratom na podlagi izkušenj iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila

Pogostnost	Dipivoksiladefovirat
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Pogosto:	glavobol
<i>Bolezni prebavil:</i>	
Pogosto:	diareja, bruhanje, abdominalna bolečina, dispepsija, navzea, flatulenca
Neznana:	pankreatitis
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
Pogosto:	izpuščaj, srbečica
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	
Neznana:	osteomalacija (ki se kaže kot bolečine v kosteh in redko prispeva k zlomom) in miopatija, obe povezani s proksimalno ledvično tubulopatijo
<i>Bolezni sečil:</i>	
Zelo pogosto:	povišanje kreatinina
Pogosto:	ledvična odpoved, nenormalna ledvična funkcija, hipofosfatemija
Občasno:	proksimalna ledvična tubulopatija (vključno s Fanconijevim sindromom)
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	
Zelo pogosto:	astenija

Opis izbranih neželenih učinkov

Poslabšanje hepatitisa

Klinični in laboratorijski dokazi poslabšanja hepatitisa so se pojavili po prekinitvi zdravljenja z 10 mg dipivoksiladefovirata (glejte poglavje 4.4).

Dolgoročna študija varnosti pri bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter

V dolgoročni študiji varnosti s 125 HBeAg negativnimi bolniki s kompenzirano boleznijo jeter je bil profil neželenih učinkov na splošno nespremenjen po mediani izpostavljenosti 226 tednov. Klinično pomembne spremembe ledvične funkcije niso bile opažene. Vendar pa so poročali o blagih do zmernih zvišanjih koncentracij serumskega kreatinina pri 3% bolnikov, o hipofosfatemiji pri 4% bolnikov in o znižanju koncentracij karnitina pri 6% bolnikov pri podaljšanem zdravljenju.

V dolgoročni študiji varnosti s 65 HBeAg pozitivnimi bolniki s kompenzirano boleznijo jeter (po mediani izpostavljenosti 234 tednov) je bilo pri 6 bolnikih (9%) potrjeno povečanje serumskega kreatinina za vsaj 0,5 mg/dl od začetne vrednosti, dva bolnika pa sta prekinila študijo zaradi povečane koncentracije serumskega kreatinina. Bolniki s potrjenim povečanjem kreatinina za $\geq 0,3$ mg/dl do 48. tedna so bili izpostavljeni statistično pomembnemu večjemu tveganju za pozneje potrjeno

povečanje kreatinina za $\geq 0,5$ mg/dl. Pri 3% bolnikov na podaljšanem zdravljenju so poročali o hipofosfatemiji in zmanjšanju koncentracije karnitina.

Na podlagi podatkov iz obdobja trženja zdravila lahko dolgotrajno zdravljenje z dipivoksiladefovirata povzroči progresivne spremembe ledvične funkcije, kar lahko privede do motenj v delovanju ledvic (glejte poglavje 4.4).

Varnost pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter

Toksičnost za ledvice je pomembna lastnost varnostnega profila dipivoksiladefovirata pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter. V kliničnih študijah z bolniki na čakalni listi in bolnikih po transplantaciji jeter je 4% (19/467) bolnikov prekinilo zdravljenje z dipivoksiladefoviratom zaradi neželenih učinkov na ledvicah.

Pediatrična populacija

Ker so podatki o varnosti in učinkovitosti nezadostni, se zdravilo Hepsera se ne sme uporabljati pri otrocih, starih do 18 let (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Jemanje 500 mg dipivoksiladefovirata na dan 2 tedna in 250 mg na dan 12 tednov so spremljale zgoraj navedene bolezni prebavil in anoreksija.

V primeru prevelikega odmerka je potrebno pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti in mu nuditi standardno podporno zdravljenje.

Adefovir se lahko odstrani s hemodializo: vrednost mediane hemodializnega očistka za adefovir je 104 ml/min. Odstranjevanje adefovirja preko peritonealne dialize ni raziskano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci nukleozidne in nukleotidne reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AF08.

Mehanizem delovanja

Dipivoksiladefovirat je peroralno predzdravilo adefovirja, ki je acikličen nukleotid-fosfonatni analog adenozin monofosfata, ki se aktivno prenaša v celice sesalcev, kjer ga encimi gostitelja pretvorijo v adefovir difosfat. Adefovir difosfat zavira polimeraze virusov s kompeticijo za direktno vezavo z naravnim substratom (dezoksiadenozin trifosfat) in po vgraditvi v virusno DNA povzroči prekinitve njene sinteze.

Farmakodinamični učinki

Adefovir difosfat selektivno zavira HBV DNA-polimeraze pri koncentracijah, ki so 12, 700, in 10 krat nižje, kot so potrebne za zaviranje človeških DNA-polimeraz α , β in γ . Adefovir difosfat ima znotrajcelično razpolovno dobo od 12 do 36 ur v aktiviranih in mirujočih limfocitih.

Adefovir *in vitro* deluje proti hepadnavirusom, vključujoč vse običajne oblike na lamivudin odpornih HBV (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), HBV z mutacijami povezanimi s famciklovirom (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S ali rtV207I) in HBV s hepatitis B

imunoglobulinu pobeglimi mutacijami (*escape mutations*) (rtT128N in rtW153Q) in v *in vivo* proti živalski obliki replikacije hepadnavirusa.

Klinična učinkovitost in varnost

Dokaz koristnosti dipivoksiladefovirata sloni na histoloških, viroloških, biokemičnih in seroloških odgovorih pri odraslih s:

- HBeAg pozitivnim in HBeAg negativnim kroničnim hepatitisom B s kompenzirano boleznijo jeter.
- na lamivudin odpornim HBV s kompenzirano oziroma dekompenzirano boleznijo jeter v številni bolnike pred in po transplantaciji jeter oziroma bolnike sočasno okužene s HIV. V večini teh raziskav je bilo 10 mg dipivoksiladefovirata dodano k tekočemu zdravljenju z lamivudinom, bolnikom, pri katerih je bilo zdravljenje z lamivudinom neuspešno.

V teh kliničnih študijah so imeli bolniki aktivno virološko replikacijo (HBV DNA ≥ 100.000 kopij/ml) in povišane vrednosti ALT ($\geq 1,2$ krat zgornja referenčna vrednost (*ULN, Upper Limit of Normal*)).

Izkušnje pri bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter

V dveh s placebom kontroliranih študijah (skupno $n=522$) pri HBeAg pozitivnih oziroma HBeAg negativnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B s kompenzirano boleznijo jeter, se je pri značilno več bolnikih ($p < 0,001$) v skupini, ki je prejela 10 mg dipivoksiladefovirata (53% oziroma 64%) pokazalo histološko izboljšanje od začetne vrednosti v 48. tednu kot pri placebo skupini (25% oziroma 33%). Izboljšanje je bilo definirano kot zmanjšanje za dve ali več točk od začetne vrednosti po Knodellovi nekroinflamatorni lestvici brez sočasnega poslabšanja po Knodellovi fibrozni lestvici. Histološko izboljšanje so opazili ne glede na začetne demografske značilnosti in ne glede na začetne karakteristike hepatitisa B, vključujoč predhodno zdravljenje z interferonom α . Večje histološko izboljšanje je bilo povezano z visokimi začetnimi vrednostmi ALT (≥ 2 krat zgornja referenčna vrednost - ULN), z visokimi vrednostmi Knodellovega indeksa histološke aktivnosti (*HAI, Histology Activity Index*) (≥ 10) in z nizkim HBV DNA ($< 7,6 \log_{10}$ kopij/ml). Slepá, razvrščena ocena tako nekroinflamatorne aktivnosti kot fibroze na začetku in v 48. tednu je pokazala, da so imeli bolniki zdravljeni z 10 mg dipivoksiladefovirata boljše nekroinflamatorne in fibrozne rezultate glede na bolnike, ki so prejeli placebo.

Ocena sprememb fibroze po 48 tednih zdravljenja glede na Knodellovo lestvico potrjuje, da je fibroza pri bolnikih, zdravljenih z 10 mg dipivoksiladefovirata bolj nazadovala in manj napredovala kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom.

V obeh zgoraj omenjenih študijah je bilo zdravljenje z 10 mg dipivoksiladefovirata v primerjavi s placebom združeno s pomembnim zmanjšanjem serumske HBV DNA (3,52 in 3,91 $\log_{10}$ kopij/ml v primerjavi z 0,55 in 1,35 $\log_{10}$ kopij/ml), z večjim deležem bolnikov z normalizacijo vrednosti ALT (48 in 72% v primerjavi s 16 in 29%) in s povečanim deležem bolnikov s serumsko HBV DNA pod mejo količinske zaznave (< 400 kopij/ml po analizi Roche Amplicor Monitor PCR) (21 in 51% v primerjavi z 0%). V študiji pri HBeAg pozitivnih bolnikih, ki so prejeli 10 mg dipivoksiladefovirata napram placebo je bila značilno bolj pogosto opažena HBeAg serokonverzija (12% napram 6%) in izguba HBeAg (24% napram 11%) po 48 tednih zdravljenja.

V študiji s HBeAg pozitivnimi bolniki je zdravljenje daljše od 48 tednov povzročilo nadaljnje znižanje vrednosti serumske HBV DNA in povečanje deleža bolnikov z normalizacijo vrednosti ALT, izgubo HBeAg in serokonverzijo.

V študiji s HBeAg negativnimi bolniki, ki so jemali dipivoksiladefovirat (0-48 tednov), so bolnike naključno slepo prerazporedili tako, da so nadaljnjih 48 tednov še naprej jemali dipivoksiladefovirat ali pa prejeli placebo. V 96. tednu so imeli bolniki, ki so nadaljevali z jemanjem 10 mg dipivoksiladefovirata, stalno supresijo serumskega HBV z ohranitvijo znižanja, kakršno je bilo vidno v 48. tednu. Pri več kot dveh tretjinah bolnikov je bila supresija serumske HBV DNA povezana z

normalizacijo vrednosti ALT. Pri večini bolnikov, ki so prenehali z zdravljenjem z dipivoksiladefoviratom, so se serumske vrednosti HBV DNA in ALT vrnile proti začetni vrednosti.

Zdravljenje z dipivoksiladefoviratom je pripeljalo do izboljšanja jetrne fibroze od začetne vrednosti v 96. tednu, merjeno z Ishakovo lestvico (mediana spremembe: $\Delta = -1$). Pri uporabi Knodellove fibrozne lestvice niso med skupinama opazili nobenih razlik v mediani fibrozne lestvice.

Bolnikom, ki so zaključili prvih 96 tednov študije s HBeAg negativnimi bolniki in so prejeli zdravljenje z dipivoksiladefoviratom med 49. in 96. tednom, so ponudili možnost prejemanja odprtega zdravljenja z dipivoksiladefoviratom od 97. študijskega tedna do 240. tedna. Vrednosti serumske HBV DNA so ostale nezaznavne in vrednosti ALT so se normalizirale pri približno dveh tretjinah bolnikov po zdravljenju z dipivoksiladefoviratom do 240. tedna. Klinično in statistično pomembno izboljšanje fibroze je bilo opaženo pri spremembah na Ishakovi lestvici od začetka zdravljenja z dipivoksiladefoviratom do konca študije (240. teden) (mediana spremembe: $\Delta = -1$). Do konca študije je imelo 7 od 12 bolnikov (58%), ki so imeli na začetku premostitveno fibrozo ali cirozo, izboljšano fibrozno vrednost po Ishakovi lestvici za ≥ 2 točki. Pet bolnikov je doseglo in ohranilo HBsAg serokonverzijo (HBsAg negativni/anti-HBs pozitivni).

Izkušnje pri bolnikih pred in po transplantaciji jeter z na lamivudin odpornim HBV

V klinični študiji s 394 bolniki s kroničnim hepatitisom B z na lamivudin odpornim HBV (pred (n=186) in po transplantaciji jeter (n=208)) je zdravljenje z 10 mg dipivoksiladefovirata privedlo do znižanja koncentracije serumske HBV DNA za 4,1 log₁₀ kopij/ml (mediana vrednost) za bolnike pred oziroma za 4,2 log₁₀ kopij/ml (mediana) za bolnike po transplantaciji jeter v 48. tednu. V skupini bolnikov pred transplantacijo jeter je 77 od 109 bolnikov (71%) doseglo nezaznavne koncentracije HBV DNA v 48. tednu, v skupini bolnikov po transplantaciji jeter pa 64 od 159 bolnikov (40%) (< 1.000 kopij/ml po analizi Roche Amplicor Monitor PCR). Zdravljenje z 10 mg dipivoksiladefovirata je pokazalo podobno učinkovitost ne glede na začetni vzorec polimeraznih mutacij HBV DNA rezistentnih na lamivudin. Izboljšanje ali stabilizacijo je prikazala lestvica po Child-Pugh-Turcotte. V 48. tednu so bile opažene normalizacije vrednosti za ALT, albumin, bilirubin in protrombinski čas pri 51-85% bolnikov.

V skupini bolnikov pred transplantacijo jeter je 25 od 33 bolnikov (76%) doseglo nezaznavne koncentracije HBV DNA in 84% bolnikov je imelo normalizacijo vrednosti za ALT v 96. tednu. V skupini bolnikov po transplantaciji jeter je 61 od 94 bolnikov (65%) doseglo nezaznavne koncentracije HBV DNA v 96. tednu, 35 od 45 bolnikov (78%) pa v 144. tednu; 70% bolnikov je imelo pri študijskem obisku v 96. tednu normalizacijo vrednosti za ALT, 58% bolnikov pa v 144. tednu. Klinična pomembnost teh odkritij, glede na histološko izboljšanje, ni poznana.

Izkušnje pri bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter in z na lamivudin odpornim HBV

V dvojno slepi primerjalni študiji bolnikov s kroničnim hepatitisom B z na lamivudin odpornim HBV (n=58) ni prišlo do znižanja koncentracij (mediana) HBV DNA od začetne vrednosti po 48 tednih zdravljenja z lamivudinom. Zdravljenje samo z 10 mg dipivoksiladefovirata oziroma s kombinacijo 10 mg dipivoksiladefovirata in lamivudina, pa je po 48 tednih privedlo do podobnega značilnega padca serumske koncentracije (mediana) HBV DNA od začetne vrednosti (4,04 log₁₀ kopij/ml pri samo dipivoksiladefoviratu oziroma 3,59 log₁₀ kopij/ml pri kombinaciji). Klinična pomembnost teh sprememb opaženih za HBV DNA ni ugotovljena.

Izkušnje pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter in z na lamivudin odpornim HBV

Rezultati zdravljenja 40 HBeAg pozitivnih oziroma HBeAg negativnih bolnikov z na lamivudin odpornimi HBV in dekompenzirano boleznijo jeter, ki so prejeli 100 mg lamivudina in so bili dodatno 52 tednov zdravljeni z 10 mg dipivoksiladefovirata, so pokazali mediano zmanjšanje vrednosti HBV DNA za 4,6 log₁₀ kopij/ml. Prav tako so po enem letu zdravljenja opazili izboljšanje jetrne funkcije.

Izkušnje pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV in na lamivudin odpornim HBV

V odprti raziskovalni študiji pri 35 bolnikih s kroničnim hepatitisom B z na lamivudin odpornim HBV in sočasno okuženih s HIV je nadaljevanje zdravljenja z 10 mg dipivoksiladefovirata privedlo do

napredujočega zniževanja vrednosti serumske HBV DNA in ALT skozi celotno obdobje zdravljenja vse do 144 tednov.

V drugi odprti študiji z enim krakom so 10 mg dipivoksiladefovirata in pegiliranega interferona alfa-2a dodali potekajočemu zdravljenju z lamivudinom pri 18 bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV/HBV, z na lamivudin odpornim HBV. Vsi bolniki so bili pozitivni za HBeAg in so imeli srednje število celic CD4 441 celic/mm³ (pri nobenem bolniku število celic CD4 ni bilo < 200 celic/mm³). Med zdravljenjem so bile vrednosti serumske HBV DNA do 48 tednov zdravljenja pomembno nižje od izhodiščnih vrednosti, vrednosti ALT pa so se progresivno nižale od 12. tedna naprej. Vendar pa se odziv HBV DNA dosežen med zdravljenjem ni vzdrževal po prekinitvi zdravljenja, saj se je pri vseh bolnikih po prekinitvi dipivoksiladefovirata in pegiliranega interferona alfa-2a pojavil povratni odziv HBV DNA. Med študijo noben bolnik ni postal negativen za HBsAg ali HBeAg. Zaradi majhnega vzorca in načrtovanja študije, predvsem zaradi pomanjkanja krakov zdravljenja, ki bi prejemali monoterapijo s pegiliranim interferonom alfa-2a in monoterapijo z adefovirjem, ni mogoče formalno sklepati o najboljši terapevtski obravnavi bolnikov s HBV odpornim na lamivudin, sočasno okuženih s HIV.

Klinična odpornost pri bolnikih, ki prejemajo dipivoksiladefovirat kot monoterapijo in v kombinaciji z lamivudinom

V več kliničnih študijah (HBeAg pozitivni, HBeAg negativni bolniki, bolniki pred in po transplantaciji jeter z na lamivudin odpornim HBV in bolniki z na lamivudin odpornim HBV, sočasno okuženi s HIV) so bile izpeljane genotipske analize na izolatih HBV pri 379 bolnikih od skupno 629 bolnikov, ki so bili 48 tednov zdravljeni z dipivoksiladefoviratom. Pri genotipiziranju bolnikov na začetku in v 48. tednu ni bilo identificiranih nobenih HBV DNA-polimeraznih mutacij povezanih z rezistenco proti adefovirju. Po 96 tednih zdravljenja z dipivoksiladefoviratom je bila opravljena kontrola odpornosti pri 293 bolnikih, po 144 tednih pri 221 bolnikih, po 192 tednih pri 116 bolnikih in po 240 tednih pri 64 bolnikih. Na genu HBV-polimeraze, na konzervativnem mestu, sta bili identificirani dve novi mutaciji (rtN236T in rtA181V), ki sta povzročili klinično odpornost proti dipivoksiladefoviratu. Kumulativne verjetnosti razvoja teh mutacij za rezistenco povezanih z adefovirjem so bile pri vseh bolnikih zdravljenih z dipivoksiladefoviratom 0% v 48. tednu in približno 2% po 96 tednih, 7% po 144 tednih, 14% po 192 tednih in 25% po 240 tednih.

Klinična odpornost v študijah monoterapije pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z nukleozidi

Pri bolnikih, ki so prejemali dipivoksiladefovirat kot monoterapijo (študija s HBeAg negativnimi bolniki), je bila kumulativna verjetnost razvoja mutacij za rezistenco, povezanih z adefovirjem 0% v 48. tednu, 3% v 96. tednu, 11% v 144. tednu, 18% v 192. tednu in 29% v 240. tednu. Poleg tega je bil dolgoročni (4 do 5 let) razvoj rezistence proti dipivoksiladefoviratu značilno nižji pri bolnikih, ki so imeli serumsko HBV DNA pod mejo količinske zaznave (< 1.000 kopij/ml) v 48. tednu, v primerjavi z bolniki s serumsko HBV DNA nad 1.000 kopij/ml v 48. tednu. Pri HBeAg pozitivnih bolnikih je bila incidenca mutacij za rezistenco, povezanih z adefovirjem, 3% (2/65) po medianem trajanju izpostavljenosti, 17% (11/65) po 189 tednih in 20% (13/65) po 235 tednih.

Klinična odpornost v študijah, v katerih je bil dipivoksiladefovirat dodan k tekočemu zdravljenju z lamivudinom pri bolnikih z rezistenco proti lamivudinu

V odprti študiji pri bolnikih pred in po transplantaciji jeter s kliničnimi dokazi za obstoj na lamivudin odpornega HBV v 48. tednu niso bile opažene mutacije za rezistenco, povezane z adefovirjem. Pri izpostavljenosti do 3 let ni noben bolnik, ki je prejemal dipivoksiladefovirat in lamivudin, razvil rezistence proti dipivoksiladefoviratu. Vendar pa so 4 bolniki, ki so prekinili zdravljenje z lamivudinom, razvili mutacijo rtN236T med monoterapijo z dipivoksiladefoviratom in vsi so izkusili rebound vrednosti serumske HBV.

Podatki, ki so trenutno na voljo tako *in vitro* kot pri bolnikih, kažejo, da je HBV z mutacijo rtN236T, povezano z rezistenco proti adefovirju, občutljiv za lamivudin. Preliminarni klinični podatki kažejo, da mutacija rtA181V, povezana z rezistenco proti adefovirju, lahko povzroči zmanjšano občutljivost za lamivudin, in da mutacija rtA181T, povezana z lamivudinom, lahko povzroči zmanjšano občutljivost za dipivoksiladefovirat.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost dnevnega odmerka 0,25 mg/kg do 10 mg dipivoksiladefovirata pri otrocih (starih od 2 do < 18 let) so raziskali v dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji na 173 pediatričnih bolnikih (115 jih je prejelo dipivoksiladefovirat, 58 pa placebo), ki so imeli HBeAg pozitivni kronični hepatitis B, serumske vrednosti ALT $\geq 1,5$ krat zgornja referenčna vrednost (ULN) in kompenzirano bolezen jeter. V 48. tednu pri otrocih, starih od 2 do 11 let, niso opazili statistično pomembne razlike v deležu bolnikov, ki so dosegli primarni cilj serumske HBV DNA < 1.000 kopij/ml in normalne vrednosti ALT med skupino, ki je prejela placebo in skupino, ki je prejela dipivoksiladefovirat. V populaciji mladostnikov (n=83) (starih od 12 do < 18 let) je pomembno več bolnikov, ki so prejeli dipivoksiladefovirat, doseglo primarni cilj učinkovitosti in pomembno zmanjšanje serumske HBV DNA (23%) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0%). Vendar pa je bil pri mladostnikih delež bolnikov, pri katerih je prišlo do HBeAg serokonverzije v 48. tednu, podoben (11%) v skupini, ki je prejela placebo in skupini, ki je prejela 10 mg dipivoksiladefovirata.

Varnostni profil dipivoksiladefovirata pri otrocih je bil na splošno podoben znanemu varnostnemu profilu pri odraslih bolnikih. Vendar je bilo opaženo nakazovanje višje stopnje zmanjšane teka in/ali vnosa hrane v skupini, ki je prejela adefovir, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Pri bolnikih, zdravljenih z dipivoksiladefoviratom so se v 48. in 96. tednu povprečne spremembe od začetnih z-vrednosti telesne mase in indeksa telesne mase, nagibale k zmanjšanju. V 48. tednu so vsem bolnikom, ki so prejeli placebo in pri katerih ni prišlo do HBeAg ali HBsAg serokonverzije, plus vsem bolnikom, ki so bili zdravljeni z dipivoksiladefoviratom, ponudili možnost prejetja dipivoksiladefovirata v odprti študiji od 49. tedna do vključno 240. tedna študije. Po prekinitvi uporabe dipivoksiladefovirata med 3-letno odprto fazo študije so opazili visoko stopnjo (30 %) jetrnih izbruhov. Za nekaj bolnikov, ki so se v 240. tednu še vedno zdravili z zdravilom (n=12), so bile z-vrednosti indeksa telesne mase nižje, kot je običajno za njihovo starost in spol. Pri zelo malo bolnikih so se do 5. leta razvile mutacije, povezane z adefovirjem (n=2), vendar je bilo število bolnikov, ki so se po 96. tednu še naprej zdravili z zdravilom, malo (n=26). Zaradi omejenosti razpoložljivih kliničnih podatkov ni mogoče dokončno sklepati o razmerju koristi in tveganja zdravljenja z adefovirjem pri otrocih s kroničnim hepatitisom B (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dipivoksiladefovirat je predzdravilo, dipivaloiloksimetilni ester učinkovine adefovir, aciklični analog nukleotidu, ki se aktivno prenaša v celice, kjer ga encimi gostitelja pretvorijo v adefovir difosfat.

Absorpcija

Oralna biološka razpoložljivost adefovirja iz 10 mg dipivoksiladefovirata je 59%. Po peroralno vzetem enkratnem odmerku 10 mg dipivoksiladefovirata bolnikov s kroničnim hepatitisom B je bila mediana (območje) vrednost najvišje serumske koncentracije (C_{max}) dosežena po 1,75 h (0,58-4,0 h). Mediana C_{max} je bila 16,70 (9,66-30,56) ng/ml in mediana $AUC_{0-\infty}$ 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml. Sistemska izpostavljenost adefovirju ni bila spremenjena, ko je bil 10 mg dipivoksiladefovirata vzet ob z maščobami bogatem obroku. T_{max} je bil zakasnen za dve uri.

Porazdelitev

Predklinične raziskave so pokazale, da se po peroralnem vnosu dipivoksiladefovirata, adefovir porazdeli po večini tkiv z najvišjo koncentracijo doseženo v ledvicah, jetrih in tkivu prebavil. *In vitro* je bila vezava adefovirja v koncentracijskem območju od 0,1 do 25 µg/ml na človeške plazemske ali serumske proteine $\leq 4\%$. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnotežja (*steady-state*) po intravenskemu vnosu 1,0 mg/kg/dan je 392 ± 75 ml/kg oziroma po intravenskemu vnosu 3,0 mg/kg/dan je 352 ± 9 ml/kg.

Biotransformacija

Po peroralnem vnosu se dipivoksiladefovirat hitro pretvori v adefovir. Pri koncentracijah občutno višjih (> 4.000 krat) kot tistih opaženih *in vivo* ni adefovir zaviral nobenega od naslednjih humanih CYP450 izoformov: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4. Na podlagi rezultatov teh

in vitro poskusov in glede na znano pot izločanja adefovirja je možnost za s CYP450 posredovane interakcije adefovirja z drugimi zdravili majhna.

Izločanje

Adefovir se izloča preko ledvic s kombinacijo glomerularne filtracije in aktivne tubularne sekrecije. Mediani (min-max) ledvični očistek adefovirja pri osebah z normalno ledvično funkcijo (CLCR > 80 ml/min) je 211 ml/min (172-316 ml/min), kar je približno dvakratna vrednost očistka kreatinina (Cockroft-Gault metoda). Po večkratnem vnosu 10 mg dipivoksiladefovirata se lahko 45% odmerka zazna v seču kot adefovir v obdobju 24 ur. Upadanje plazemske koncentracije adefovirja je bilo biekspontno in mediani končni razpolovni čas izločanja 7,22 h (4,72-10,70 h).

Linearnost/Nelinearnost

Farmakokinetične lastnosti adefovirja so sorazmerne odmerku vzetemu kot dipivoksiladefovirat v razponu odmerka od 10 mg do 60 mg. Večkratni odmerek 10 mg dipivoksiladefovirata na dan ni vplival na farmakokinetične lastnosti adefovirja.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Spol, starost in pripadnost etnični skupini

Farmakokinetične lastnosti adefovirja so bile podobne pri moških in ženskih bolnikih. Farmakokinetične raziskave niso bile izvedene pri starejših. Farmakokinetične raziskave so bile v glavnem izpeljane pri belcih. Podatki, ki so na voljo, ne kažejo nobenih razlik farmakokinetičnih lastnosti glede na raso.

Motnje v delovanju ledvic

Povprečni ($\pm$ SD) farmakokinetični parametri za adefovir, po vzetju enkratnega odmerka 10 mg dipivoksiladefovirata pri bolnikih z različnimi stopnjami motenj v delovanju ledvic, so opisani v spodnji tabeli:

Skupine glede na ledvično funkcijo	Brez motenj	Blage	Zmerne	Resne
Začetna vrednost očistka kreatinina (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 _{renal} (ml/min)	231 $\pm$ 48,9	148 $\pm$ 39,3	83,9 $\pm$ 27,5	37,0 $\pm$ 18,4

S štiri ure trajajočo hemodializo se je izločilo približno 35% odmerka adefovirja. Vpliv peritonealne dialize na izločanje adefovirja ni bil ovrednoten.

Priporoča se prilagoditi interval med odmerki 10 mg dipivoksiladefovirata pri bolnikih z očistkom kreatinina od 30 do 49 ml/min. Pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min ali pri bolnikih na dializi uporaba dipivoksiladefovirata ni priporočena (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Motnje v delovanju jeter

Farmakokinetične lastnosti so bile podobne pri bolnikih z zmernimi do resnimi motnjami v delovanju jeter in pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti dipivoksiladefovirata so proučevali v študiji učinkovitosti in varnosti z dnevnim odmerkom 0,25 mg/kg do 10 mg dipivoksiladefovirata pri otrocih (starih od 2 do < 18 let). Farmakokinetična analiza je pokazala, da je bila koncentracija adefovirja primerljiva med tremi starostnimi skupinami, in sicer 2 do 6 let (0,3 mg/kg), 7 do 11 let (0,25 mg/kg) in 12 do 17 let (10 mg), ter da so vse starostne skupine dosegle koncentracijo adefovirja v ciljnem obsegu (za rezultate učinkovitosti glejte poglavje 5.1), ki je temeljil na plazemskih koncentracijah adefovirja pri odraslih bolnikih s kroničnim hepatitisom B z znanim profilom varnosti in učinkovitosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Najpomembnejši dozo omejujoč toksičen vpliv, povezan z vnosom dipivoksiladefovirata pri živalih (miših, podganah in opicah), je ledvična tubularna nefropatija, ki jo označujejo histološke spremembe in/ali zvišanje dušika v sečnini v krvi in zvišanje serumskega kreatinina. Nefrotoksičnost je bila opažena pri živalih pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila najmanj 3 do 10 krat višja od dosežene izpostavljenosti pri človeku ob priporočenem terapevtskem odmerku 10 mg na dan.

Pri podganah ni bilo opaženega vpliva na plodnost moških in žensk oziroma na reprodukcijsko sposobnost in prav tako ni prišlo do embriotoksičnosti oziroma teratogenosti pri podganah oziroma zajcih, ki so dobivali dipivoksiladefovirat peroralno.

Ko je bil adefovir dan intravenozno brejim podganam v odmerkih povezanih z opazno maternalno toksičnostjo (sistemska izpostavljenost 38 krat večja kot je dosežena pri terapevtskem odmerku pri ljudeh) je bila opažena povečana incidenca malformacij ploda (anasarka, reduciranje izbočenosti očesa, umbilikalna kila in deformacija repka). Nobenih neželenih učinkov za razvoj pa ni bilo opaženih pri približno 12 krat večji sistemski izpostavljenosti, kot je dosežena pri človeku s terapevtskimi odmerki.

Dipivoksiladefovirat je bil mutagen v *in vitro* poskusu na celicah mišjega limfoma (z ali brez presnovne aktivacije), vendar ni bil klastogen v *in vivo* poskusu na mišjem mikronukleusu.

Adefovir ni bil mutagen pri preizkusih mutagenosti na mikrobih, ki so vključevali *Salmonella typhimurium* (Ames) in *Escherichia coli* v prisotnosti ali odsotnosti presnovne aktivacije. Adefovir je povzročil kromosomske aberacije pri *in vitro* preizkusu limfocitov periferne krvi človeka brez presnovne aktivacije.

V dolgoročnih karcinogenetskih raziskavah dipivoksiladefovirata na podganah in miših niso odkrili z zdravljenjem povezanega povečanja incidence tumorjev (sistemska izpostavljenost je bila pri miših približno 10 krat oziroma pri podganah 4 krat večja od dosežene izpostavljenosti pri človeku s terapevtskimi odmerki 10 mg na dan).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Predgelirani škrob
Premreženi natrijev karmelozat
Laktoza monohidrat
Smukec
Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Hepsera se nahaja v plastenki iz zgoščenega polietilena (*HDPE, High Density Polyethylene*) z za otroke varno zaporko. Vsaka plastenka vsebuje 30 tablet, silikagelsko sušilo in vlaknast ovojni material.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle z 1 plastenko s po 30 tabletami in škatle s po 90 (3 plastenke po 30) tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. marec 2003
Datum zadnjega podaljšanja: 6. marec 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okvirju izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se obvezuje, da bo zagotavljal stalno ocenjevanje navzkrižne odpornosti adefovirja na uveljavljene in nove analoge nukleoz(t)idov ter predložil poročilo o teh ocenah, ko bodo na voljo novi podatki. V smislu novih podatkov je treba redno ovrednotiti vlogo adefovirja in dodatnega dajanja lamivudina+adefovirja pri strategiji zdravljenja HBV.	Ko bodo podatki na voljo

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA ŠKATLI IN PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Hepsera 10 mg tablete
dipivoksiladefovirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg dipivoksiladefovirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat, za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet
90 (3 plastenke po 30) tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/251/001 30 tablet
EU/1/03/251/002 90 (3 plastenke po 30) tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hepsera
[samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Hepsera 10 mg tablete dipivoksiladefovirat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hepsera in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Hepsera
3. Kako jemati zdravilo Hepsera
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hepsera
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Hepsera in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Hepsera

Zdravilo Hepsera vsebuje učinkovino dipivoksiladefovirat in spada v skupino zdravil, imenovanih protivirusna zdravila.

Za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hepsera se uporablja za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa B (HBV) pri odraslih.

Okužba z virusom hepatitisa B povzroča okvaro jeter. Zdravilo Hepsera zmanjša količino virusa v vašem telesu in s tem zmanjša poškodbo jeter.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Hepsera

Ne jemljite zdravila Hepsera

- če ste **alergični** na adefovir, dipivoksiladefovirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- **Takoj obvestite svojega zdravnika**, če obstaja možnost, da ste alergični na adefovir, dipivoksiladefovirat ali katero koli sestavino zdravila Hepsera.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Hepsera se posvetujte z zdravnikom.

- **Povejte zdravniku, če imate bolezen ledvic** ali če so preiskave pokazale, da imate težave z ledvicami. Zdravilo Hepsera lahko vpliva na delovanje ledvic. Tveganje, da do tega pride, se z dolgotrajno uporabo zdravila Hepsera poveča. Zdravnik mora pred zdravljenjem in med njim opraviti preiskave, s katerimi preveri, ali ledvice in jetra primerno delujejo. Na podlagi rezultatov teh preiskav bo morda zdravnik spremenil pogostnost jemanja zdravila Hepsera.
- Če ste starejši od 65 let, bo morda zdravnik bolj pozorno nadzoroval vaše zdravje.

- **Zdravila Hepsera ne prenehajte jemati** brez posveta z zdravnikom.
- **Po prekinitvi jemanja zdravila Hepsera nemudoma povejte zdravniku**, če po prenehanju zdravljenja opazite nove ali nenavadne simptome ali poslabšanje simptomov. Nekateri bolniki so imeli simptome oziroma rezultate analize krvi, ki so pokazali, da se je po prenehanju zdravljenja z zdravilom Hepsera hepatitis še poslabšal. Zato je najbolje, da zdravnik nadzoruje vaše zdravje po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Hepsera. Krvne preiskave bodo morda potrebne tudi nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja.
- **Po začetku jemanja zdravila Hepsera:**
 - **bodite pozorni na morebitne znake laktacidoze** – glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki;
 - **mora zdravnik vsake tri mesece naročiti analizo krvi**, da preveri, ali je z zdravilom nadzorovana kronična okužba z virusom hepatitisa B.
- **Pazite, da ne okužite drugih.** Zdravilo Hepsera ne zmanjšuje tveganja za prenos okužbe z virusom HBV s spolnimi odnosi ali kontaminacijo krvi. Zato morate nadaljevati zaščitne ukrepe, ki to preprečujejo. Za zaščito oseb s tveganjem za okužbo s HBV je na voljo cepivo.
- Če ste HIV pozitivni, to zdravilo ne bo nadzorovalo vaše okužbe s HIV.

Otroci in mladostniki

- **Zdravila Hepsera ne uporabljajte pri otrocih** ali mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Hepsera

- Ne jemljite zdravila Hepsera, če jemljete katero koli zdravilo, ki vsebuje tenofovir.
- **Obvestite zdravnika ali farmacevta**, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili in izdelki rastlinskega izvora, ki ste jih dobili brez recepta.

Še zlasti pomembno je, da obvestite zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli od naštetih zdravil, ki lahko poškodujejo ledvice ali medsebojno vplivajo z zdravilom Hepsera.

- vankomicin in aminoglikozidi, ki se uporabljajo proti bakterijskim okužbam;
- amfotericin B proti glivičnim okužbam;
- foskarnet, cidofovir ali dizoproksiltenofovirat fumarat proti virusnim okužbam;
- pentamidin proti drugim vrstam okužb.

Zdravilo Hepsera skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Zdravilo Hepsera se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 3).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- **Nemudoma povejte zdravniku, če ste noseči** ali če načrtujete nosečnost. Ni znano, ali je pri človeku uporaba zdravila Hepsera med nosečnostjo varna.

- Če ste ženska v rodni dobi in jemljete zdravilo Hepsera, **uporabite učinkovito kontracepcijsko metodo** za preprečevanje zanositve.
- **Med jemanjem zdravila Hepsera ne dojite.** Ni znano, ali učinkovina v tem zdravilu prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hepsera naj ne bi vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali uporabe katerega koli orodja ali strojev.

Zdravilo Hepsera vsebuje laktozo

Če ne prenašate laktoze ali če so vam povedali, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem zdravila Hepsera posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Hepsera vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Hepsera

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. S tem zagotovite popolno učinkovitost zdravila in zmanjšate možnost razvoja odpornosti na zdravljenje. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Priporočeni odmerek je ena 10-miligramska tableta na dan peroralno, s hrano ali brez nje.
- Bolnikom z **ledvičnimi težavami** zdravnik lahko predpiše **drugačen odmerek**.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Hepsera, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili preveč tablet zdravila Hepsera, nemudoma obvestite zdravnika ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Hepsera

Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka.

- **Če pozabite vzeti odmerek** zdravila Hepsera, ga vzemite čim prej in nadaljujte po običajnem urniku odmerjanja.
- **Če je že skoraj čas za naslednji odmerek**, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto (dveh odmerkov enega za drugim).
- **Če bruhate manj kot eno uro po jemanju zdravila Hepsera**, vzemite drugo tableto. Če bruhate več kot eno uro po jemanju zdravila Hepsera, vam druge tablete ni treba vzeti.

Če ste prenehali jemati zdravilo Hepsera

- **Takoj povejte zdravniku**, če opazite nove ali nenavadne simptome ali poslabšanje simptomov, ki jih opazite po prenehanju zdravljenja. Podrobnosti so v poglavju 2.
- **Zdravila Hepsera ne prenehajte jemati brez posveta z zdravnikom.**

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- **Laktacidoza je resen, vendar zelo redek neželeni učinek pri jemanju zdravila Hepsera.** Lahko povzroči preveliko količino mlečne kisline v krvi in povečanje jeter. Laktacidoza se pogostejše pojavlja pri ženskah, zlasti če imajo zelo povečano telesno maso. Tudi osebe z boleznijo jeter so izpostavljene tveganju.

Nekateri znaki laktacidoze so:

- slabost (navzea) in bruhanje
- bolečina v trebuhu

→ Če imate katerega koli od teh simptomov, **nemudoma obvestite zdravnika**. Ti simptomi so enaki kot nekateri pogosti neželeni učinki zdravila Hepsera. Če jih imate, ni verjetno, da so resni, vendar je treba preveriti. Med jemanjem zdravila Hepsera vas bo zdravnik redno nadzoroval.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- okvara celic ledvičnih tubulov

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- slabost (navzea)
- driska
- prebavne težave, vključno z vetrovi ali neprijetnim občutkom po obroku
- bolečina v trebuhu
- težave z ledvicami, ki se pokažejo pri krvnih preiskavah

→ Če ste zaskrbljeni zaradi katerega koli neželenega učinka, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- šibkost

→ Če ste zaskrbljeni zaradi tega neželenega učinka, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Neželeni učinki pred presaditvijo jeter ali po njej

Pri nekaterih bolnikih so se pojavili:

- izpuščaj in srbenje – pogosto
- slabost (navzea) ali bruhanje – pogosto
- ledvična odpoved – pogosto

- težave z ledvicami – zelo pogosto
→ Če ste zaskrbljeni zaradi katerega koli neželenega učinka, obvestite zdravnika ali farmacevta.
- Preiskave lahko pokažejo tudi znižanje fosfatov (pogosto) ali zvišanje kreatinina (zelo pogosto) v krvi.

Drugi možni neželeni učinki

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- ledvična odpoved;
- težave z ledvicami lahko povzročijo mehčanje kosti (kar povzroči bolečine v kosteh in včasih zlom), bolečine v mišicah ali mišično oslabeledost;
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hepsera

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake {EXP}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hepsera

- Učinkovina v zdravilu Hepsera je dipivoksiladefovirat. Vsaka tableta vsebuje 10 mg dipivoksiladefovirata.
- Druge sestavine zdravila so: predgelirani škrob, natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, smukec in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Hepsera in vsebina pakiranja

Tablete Hepsera 10 mg so okrogle, bele do skoraj bele tablete. Na tabletah sta napisa "GILEAD" in "10" na eni strani ter stiliziran obris jeter na drugi. Tablete Hepsera 10 mg so na voljo v plastenkah po 30 tablet s sušilno sredstvo iz silikagela. Sušilno sredstvo iz silikagela je bodisi v posebni vrečki, bodisi v majhni plastenki, in ga ne smete pogoltniti.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj: škatle z 1 platenko s po 30 tabletami in škatle s po 90 (3 platenke po 30) tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/DLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.