

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hepsera 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 10 mg adefovirdipivoxil.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 113 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita till benvita, runda, platta tabletter med fasad kant, 7 mm i diameter, präglade med ”GILEAD” och ”10” på den ena sidan och en stiliserad kontur av en lever på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hepsera är avsett för behandling av kronisk hepatit B hos vuxna med:

- kompenserad leversjukdom med säkerställd aktiv virusreplikation, kvarstående förhöjd alaninaminotransferasnivå (ALAT) i serum och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och fibros. Initiering av behandling med Hepsera ska bara övervägas när användning av ett alternativt antiviralt läkemedel med en högre genetisk barriär mot resistens inte är tillgänglig eller lämplig (se avsnitt 5.1).
- dekompenenserad leversjukdom i kombination med ett andra läkemedel utan korsresistens mot Hepsera.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen skall inledas av läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit B.

Dosering

Vuxna: Den rekommenderade dosen av Hepsera är 10 mg (en tablett) en gång om dagen. Tabletten intas oralt med eller utan föda.

Högre doser får inte administreras.

Optimal behandlingstid är okänd. Sambandet mellan behandlingssvar och långtidsresultat såsom hepatocellulärt karcinom eller dekompenenserad cirros är inte känt.

Hos patienter med dekompenenserad leversjukdom ska adefovir alltid användas i kombination med ett andra läkemedel, utan korsresistens mot adefovir, för att minska risken för resistens och för att uppnå snabb virussuppression.

Patienter skall undersökas var sjätte månad med avseende på biokemiska, virologiska och serologiska markörer för hepatit B.

Avbrytande av behandlingen kan övervägas enligt nedan:

- Hos HBeAg-positiva patienter utan cirros skall behandling ges i minst 6-12 månader efter bekräftad HBe-serokonversion (HBeAg-förlust och HBV-DNA-förlust med anti-HBe-detektion) eller tills HBs-serokonversion eller till dess att effekten går förlorad (se avsnitt 4.4). ALAT i serum och HBV-DNA-nivåer skall kontrolleras regelbundet efter avbruten behandling för att upptäcka eventuellt sent virologiskt recidiv.
- Hos HBeAg-negativa patienter utan cirros skall behandling ges minst tills HBs-serokonversion eller till dess att effektförlust påvisas. Vid långvarig behandling i mer än 2 år rekommenderas regelbundna bedömningar för att bekräfta att den valda behandlingen fortfarande är lämplig för patienten.

Hos patienter med dekomenserad leversjukdom eller cirros rekommenderas att behandlingen inte avbryts (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre: Det saknas dokumentation som kan stödja en dosrekommendation för patienter som är över 65 år (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion: Adefovir utsöndras via njurarna och dosintervallet måste justeras för patienter med kreatininclearance under 50 ml/min eller som står på dialys. Den rekommenderade dosfrekvensen, som är baserad på njurfunktion, får inte överskridas (se avsnitt 4.4 och 5.2). Den föreslagna justeringen av dosintervallet är baserad på extrapolering av begränsade uppgifter från patienter med terminal njursufficiens (*End Stage Renal Disease, ESRD*) och är möjligen inte optimal.

Patienter med kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min:

Till dessa patienter rekommenderas att adefovirdipivoxil (en 10 mg tablett) ges var 48:e timme. Det finns endast begränsade uppgifter om säkerheten och effekten med denna riktlinje för justering av dosintervallet. Det kliniska behandlingssvaret och njurfunktionen skall därför övervakas noggrant hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter med kreatininclearance < 30 ml/min och dialyspatienter:

Det saknas data om säkerhet och effekt som kan stödja användningen av adefovirdipivoxil hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min eller som står på dialys. Användning av adefovirdipivoxil rekommenderas därför inte till dessa patienter och skall endast övervägas om den potentiella nyttan uppväger de potentiella riskerna. I sådana fall tyder de begränsade uppgifter som är tillgängliga på att patienter med kreatininclearance mellan 10 och 29 ml/min kan ges adefovirdipivoxil (en 10 mg tablett) var 72:a timme; hemodialyspatienter kan ges adefovirdipivoxil (en 10 mg tablett) var 7:e dag efter 12 timmars kontinuerlig dialys (eller 3 dialysbehandlingar som var och en varar i 4 timmar). Dessa patienter skall övervakas noggrant med avseende på eventuella biverkningar och för att säkerställa att effekten upprätthålls (se avsnitt 4.4 och 4.8). Det finns inga rekommendationer om dosintervall för andra dialyspatienter (t.ex. patienter som står på ambulatorisk peritonealdialys) eller för patienter med kreatininclearance under 10 ml/min som inte står på hemodialys.

Nedsatt leverfunktion: Det krävs ingen dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Klinisk resistens: Lamivudinrefraktära patienter och patienter bärande på HBV med belägg för resistens mot lamivudin (mutationer vid rtL180M, rtA181T och/eller rtM204I/V) skall inte behandlas med adefovirdipivoxil som monoterapi i syfte att minska risken för resistens mot adefovir. Hos lamivudinrefraktära patienter samt hos patienter bärande på HBV med mutationer vid rtL180M och/eller rtM204I/V, kan adefovir användas i kombination med lamivudin. Emellertid, för patienter

bärande på HBV som innehåller rtA181T-mutationen, bör alternativa behandlingsregimer övervägas på grund av risken för minskad känslighet för adefovir (se avsnitt 5.1).

För att minska risken för resistens hos patienter som får monoterapi med adefovirdipivoxil, bör en justering övervägas om HBV-DNA i serum ligger kvar över 1 000 kopior/ml vid och utöver ett års behandling.

Pediatrisk population: Hepsera rekommenderas inte för användning till barn under 18 års ålder på grund av begränsningar hos tillgängliga data om säkerhet och effekt (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Hepsera tabletter skall tas en gång om dagen, oralt med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt: Patienter bör informeras om att behandlingen med adefovirdipivoxil inte har påvisats minska risken för överföring av hepatit B-virus till andra personer och att de därför fortfarande skall vidta lämpliga försiktighetsåtgärder.

Njurfunktion: Adefovir utsöndras via njurarna genom en kombination av glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Behandling med adefovirdipivoxil kan leda till nedsatt njurfunktion. Långvarig behandling med adefovirdipivoxil kan öka risken för nedsatt njurfunktion. Detta bör särskilt beaktas för patienter som både kan drabbas av eller som har en underliggande renal dysfunktion, och även för patienter som tar läkemedel som kan påverka njurfunktionen. Den allmänna risken för njurpåverkan är låg hos patienter med god njurfunktion.

Det rekommenderas att kreatininclearance beräknas för alla patienter innan behandling med adefovirdipivoxil inleds och att njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) kontrolleras var fjärde vecka under det första året och därefter var tredje månad. Hos patienter som eventuellt kan drabbas av nedsatt njurfunktion bör tätare kontroll av njurfunktionen övervägas.

Hos patienter som utvecklar njurinsufficiens och har framskriden leversjukdom eller cirros skall justering av dosintervallet för adefovir eller övergång till en alternativ behandling för hepatit B övervägas. Det rekommenderas inte att behandlingen för kronisk hepatit B avbryts hos dessa patienter.

Patienter med kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min:

Dosintervallet för adefovirdipivoxil skall justeras hos dessa patienter (se avsnitt 4.2). Dessutom skall njurfunktionen hos dessa patienter kontrolleras noggrant med intervall som är anpassade till den enskilda patientens hälsotillstånd.

Patienter med kreatininclearance < 30 ml/min och dialyspatienter:

Adefovirdipivoxil rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance < 30 ml/min eller som står på dialys. Administrering av adefovirdipivoxil till dessa patienter skall endast övervägas om den potentiella nyttan uppväger de potentiella riskerna. Om behandling med adefovirdipivoxil bedöms vara essentiell, skall dosintervallet justeras (se avsnitt 4.2). Dessa patienter skall övervakas noggrant med avseende på eventuella biverkningar och för att säkerställa att effekten upprätthålls.

Patienter som får läkemedel som kan påverka njurfunktionen:

Adefovirdipivoxil skall inte administreras samtidigt med tenofoviridisoproxilfumarat (Viread).

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som får andra läkemedel som kan påverka njurfunktionen eller utsöndras via njurarna (t.ex. cyklosporin och takrolimus, intravenösa aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, pentamidin, vankomycin eller läkemedel som utsöndras av

samma renala transportprotein, *human Organic Anion Transporter 1* (hOAT1), såsom cidofovir). Samtidig administrering av 10 mg adefovirdipivoxil med dessa läkemedel hos patienter kan leda till ökad serumkoncentration av antingen adefovir eller det samtidigt administrerade läkemedlet. Njurfunktionen hos dessa patienter skall kontrolleras noggrant med intervall som är avpassade till den enskilda patientens hälsotillstånd.

För den renala säkerheten hos patienter med lamivudinresistent HBV före och efter transplantation, se avsnitt 4.8.

Leverfunktion: Spontan exacerbation av kronisk hepatit B är relativt vanligt och kännetecknas av tillfälliga öknings av ALAT i serum. Efter inledande av antiviral behandling kan serum-ALAT stiga hos vissa patienter allt eftersom HBV-DNA-nivån i serum sjunker. Hos patienter med kompenserad leversjukdom åtföljs vanligen inte dessa öknings i serum-ALAT av förhöjd bilirubinkoncentration i serum eller leverdekomensation (se avsnitt 4.8).

För patienter med framskriden leversjukdom eller cirros kan risken för leverdekomensation vara större efter exacerbation av hepatit, vilken kan ha dödlig utgång. Hos dessa patienter, inklusive patienter med dekomenserad leversjukdom, rekommenderas inte att behandlingen avbryts och dessa patienter skall övervakas noggrant under behandlingen.

I den händelse att dessa patienter utvecklar njurinsufficiens, se *Njurfunktion* ovan.

Om det är nödvändigt att avbryta behandlingen skall patienter stå under noggrann kontroll i flera månader efter behandlingens slut, eftersom fall med exacerbation av hepatit har inträffat efter utsättande av 10 mg adefovirdipivoxil. Dessa exacerbationer uppstod i avsaknad av HBsAg-serokonversion och visade sig i form av förhöjt serum-ALAT och öknings av HBV-DNA i serum. Förhöjningarna av serum-ALAT som inträffade hos patienter med kompenserad leverfunktion som behandlades med 10 mg adefovirdipivoxil, åtföljdes inte av de kliniska förändringar och laborieförändringar som är associerade med leverdekomensation. Patienter skall övervakas noggrant efter behandlingens slut. De flesta fall av hepatitexacerbation efter behandlingen inträffade inom 12 veckor efter utsättande av 10 mg adefovirdipivoxil.

Laktacidosis och allvarlig hepatomegali med steatos: Förekomst av laktacidosis (utan hypoxemi), ibland med dödlig utgång och vanligen associerad med allvarlig hepatomegali och leversteatos, har rapporterats vid användning av nukleosidanaloger. Eftersom adefovir är strukturellt besläktad med nukleosidanaloger, kan inte denna risk uteslutas. Behandling med nukleosidanaloger skall utsättas när snabbt stigande aminotransferasnivåer, progressiv hepatomegali eller metabolisk acidosis/laktacidosis med okänd etiologi inträffar. Godartade gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar och buksmärta kan tyda på utveckling av laktacidosis. Svåra fall, ibland med dödlig utgång, har associerats med pankreatit, leversvikt/leversteatos, njursvikt och högre nivåer av serumlaktat. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av nukleosidanaloger till alla patienter (i synnerhet överviktiga kvinnor) med hepatomegali, hepatit eller andra kända riskfaktorer för leversjukdom. Dessa patienter skall följas noggrant.

Behandlande läkare bör skilja på transaminasökningarna som är svar på terapin och öknings som eventuellt är relaterade till laktacidosis, genom att kontrollera att förändringarna i ALAT åtföljs av förbättringar av andra laboriemarkörer för kronisk hepatit B.

Samtidig infektion med hepatit C eller D: Uppgifter saknas om effekten av adefovirdipivoxil för patienter som samtidigt är infekterade med hepatit C eller hepatit D.

Samtidig infektion med hiv: Endast begränsade uppgifter finns tillgängliga om säkerheten och effekten av 10 mg adefovirdipivoxil för patienter med kronisk hepatit B som samtidigt är hiv-infekterade. Hittills finns inga belägg för att en daglig dos på 10 mg adefovirdipivoxil leder till utveckling av adefovir-relaterade resistensmutationer i hiv:s omvända transkriptas. Det finns dock en potentiell risk för selektion av hiv-stammar som är resistenta mot adefovir, och möjligen korsresistenta mot andra antivirala läkemedel.

Om samtidig hiv-infektion föreligger skall behandling av hepatit B med adefovirdipivoxil så långt som möjligt begränsas till patienter vars hiv-RNA är under kontroll. Behandling med 10 mg adefovirdipivoxil har inte visat sig vara effektiv mot hiv-replikation och skall därför inte användas för att behandla hiv.

Äldre: Den kliniska erfarenheten av behandling av patienter över 65 år är mycket begränsad. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av adefovirdipivoxil till äldre, med tanke på den höga frekvensen av nedsatt njur- och hjärtfunktion hos dessa patienter och den ökade frekvensen av underliggande sjukdomar eller samtidig användning av flera läkemedel hos äldre.

Resistens: Resistens mot adefovirdipivoxil (se avsnitt 5.1) kan leda till virologiskt återfall vilket kan orsaka exacerbation av hepatit B och, mot bakgrund av den nedsatta leverfunktionen, leda till leverdekompensation med eventuell dödlig utgång. Virologisk respons skall övervakas noga hos patienter som behandlas med adefovirdipivoxil, med mätning av HBV-DNA var tredje månad. Om ökning av virusmängden uppträder skall resistenstest utföras. Om resistens uppstår, skall behandling justeras.

Hepsera innehåller laktosmonohydrat. Därför bör patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Risken för CYP450-relaterade interaktioner mellan adefovir och andra läkemedel är låg. Bedömningen baseras på kunskap om adefovirs eliminationsväg och på resultat från *in vitro*-experiment som visar att adefovir inte påverkar någon av de vanliga CYP-isoformerna, som man vet är involverade i human läkemedelsmetabolism. En klinisk studie med patienter som genomgått levertransplantation har visat att samtidig administration av adefovirdipivoxil 10 mg en gång om dagen och takrolimus, som är ett immunhämmande läkemedel som i huvudsak metaboliseras via CYP450-systemet, inte ger farmakokinetiska interaktioner. En farmakokinetisk interaktion mellan adefovir och det immunhämmande läkemedlet cyklosporin anses också osannolik, eftersom cyklosporin och takrolimus använder samma metaboliska väg. Takrolimus och cyklosporin kan dock påverka njurfunktionen och därför rekommenderas noggrann övervakning, när något av dessa läkemedel ges samtidigt med adefovirdipivoxil (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av 10 mg adefovirdipivoxil och 100 mg lamivudin ändrade inte den farmakokinetiska profilen hos något av de två läkemedlen.

Adefovir utsöndras renalt genom en kombination av glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Samtidig administrering av 10 mg adefovirdipivoxil och ett annat läkemedel, som utsöndras genom tubulär sekretion eller som ändrar den tubulära funktionen, kan öka serumkoncentrationen av adefovir eller det samtidigt administrerade läkemedlet (se avsnitt 4.4).

På grund av den stora farmakokinetiska variabiliteten hos pegylerat interferon kan inga definitiva slutsatser dras om effekten av samtidig administrering av adefovir och pegylerat interferon på något av de två läkemedlens farmakokinetiska profil. Även om en farmakokinetisk interaktion är osannolik med tanke på att de två läkemedlen elimineras via olika vägar, rekommenderas försiktighet om de administreras samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av adefovirdipivoxil måste åtföljas av användning av effektiv preventivmetod.

Graviditet

Det finns begränsade data från behandling av gravida kvinnor med adefovirdipivoxil.

Djurstudier med intravenös administrering av adefovir har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Studier av oralt behandlade djur tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Adefovirdipivoxil rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Adefovirdipivoxil skall endast användas under graviditet i de fall då eventuella fördelar väger upp den potentiella risken som fostret utsätts för.

Data saknas om effekten av adefovirdipivoxil på överföring av HBV från moder till barn. Sedvanliga rekommendationer för immunisering av småbarn skall därför följas för att förebygga neonatal smitta av HBV.

Amning

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Det rekommenderas att mödrar som behandlas med adefovirdipivoxil inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga om effekten av adefovirdipivoxil på fertiliteten i människa. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av adefovirdipivoxil på varken manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. På basis av säkerhetsprofilen och verknings sättet förväntas dock adefovirdipivoxil ha ingen eller försumbar effekt på förmågan.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofil

Hos patienter med kompenserad leversjukdom var de oftast rapporterade biverkningarna under 48 veckors behandling med adefovirdipivoxil asteni (13 %), huvudvärk (9 %), buksmärta (9 %) och illamående (5 %).

Hos patienter med dekompenenserad leversjukdom var de oftast rapporterade biverkningarna under upp till 203 veckors behandling med adefovirdipivoxil förhöjt kreatinin (7 %) och asteni (5 %).

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Bedömningen av biverkningar baseras på erfarenheter från uppföljning efter introduktion på marknaden och från tre pivotala kliniska studier på patienter med kronisk hepatit B:

- två placebokontrollerade studier i vilka 522 patienter med kronisk hepatit B och kompenserad leversjukdom fick dubbelblind behandling med 10 mg adefovirdipivoxil (n=294) eller placebo (n=228) i 48 veckor.
- en öppen studie i vilken patienter med lamivudinresistent HBV, före (n=226) och efter (n=241) levertransplantation, behandlades med 10 mg adefovirdipivoxil en gång om dagen i upp till 203 veckor (medianvärde 51 respektive 99 veckor).

Biverkningar som betraktades som möjligen relaterade till behandlingen listas nedan enligt organsystem och frekvens (se tabell 1). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Biverkningarna definierades i kategorierna mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och inga kända (identifierade genom säkerhetsuppföljning efter introduktion på marknaden där frekvensen inte kan beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Sammanfattning i tabellform av biverkningar associerade med adefovirdipivoxil baserad på kliniska studier och erfarenhet efter introduktion på marknaden

Frekvens	Adefovirdipivoxil
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Vanliga:	Huvudvärk
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Vanliga:	Diarré, kräkningar, buksmärta, dyspepsi, illamående, flatulens
Inga kända:	Pankreatit
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga:	Hudutslag, pruritus
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	
Inga kända:	Osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) och myopati, bägge associerade med proximal renal tubulopati
<i>Njurar och urinvägar:</i>	
Mycket vanliga:	Kreatininökningar
Vanliga:	Njursvikt, abnorm njurfunktion, hypofosfatemi
Inga kända:	Fanconis syndrom, proximal renal tubulopati
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Mycket vanliga:	Asteni

c. Beskrivning av valda biverkningar

Exacerbation av hepatit:

Kliniska och laboriemässiga belägg för exacerbationer av hepatit har påvisats efter utsättande av behandlingen med 10 mg adefovirdipivoxil (se avsnitt 4.4).

Långsiktiga säkerhetsdata hos patienter med kompenserad sjukdom:

I en långsiktig säkerhetsstudie av 125 HBeAg-negativa patienter med kompenserad leversjukdom förblev biverkningsprofilen i huvudsak oförändrad efter en medianexponering om 226 veckor. Inga kliniskt signifikanta förändringar i njurfunktionen observerades. Emellertid rapporterades lindriga till måttliga ökning av serumkreatininkoncentrationer, hypofosfatemi och sänkt karnitinkoncentration hos 3 %, 4 % respektive 6 % av patienterna vid förlängd behandling.

I en långsiktig säkerhetsstudie av 65 HBeAg-positiva patienter med kompenserad leversjukdom (efter en medianexponering om 234 veckor) hade 6 patienter (9 %) en bekräftad ökning av serumkreatinin med minst 0,5 mg/dl från baseline och 2 patienter avbröt studien på grund av den förhöjda serumkreatininkoncentrationen. Patienter med en bekräftad kreatininökning om $\geq 0,3$ mg/dl vecka 48 löpte statistiskt signifikant större risk för en senare bekräftad ökning av kreatinin på $\geq 0,5$ mg/dl. Hypofosfatemi respektive sänkt karnitinkoncentration rapporterades hos 3 % av de patienter som fick förlängd behandling.

Baserat på data efter introduktion på marknaden kan långvarig behandling med adefovirdipivoxil leda till progressiv påverkan på njurfunktionen med nedsatt njurfunktion som resultat (se avsnitt 4.4).

Säkerhet hos patienter med dekompenenserad sjukdom:

Njurtoxicitet är en viktig aspekt av säkerhetsprofilen för adefovirdipivoxil hos patienter med dekompenenserad leversjukdom. I kliniska studier av patienter på väntelistan och efter levertransplantation avbröt fyra procent (19/467) av patienterna behandlingen med adefovirdipivoxil på grund av renala biverkningar.

d. Pediatrisk population

På grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt ska Hepsera inte användas till barn under 18 års ålder (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Administrering av 500 mg adefovirdipivoxil dagligen i 2 veckor och 250 mg dagligen i 12 veckor har associerats med de sjukdomar i mag-tarmkanalen som listas ovan och anorexi.

Om överdosering sker måste patienten övervakas med avseende på tecken på toxicitet. Normal symtomatisk behandling skall insättas efter behov.

Adefovir kan elimineras med hemodialys. Medianvärdet för clearance av adefovir vid hemodialys är 104 ml/min. Eliminering av adefovir med peritonealdialys har inte studerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nukleosid och nukleotid omvänt-transkriptas-hämmare, ATC-kod: J05AF08

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt:

Adefovirdipivoxil är en oral prodrug till adefovir, en acyklisk nukleotidfosfonatanalog av adenosinmonofosfat, som aktivt transporteras in i däggdjursceller där det konverteras av värdens enzymer till adefovirdifosfat. Adefovirdifosfat hämmar virala polymeraser genom direkt kompetitiv hämning av det naturliga substratet (deoxyadenosintrifosfat) och orsakar DNA-kedjeavbrott när det har inkorporerats i virus-DNA. Adefovirdifosfat hämmar selektivt HBV-DNA-polymeraser vid koncentrationer som är 12, 700 och 10 gånger lägre än de som krävs för att hämma de humana DNA-polymeraserna α , β respektive γ . Adefovirdifosfat har en intracellulär halveringstid på 12 till 36 timmar i aktiverade och vilande lymfocyter.

Adefovir är aktivt mot hepadnavirus *in vitro*, inklusive alla gängse former av lamivudinresistent HBV (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), famciklovir-relaterade mutationer (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S eller rtV207I) och hepatit B immunoglobulin *escape*-mutationer (rtT128N och rtW153Q), samt i *in vivo*-djurmodeller av hepadnavirusreplikation.

Klinisk effekt och säkerhet:

Fördelarna med adefovirdipivoxil är baserade på histologiska, virologiska, biokemiska och serologiska svar hos vuxna med:

- HBeAg-positiv och HBeAg-negativ kronisk hepatit B med kompenserad leversjukdom
- lamivudinresistent HBV med antingen kompenserad eller dekompenenserad leversjukdom, inkluderande patienter före och efter levertransplantation eller med samtidig hiv-infektion. I majoriteten av dessa studier adderades 10 mg adefovirdipivoxil till pågående lamivudinbehandling hos patienter med behandlingssvikt på lamivudin.

I dessa kliniska studier hade patienterna aktiv virusreplikation (HBV-DNA \geq 100 000 kopior/ml) och förhöjda ALAT-nivåer (\geq 1,2 x övre normalgräns).

Erfarenhet från patienter med kompenserad leversjukdom: I två placebokontrollerade studier (totalt n=522) på HBeAg-positiva eller HBeAg-negativa patienter med kronisk hepatit B och kompenserad leversjukdom, uppvisades histologisk förbättring från baseline hos betydligt fler patienter ($p < 0,001$) i grupperna behandlade med 10 mg adefovirdipivoxil (53 respektive 64 %) än i placebogrupporna

(25 respektive 33 %) vid vecka 48. Förbättring definierades som en minskning från baseline med två eller fler poäng i Knodells nekroinflammationsskala utan samtidig försämring i Knodells fibrosskala. Histologisk förbättring observerades oavsett demografi och fasen av hepatit B-infektionen vid baseline, inklusive tidigare interferon-alfabehandling. Höga ALAT-nivåer (≥ 2 x övre normalgräns) och *Knodell Histology Activity Index (HAI)*-scores (≥ 10) samt låga HBV-DNA-nivåer ($< 7,6 \log_{10}$ kopior/ml) vid baseline var associerade med en större histologisk förbättring. Blindad bedömning med rangordning av både nekroinflammationsaktivitet och fibros vid baseline och vid vecka 48 visade att patienter behandlade med 10 mg adefovirdipivoxil hade förbättrats i graden av nekroinflammation och fibros i relation till de placebobehandlade patienterna.

Bedömning av fibrosförändringar efter 48 veckors behandling, med användning av Knodells *scores*, bekräftar att patienterna behandlade med adefovirdipivoxil 10 mg uppvisade större regression och mindre progression av fibrosen än patienterna behandlade med placebo.

I de två ovan nämnda studierna åtföljdes behandling med 10 mg adefovirdipivoxil av signifikant reduktion av HBV-DNA i serum (3,52 respektive 3,91 \log_{10} kopior/ml mot 0,55 och 1,35 \log_{10} kopior/ml), ökad andel patienter med normalisering av ALAT (48 och 72 % mot 16 och 29 %) eller ökad andel patienter med HBV-DNA i serum under analysgränserna (< 400 kopior/ml Roche Amplicor Monitor PCR-analys) (21 och 51 % mot 0 %) vid jämförelse med placebo. I studien på HBeAg-positiva patienter observerades HBeAg-serokonversion (12 %) och HBeAg-förlust (24 %) betydligt mer frekvent hos patienter behandlade med 10 mg adefovirdipivoxil än hos patienter behandlade med placebo (6 % respektive 11 %) efter 48 veckors behandling.

I den HBeAg-positiva studien gav behandling utöver 48 veckor ytterligare reduktion av HBV-DNA-nivåer i serum och ökning av andelen patienter med ALAT-normalisering, HBeAg-förlust och serokonversion.

I den HBeAg-negativa studien åtterandomiserades patienter som behandlades med adefovirdipivoxil (0-48 veckor) blint till att fortsätta med adefovirdipivoxil eller erhålla placebo i ytterligare 48 veckor. Vecka 96 hade patienter som fortsatt med adefovirdipivoxil 10 mg kvarstående suppression av serum-HBV med bibehållande av den minskning som observerats vecka 48. Hos fler än två tredjedelar av patienterna var suppressionen av HBV-DNA associerad med normalisering av ALAT-nivåer. Hos de flesta av de patienter som upphörde med adefovirdipivoxil återgick HBV-DNA- och ALAT-nivåer i serum mot baseline.

Behandling med adefovirdipivoxil resulterade i förbättring av leverfibros från baseline till 96 veckors behandling vid bedömning enligt *Ishak-score* (medianförändring: $\Delta = -1$). Inga skillnader i fibrosskalans median sågs mellan grupperna enligt Knodells fibrosskala.

De patienter som slutförde de första 96 veckorna av den HBeAg-negativa studien och behandlades med adefovirdipivoxil under vecka 49 till 96 erbjöds möjligheten att få öppen behandling med adefovirdipivoxil från studievecka 97 till vecka 240. Efter behandling med adefovirdipivoxil i upp till 240 veckor var nivåerna av serum-HBV-DNA fortfarande ej detekterbara och ALAT-nivåerna normaliserade, hos ungefär två tredjedelar av patienterna. Kliniskt och statistiskt signifikanta förbättringar av fibros observerades i förändringarna av *Ishak-score* från behandlingsstart med adefovirdipivoxil till studiens slut (vecka 240) (medianförändring: $\Delta = -1$). Vid studiens slut hade 7 av 12 patienter (58 %) med överbryggande fibros eller cirros vid baseline en förbättrad *Ishak-score* för fibros på ≥ 2 poäng. Fem patienter uppnådde och bibehöll HBsAg-serokonversion (HBsAg-negativ/anti-HBs-positiv).

Erfarenhet från patienter med lamivudinresistent HBV före och efter levertransplantation: I en klinisk studie med 394 patienter med kronisk hepatit B och lamivudinresistent HBV (före levertransplantation (n=186) och efter levertransplantation (n=208)), resulterade behandling med 10 mg adefovirdipivoxil i en medianreduktion av serum-HBV-DNA med 4,1 respektive 4,2 \log_{10} kopior/ml, vid vecka 48. I kohorten med patienter före levertransplantation och kohorten med patienter efter levertransplantation uppnådde 77 av 109 (71 %) respektive 64 av 159 (40 %) ej detekterbara HBV-DNA-nivåer vid vecka 48 ($< 1\,000$ kopior/ml Roche Amplicor Monitor PCR-analys). Behandling med 10 mg

adefovirdipivoxil uppvisade liknande effekt oavsett mönster av lamivudinresistenta HBV-DNA-polymerasmutationer vid baseline. Förbättringar eller stabilisering observerades i Child-Pugh-Turcotte-scores. Normalisering av ALAT, albumin, bilirubin och protrombintid sågs vid vecka 48 hos 51-85 % av patienterna.

I kohorten med patienter före levertransplantation uppnådde 25 av 33 (76 %) patienter ej detekterbara HBV-DNA-nivåer vid vecka 96 och hos 84 % av patienterna hade ALAT då normaliserats. I kohorten med patienter efter levertransplantation uppnådde 61 av 94 (65 %) och 35 av 45 (78 %) av patienterna ej detekterbara HBV-DNA-nivåer vid vecka 96 respektive vecka 144, och hos 70 % och 58 % av patienterna hade ALAT normaliserats vid dessa besök hos studieläkaren. Den kliniska betydelsen av dessa resultat med avseende på histologisk förbättring är inte känd.

Erfarenhet från patienter med kompenserad leversjukdom och lamivudinresistent HBV: Vid en dubbel-blind jämförande studie på patienter med kronisk hepatit B och lamivudinresistent HBV (n=58), uppvisades ingen reduktion av medianvärdet för HBV-DNA från baseline efter 48 veckors behandling med lamivudin. Behandling med enbart adefovirdipivoxil 10 mg eller i kombination med lamivudin i 48 veckor ledde till en liknande signifikant reduktion av medianvärdet för HBV-DNA-nivån i serum från baseline (4,04 log₁₀ kopior/ml respektive 3,59 log₁₀ kopior/ml). Den kliniska betydelsen av de observerade ändringarna i HBV-DNA har inte fastställts.

Erfarenhet från patienter med dekompenenserad leversjukdom och lamivudinresistent HBV: Hos 40 HBeAg-positiva eller HBeAg-negativa patienter med lamivudinresistent HBV och dekompenenserad leversjukdom behandlade med 100 mg lamivudin, ledde tillägg av behandling med 10 mg adefovirdipivoxil i 52 veckor till en medianreduktion av HBV-DNA med 4,6 log₁₀ kopior/ml. Även förbättrad leverfunktion observerades efter ett års behandling.

Erfarenhet från patienter med samtidig hiv-infektion och lamivudinresistent HBV: Vid en öppen studie med 35 patienter med kronisk hepatit B med lamivudinresistent HBV och samtidig hiv-infektion, resulterade fortsatt behandling med 10 mg adefovirdipivoxil i en fortskridande sänkning av HBV-DNA-nivån i serum samt ALAT-nivåer under hela behandlingen på upp till 144 veckor.

I en andra, öppen, enarmad studie lades 10 mg adefovirdipivoxil och pegylerat interferon-alfa-2a till pågående lamivudinbehandling hos 18 patienter med samtidig hiv-infektion och lamivudinresistent HBV. Alla patienter var HBeAg-positiva, och medianvärdet för CD4-celldatalet var 441 celler/mm³ (ingen patient hade CD4-celldatalet < 200 celler/mm³). Under behandlingen var HBV-DNA-nivån i serum signifikant lägre jämfört med baseline under upp till 48 veckors behandling, medan ALAT-nivåerna sjönk fortskridande från vecka 12. Det HBV-DNA-svar som erhållits under behandling upprätthölls dock inte efter behandlingen; när adefovirdipivoxil och pegylerat interferon-alfa-2a sattes ut, drabbades samtliga patienter av återfall av HBV-DNA. Inga patienter blev HBsAg- eller HBeAg-negativa under studien. På grund av studiens upplägg och det lilla urvalet, i synnerhet avsaknaden av behandlingsarmar med interferon-alfa-2a respektive adefovirdipivoxil som monoterapi, är det inte möjligt att dra formella slutsatser om den bästa behandlingsstrategin för patienter med samtidig hiv-infektion och lamivudinresistent HBV.

Klinisk resistens hos patienter som får adefovirdipivoxil som monoterapi och i kombination med lamivudin: Vid flera kliniska studier (patienter som var HBeAg-positiva, HBeAg-negativa, med lamivudinresistent HBV före och efter levertransplantation samt med lamivudinresistent HBV och samtidig hiv-infektion) genomfördes genotypiska analyser på HBV-isolat från 379 av totalt 629 patienter som behandlades med adefovirdipivoxil i 48 veckor. Inga HBV-DNA-polymerasmutationer associerade med resistens mot adefovir identifierades, när patienter genotypanalyserades vid baseline och vid vecka 48. Efter 96, 144, 192 och 240 veckors behandling med adefovirdipivoxil genomfördes resistenskontroll för 293, 221, 116 respektive 64 patienter. Två nya punktmutationer i en konserverad region identifierades i HBV-polymerasgenen (rtN236T och rtA181V), som medförde klinisk resistens mot adefovirdipivoxil. Den kumulativa sannolikheten för utveckling av dessa adefovir-associerade resistensmutationer var för samtliga patienter som behandlades med adefovirdipivoxil 0 % efter 48 veckor och cirka 2 %, 7 %, 14 % och 25 % efter 96, 144, 192 respektive 240 veckor.

Klinisk resistens i monoterapistudier med nukleosidnaiva patienter: Hos patienter som fick adefovirdipivoxil som monoterapi (HBeAg-negativ studie) var den kumulativa sannolikheten för utveckling av adefovir-associerade resistensmutationer 0 %, 3 %, 11 %, 18 % och 29 % vid vecka 48, 96, 144, 192 respektive 240. Dessutom var den långsiktiga (4–5 år) utvecklingen av resistens mot adefovirdipivoxil signifikant lägre hos patienter som hade serum-HBV-DNA under analysgränsen (< 1 000 kopior/ml) vid vecka 48 jämfört med patienter med serum-HBV-DNA över 1 000 kopior/ml vid vecka 48. Hos HBeAg-positiva patienter var förekomsten av adefovir-associerade resistensmutationer 3 % (2/65), 17 % (11/65) och 20 % (13/65) efter exponering med medianduration på 135, 189 respektive 235 veckor.

Klinisk resistens i studier där adefovirdipivoxil gavs som tillägg till lamivudin hos patienter med lamivudinresistens: I en öppen studie med patienter före och efter levertransplantation med kliniskt belagd lamivudinresistent HBV, observerades inga adefovir-associerade resistensmutationer vid vecka 48. Efter upp till 3 års exponering hade ingen patient som fick både adefovirdipivoxil och lamivudin utvecklat resistens mot adefovirdipivoxil. Fyra patienter som avbröt behandlingen med lamivudin utvecklade emellertid rtN236T-mutationen under monoterapi med adefovirdipivoxil och alla drabbades av återfall av serum-HBV-nivåerna.

Tillgängliga data såväl *in vitro* som för patienter tyder på att HBV som uttrycker den adefovir-associerade resistensmutationen rtN236T är känsligt för lamivudin. Preliminära kliniska data tyder på att den adefovir-associerade resistensmutationen rtA181V kan medföra minskad känslighet för lamivudin, och att den lamivudin-associerade mutationen rtA181T kan medföra minskad känslighet för adefovirdipivoxil.

Pediatrik population:

Effekt och säkerhet av en daglig dos på 0,25 mg/kg till 10 mg adefovirdipivoxil hos barn (i åldern 2 till < 18 år) undersöktes i en dubbel-blind, randomiserad, placebokontrollerad studie på 173 pediatrika patienter (115 fick adefovirdipivoxil, 58 fick placebo) som hade HBeAg-positiv kronisk hepatit B, serum ALT-nivåer $\geq 1,5$ x övre normalgräns (ULN) och kompenserad leversjukdom. Vid vecka 48 observerades hos barn i åldern 2 till 11 år ingen statistiskt signifikant skillnad mellan placeboarmen och adefovirdipivoxilarmen när det gällde andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet HBV-DNA < 1 000 kopior/ml i serum och normala ALAT-nivåer. I ungdomspopulationen (n=83) (i åldern 12 till < 18 år) uppnådde signifikant fler patienter som behandlades med adefovirdipivoxil det primära effektmåttet och fick signifikant sänkta nivåer av HBV-DNA i serum (23 %) jämfört med placebobehandlade patienter (0 %). Andelen personer som uppnådde HBeAg-serokonversion vid vecka 48 var dock likartad (11 %) i placeboarmen och 10 mg adefovirdipivoxilarmen för ungdomar.

Totalt sett överensstämde säkerhetsprofilen för adefovirdipivoxil hos barn med den kända säkerhetsprofilen hos vuxna patienter. Hos adefovirarmen observerades dock i jämförelse med placeboarmen en tendens av högre andel med minskad aptit och/eller ett minskat intag av föda. Vid vecka 48 och 96 tenderade genomsnittliga förändringar från baseline vad gäller vikt- och BMI Z-poäng att minska hos adefovirdipivoxilbehandlade patienter. Vecka 48 erbjöds alla placebobehandlade personer som inte uppvisade HBeAg- eller HbsAg-serokonversion och alla adefovirdipivoxilbehandlade personer möjligheten att få öppen behandling med adefovirdipivoxil från studievecka 49 till vecka 240. En hög frekvens (30 %) av uppblossande leversjukdom rapporterades efter avbrytande av behandling med adefovirdipivoxil under den 3 år långa öppna fasen av studien. För de få patienter som stod kvar på läkemedelsbehandling vecka 240 (n=12) var dessutom BMI Z-poängen lägre än den poäng som är typisk för deras ålder och kön. Mycket få patienter utvecklade adefovir-associerade mutationer fram till 5 år. Det antal patienter som stod kvar på läkemedel efter vecka 96 var emellertid begränsat. På grund av begränsningarna av tillgängliga kliniska data är det omöjligt att dra några definitiva slutsatser om nytta/risk-förhållandet för behandlingen med adefovir hos barn med kronisk hepatit B (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Adefovirdipivoxil är en dipivaloyloxymetylester-prodrug av det aktiva innehållsämnet adefovir, en acyklisk nukleotidanalog som aktivt transporteras in i celler där det konverteras av värdens enzymer till adefovirdifosfat.

Absorption: Den orala biotillgängligheten hos adefovir från 10 mg adefovirdipivoxil är 59 %. Efter oral administrering av en enstaka dos på 10 mg adefovirdipivoxil till patienter med kronisk hepatit B, uppnåddes medianen (intervall) för max. serumkoncentration (C_{max}) efter 1,75 timmar (0,58-4,0 tim). Medianvärdena för C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ var 16,70 (9,66-30,56) ng/ml respektive 204,40 (109,75-356,05) ng*tim/ml. Systemisk exponering för adefovir påverkades inte när 10 mg adefovirdipivoxil intogs med en fettrik måltid, medan t_{max} fördröjdes med två timmar.

Distribution: Prekliniska studier visar att adefovir fördelas till de flesta vävnader efter oral administrering av adefovirdipivoxil. De högsta koncentrationerna uppvisas i njure, lever och tarmvävnader. Bindning av adefovir till humana plasma- eller serumproteiner *in vitro* är $\leq 4\%$ vid en adefovir-koncentration från 0,1 till 25 $\mu\text{g/ml}$. Distributionsvolymen vid steady-state efter intravenös administrering av 1,0 eller 3,0 mg/kg/dag är 392 ± 75 respektive 352 ± 9 ml/kg.

Metabolism: Efter oral administrering omvandlas adefovirdipivoxil snabbt till adefovir. Vid koncentrationer betydligt högre ($> 4\,000$ gånger) än de som observerats *in vivo*, hämmade inte adefovir någon av följande humana CYP450-isoformer, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Med tanke på resultaten från dessa *in vitro*-experiment och adefovirs kända eliminationsväg är risken för CYP450-relaterade interaktioner mellan adefovir och andra läkemedel låg.

Eliminering: Adefovir utsöndras via njurarna genom en kombination av glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Medianen för (min. - max.) njurclearance av adefovir hos personer med normal njurfunktion ($Cl_{cr} > 80$ ml/min) är 211 ml/min (172-316 ml/min), ungefär två gånger beräknad kreatininclearance (Cockroft-Gault-metoden). Efter upprepad administrering av 10 mg adefovirdipivoxil återfinns 45 % av dosen som adefovir i urinen under 24 timmar. Adefovirkoncentrationen i plasma minskade biexponentiellt med ett medianvärde för halveringstiden för slutlig eliminering på 7,22 timmar (4,72-10,70 tim).

Linjäritet/icke-linjäritet: Farmakokinetiken hos adefovir är proportionell mot dosen, när ämnet ges som adefovirdipivoxil i dosområdet 10 till 60 mg. Upprepade doser av adefovirdipivoxil 10 mg dagligen påverkade inte adefovirs farmakokinetik.

Kön, ålder och etnicitet: Adefovirs farmakokinetik var densamma hos manliga och kvinnliga patienter. Farmakokinetiska studier har inte utförts på äldre. Farmakokinetiska studier har huvudsakligen utförts på kaukasiska patienter. Tillgängliga data tycks inte tyda på skillnader i farmakokinetik med avseende på ras.

Nedsatt njurfunktion: Medelvärdet (\pm SD) för adefovirs farmakokinetiska parametrar efter administrering av en enstaka dos på 10 mg adefovirdipivoxil till patienter med olika grader av njurfunktionsnedsättning anges i tabellen nedan:

Njurfunktionsgrupp	Normal	Lindrigt nedsatt	Måttligt nedsatt	Svårt nedsatt
Kreatininclearance (ml/min) vid baseline	> 80 (n=7)	50-80 (n=8)	30-49 (n=7)	1029 (n=10)
C_{max} (ng/ml)	17,8 \pm 3,2	22,4 \pm 4,0	28,5 \pm 8,6	51,6 \pm 10,3
$AUC_{0-\infty}$ (ng*tim/ml)	201 \pm 40,8	266 \pm 55,7	455 \pm 176	1240 \pm 629
CL/F (ml/min)	469 \pm 99,0	356 \pm 85,6	237 \pm 118	91,7 \pm 51,3
CL _{renal} (ml/min)	231 \pm 48,9	148 \pm 39,3	83,9 \pm 27,5	37,0 \pm 18,4

Vid fyra timmars hemodialys eliminerades ca 35 % av adefovirdosen. Effekten av peritonealdialys på utsöndringen av adefovir har inte utvärderats.

Det rekommenderas att dosintervallet för 10 mg adefovirdipivoxil justeras för patienter med kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min. Adefovirdipivoxil rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance < 30 ml/min eller till patienter som står på dialys (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion: De farmakokinetiska egenskaperna var ungefär desamma hos patienter med måttligt och svårt nedsatt leverfunktion som hos friska försökspersoner (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population: Farmakokinetiken hos adefovirdipivoxil studerades i en effekt- och säkerhetsstudie med en daglig dos av 0,25 mg/kg till 10 mg adefovirdipivoxil hos barn (i åldern 2 till < 18 år). Den farmakokinetiska analysen visade att adefovirkoncentrationen var likartad i 3 åldersgrupper, 2 till 6 år (0,3 mg/kg), 7 till 11 år (0,25 mg/kg) och 12 till 17 år (10 mg) och att alla åldersgrupper uppnådde målkoncentrationen av adefovir (för effektresultat se avsnitt 5.1). Målkoncentrationen baserades på plasmakoncentrationer av adefovir hos vuxna patienter med kronisk hepatit B med etablerade säkerhets- och effektprofiler.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den primära, dosbegränsande toxiska effekten som associerades med administrering av adefovirdipivoxil hos djur (mus, råtta och apa) var renal tubulär nefropati, kännetecknad av histologiska förändringar och/eller ökning av BUN och serumkreatinin. Nefrotoxicitet observerades hos djur vid systemisk exponering minst 3-10 gånger högre än de som uppnås hos människa vid den rekommenderade behandlingsdosen på 10 mg/dag.

Inga effekter på fertilitet hos hon- eller handjur, eller reproduktionsförmåga, noterades hos råtta och ingen embryotoxicitet eller teratogenicitet uppvisades hos råtta eller kanin efter oral administrering av adefovirdipivoxil.

Vid intravenös administrering av adefovir till dräktig råtta i doser associerade med märkbar modertoxicitet (systemisk exponering 38 gånger den som uppnås hos människa med den terapeutiska dosen), observerades embryotoxicitet och en ökad frekvens av fostermissbildningar (anasarka, reducerad ögonkurvatur, navelbräck och skarpt böjd svans). Inga negativa effekter på utvecklingen noterades vid systemiska exponeringar ca 12 gånger den som uppnås hos människa med den terapeutiska dosen.

Adefovirdipivoxil var mutagen i ett *in vitro*-test på muslymfomceller (med eller utan metabolisk aktivering), men var inte klastogent i ett musmikrokärn-test *in vivo*.

Adefovir var inte mutagen i ett mikrobiellt mutagenicitets-testsystem med *Salmonella typhimurium* (Ames) och *Escherichia coli* med eller utan metabolisk aktivering. Adefovir gav upphov till kromosomavvikelser i ett *in vitro*-test utan metabolisk aktivering med humana perifera lymfocyter.

Ingen behandlingsrelaterad ökning av tumörfrekvensen hos vare sig mus eller råtta (systemiska exponeringar ca 10 respektive 4 gånger dem som uppnås hos människa med behandlingsdosen på 10 mg/dag) noterades i karcinogenicitets-studier med adefovirdipivoxil.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pregelatiniserad stärkelse
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut flaskan väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Hepsera tillhandahålls i HDPE-flaskor med barnskyddande förslutning. Varje flaska innehåller 30 tabletter, kiselgel som torkmedel och fiberförpackningsmaterial.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 flaska med 30 tabletter och ytterkartonger som innehåller 90 (3 flaskor med 30) tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06 Mars 2003
Datum för den senaste förnyelsen: 06 Mars 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning åtar sig att säkerställa kontinuerlig bedömning av adefovirrelaterad korsresistens mot etablerade och nya nukleos(t)idanaloger och lämna in genomgångar av sådana bedömningar när nya data blir tillgängliga. Adefovirs roll och tillägg av lamivudin+adefovir i strategin för HBV-behandling ska regelbundet diskuteras mot bakgrund av nya data.	När data blir tillgängliga

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ KARTONG OCH FLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Hepsera 10 mg tabletter
Adefovirdipivoxil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 10 mg adefovirdipivoxil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat, se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter.
90 (3 flaskor med 30) tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut flaskan väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/251/001 30 tabletter
EU/1/03/251/002 90 (3 flaskor med 30) tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Hepsera
[bara på yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Hepsera 10 mg tabletter Adefovirdipivoxil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Hepsera är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Hepsera
3. Hur du tar Hepsera
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Hepsera ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. VAD HEPSERA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Vad Hepsera är

Hepsera tillhör en grupp läkemedel som kallas antivirala läkemedel.

Vad det används för

Hepsera används för att behandla kronisk hepatit B hos vuxna, en infektion orsakad av hepatit B-virus (HBV).

Infektion med hepatit B-virus leder till att levern skadas. Hepsera minskar mängden virus i kroppen och har visats minska leverskadan.

2. VAD DU BEHÖVER VETA INNAN DU TAR HEPSERA

Ta inte Hepsera

- **Om du är allergisk** mot adefovir, adefovirdipivoxil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- **Tala omedelbart om för din läkare** om du kan vara allergisk mot adefovir, adefovirdipivoxil eller något annat innehållsämne i Hepsera.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Hepsera.

- **Tala om för din läkare om du har haft en njursjukdom**, eller om prover har visat att du har problem med njurarna. Hepsera kan påverka njurfunktionen. Risken för att detta sker ökar vid långvarig användning av Hepsera. Din läkare bör ta prover för att kontrollera att njurarna och levern fungerar som de ska, före och under behandlingen. Beroende på resultaten kan din läkare ändra på hur ofta du ska ta Hepsera.
- Om du är över 65 år kan din läkare kontrollera ditt hälsotillstånd noggrannare.

- **Sluta inte att ta Hepsera** utan att rådgöra med din läkare.
- **När du har slutat att ta Hepsera ska du omedelbart tala om för din läkare** om du får några nya, ovanliga eller förvärrade symtom som du märker efter avslutad behandling. Vissa patienter har haft symtom eller blodprovresultat som har visat att deras hepatit har förvärrats efter avslutad behandling med Hepsera. Det är därför bäst att din läkare kontrollerar ditt hälsotillstånd även efter avslutad behandling med Hepsera. Du kan behöva lämna blodprover i flera månader efter behandling.
- **När du har börjat behandlingen med Hepsera:**
 - **ska du vara uppmärksam på eventuella tecken på mjölksyraacidosis** – se avsnitt 4, Eventuella biverkningar.
 - **ska din läkare ordna med blodprover var tredje månad** för att kontrollera att läkemedlet håller din kroniska infektion med hepatit B under kontroll.
- **Var noga med att inte smitta andra människor.** Hepsera minskar inte risken för att du ska smitta andra med HBV via sexuell kontakt eller blodsmitta. Du måste fortsätta att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika detta. Det finns ett vaccin som skyddar dem som riskerar att bli smittade med HBV.
- Om du är hiv-positiv, kommer detta läkemedel inte att hålla din hiv-infektion under kontroll.

Barn och ungdomar

- **Hepsera ska inte användas till barn** eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Hepsera

- Ta inte Hepsera om du tar något annat läkemedel som innehåller tenofovir.
- **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria läkemedel och naturläkemedel.
- **Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare** om du tar eller nyligen har tagit något av följande läkemedel som kan skada njurarna eller interagera med Hepsera:
 - vankomycin och aminoglykosider, mot bakteriella infektioner
 - amfotericin B, mot svampinfektioner
 - foskarnet, cidofovir eller tenofovirdisoproxilfumarat, mot virusinfektioner
 - pentamidin, mot andra typer av infektioner.

Hepsera med mat och dryck

Hepsera kan tas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- **Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid** eller planerar att bli gravid. Det är inte känt om Hepsera är säkert att använda under graviditet hos människor.
- **Använd en effektiv preventivmetod** för att undvika att bli gravid, om du är en fertil kvinna som tar Hepsera.

- **Amma inte medan du tar Hepsera.** Det är inte känt om den aktiva substansen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk.

Hepsera innehåller laktos

Om du är laktosintolerant, eller om du har fått veta att du inte tål vissa sockerarter, ska du berätta det för din läkare innan du tar Hepsera.

3. HUR DU TAR HEPSERA

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Detta för att vara säker på att ditt läkemedel ger full effekt och för att minska utvecklingen av resistens mot behandlingen. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- **Rekommenderad dos** är en 10 mg tablett varje dag, intagen med eller utan mat.
- **Annan dos** kan ges till patienter med **njurproblem**.

Om du har tagit för stor mängd av Hepsera

Om du oavsiktligt tar för många Hepsera-tabletter, kontakta omedelbart din läkare eller närmaste sjukhus.

Om du har glömt att ta Hepsera eller om du kräks

Det är viktigt att du inte glömmet någon dos.

- **Om du glömmet en dos** Hepsera, ta den så snart du kan och ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- **Om det snart är dags att ta nästa dos**, ska du hoppa över den glömda dosen. Vänta och ta nästa dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos (två doser nära efter varandra).
- **Om du kräks mindre än 1 timme efter det att du har tagit Hepsera**, ska du ta en ny tablett. Du behöver inte ta någon ny tablett om du kräks mer än 1 timme efter det att du har tagit Hepsera.

Om du slutar att ta Hepsera

- **Tala omedelbart om för din läkare om du får några nya, ovanliga eller förvärrade symtom** som du märker efter avslutad behandling. Se avsnitt 2 för mer information.
- **Sluta inte att ta Hepsera** utan att rådfråga din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket sällsynta biverkningar

(Biverkningar som uppträder hos färre än 1 av 10 000 personer som tar Hepsera)

- **Mjölksyraacidosis är en allvarlig men mycket sällsynt biverkan av att ta Hepsera.** Hepsera kan orsaka för mycket mjölksyra i blodet och förstoring av levern. Mjölksyraacidosis uppträder oftare hos kvinnor, särskilt om de är mycket överviktiga. Människor med leversjukdom kan också löpa risk.

Några av tecknen på mjölksyraacidosis är:

- Illamående och kräkningar
- Magont

Kontakta omedelbart din läkare om du får något av dessa symtom. De är desamma som några av Hepseras vanliga biverkningar. Om du får något av dem är det sannolikt inte allvarligt, men du måste kontrollera det. Din läkare kommer att kontrollera dig regelbundet medan du tar Hepsera.

Vanliga biverkningar

(Biverkningar som uppträder hos 1 till 10 av 100 personer som tar Hepsera)

- Huvudvärk
- Illamående
- Diarré
- Matsmältningsbesvär, inklusive gasbildning eller obehag efter måltider
- Magont
- Njurproblem, som visar sig i blodprover

Tala med läkare eller apotekspersonal om du oroar dig för något av dessa symtom.

Mycket vanliga biverkningar

(Biverkningar som uppträder hos fler än 10 av 100 personer som tar Hepsera)

- Svaghet

Tala med läkare eller apotekspersonal om du oroar dig för detta.

Biverkningar före eller efter levertransplantation

Vissa patienter har upplevt:

- Hudutslag och klåda - vanligt
- Illamående eller kräkning - vanligt
- Njursvikt - vanligt
- Njurproblem - mycket vanligt

Tala med läkare eller apotekspersonal om du oroar dig för något av detta.

- Blodprover kan också visa sänkta fosfatnivåer (vanligt) eller förhöjda kreatininnivåer (mycket vanligt) i blodet.

Andra eventuella biverkningar

Vissa patienter kan också få:

- Njursvikt
- Skada i njuren (njurtubuliceller)
- Njurproblem kan leda till nedsatt benhårdhet (som orsakar skelettsmärta och ibland frakturer) och muskelsmärta eller muskelsvaghet
- Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. HUR HEPSERA SKA FÖRVARAS

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan och kartongen efter {EXP}. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C (86 °F). Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut flaskan väl.

Lämna överblivna tabletter till apoteket. Behåll dem endast om din läkare säger åt dig att göra det. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. FÖRPACKNINGENS INNEHÅLL OCH ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- **Den aktiva substansen** i Hepsera är adefovirdipivoxil. Varje tablett innehåller 10 mg adefovirdipivoxil.
- Övriga innehållsämnen är: pregelatiniserad stärkelse, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, talk och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hepsera 10 mg tabletter är runda, vita till benvita tabletter. Tabletterna är präglade med ”GILEAD” och ”10” på ena sidan och en stiliserad kontur av en lever på den andra sidan. Hepsera 10 mg tabletter tillhandahålls i flaskor som innehåller 30 tabletter och med kiselgel som torkmedel. Torkmedlet finns antingen i en separat påse eller en liten dosa och får ej sväljas.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 flaska med 30 tabletter och ytterkartonger som innehåller 90 (3 flaskor med 30) tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

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

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd
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 International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.