

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hepsera 10 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg adefoviiridipivoksiilia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 113 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä, tasaisia, viistoreunaisia tabletteja, joiden halkaisija on 7 mm ja joiden yhdellä puolella on kaiverrus ”GILEAD” ja ”10” ja toisella tyylitelty kuva maksasta.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Hepsera on tarkoitettu kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon aikuisilla, joilla on:

- maksasairaus ja viitteitä aktiivisesta virusten replikaatiosta, pysyvästi kohonneet seerumin alaniiniaminotransferaasiarvot (S-ALAT) sekä histologisia viitteitä aktiivisesta maksatulehduksesta ja fibroosista ilman vajaatoimintaa. Hepsera-hoidon aloittamista tulee harkita vain, kun käytettävissä ei ole vaihtoehtoista antiviraalista lääkettä, jonka geneettinen este resistenssin kehittymiselle on voimakkaampi, tai sellainen ei sovellu käytettäväksi (ks. kohta 5.1).
- maksasairaus, johon liittyy vajaatoiminta, yhdistelmänä sellaisen toisen lääkkeen kanssa, joka ei ole Hepsera-valmisteelle ristiresistentti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon.

#### Annostus

*Aikuiset:* Hepsera-valmisteen suositeltu annos on 10 mg (yksi tabletti) kerran päivässä suun kautta ruoan kanssa tai ilman.

Annostusta ei saa ylittää.

Suotuisinta hoitoaika ei tunneta. Hoitovasteen ja pitkäaikaisvaikutusten kuten hepatosellulaarisen syövän tai kompensoimattoman kirroosin välistä yhteyttä ei tunneta.

Potilaille, joilla on maksasairaus, johon liittyy vajaatoimintaa, adefoviiriä tulee aina käyttää yhdistelmänä sellaisen toisen lääkkeen kanssa, joka ei ole adefoviirille ristiresistentti. Näin voidaan pienentää resistenssin riskiä ja vähentää virusten määrää nopeasti.

Potilaita tulee tarkkailla kuuden kuukauden välein hepatiitti B:n biokemiallisten, virologisten ja serologisten merkkien suhteen.

*Hoidon keskeyttämistä voidaan harkita seuraavissa tapauksissa:*

- HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään 6-12 kuukautta HBe-serokonversion (HBeAg:n häviäminen ja HBV DNA:n häviäminen anti-HBe:n havaitsemisen yhteydessä) vahvistuksen jälkeen tai HBs-serokonversioon tai tehon menetykseen saakka (ks. kohta 4.4). S-ALAT- ja seerumin HBV DNA-tasoja on seurattava säännöllisesti hoidon keskeyttämisen jälkeen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi.
- HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään HBs-serokonversioon saakka tai kunnes saadaan näyttöä tehon menetyksestä. Hoidon jatkuessa yli 2 vuotta suositellaan säännöllistä uudelleen arviointia, jotta vahvistetaan valitun hoidon jatkamisen edelleen sopivan potilaalle.

Hoidon keskeyttämistä ei suositella potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa aiheuttava sairaus tai kirroosi (ks. kohta 4.4).

#### Erityisryhmät

*Vanhuksat:* Yli 65-vuotiaiden annossuositusta tukevaa tietoa ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

*Heikentynyt munuaisten toiminta:* Adefoviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta erittymällä ja annosväliä joudutaan muuttamaan potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Munuaisten toiminnan mukaan suositeltua annosväliä ei saa ylittää (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annosvälin muutosehdotus perustuu vähäisiin tietoihin loppuvaiheen munuaistautia (*End Stage Renal Disease, ESRD*) sairastavista potilaista eikä välttämättä ole suotuisin.

*Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30–49 ml/min:*

On suositeltavaa antaa näille potilaille adefoviiridipivoksiilia (yksi 10 mg:n tabletti) 48 tunnin välein. Näiden annosvälien muuntelusuositusten turvallisuudesta ja tehosta on ainoastaan vähän tietoja. Siitä syystä näiden potilaiden kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).

*Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, ja dialyysipotilaat:*

Ei ole olemassa turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja, jotka tukisivat adefoviiridipivoksiilin käyttöä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Sen vuoksi adefoviiridipivoksiilin käyttöä ei suositella näillä potilailla ja sitä tulee harkita ainoastaan, mikäli mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi. Näissä tapauksissa käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella arvioidaan, että potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 10-29 ml/mg, adefoviiridipivoksiilia (yksi 10 mg:n tabletti) voidaan antaa 72 tunnin välein; hemodialyysia saaville potilaille adefoviiridipivoksiilia (yksi 10 mg:n tabletti) voidaan antaa 7 vuorokauden välein 12 tunnin pituisen jatkuvan dialyysin jälkeen (tai 3 dialyysijakson jälkeen, joista kukin kestää 4 tuntia). Näitä potilaita tulee seurata tarkoin mahdollisten haittavaikutusten varalta ja tehon säilymisen varmistamiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Annosvälisuosituksia ei ole käytettävissä potilaille, jotka käyttävät muita dialyysimuotoja (esim. avohoidossa peritoneaalidialyysihoitoa saavat potilaat) eikä potilaille, jotka eivät saa hemodialyysihoitoa ja joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min.

*Heikentynyt maksan toiminta:* Heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

*Kliininen resistenssi:* Potilaita, jotka eivät reagoi lamivudiinihoitoon, ja potilaita, joilla esiintyy HBV ja sen kanssa viitteitä resistenssistä lamivudiinille (rtL180M:n, rtA181T:n ja/tai rtM204I/V:n mutaatiot), ei tulisi hoitaa adefoviiridipivoksiililla monoterapiana adefoviiriresistenssin riskin pienentämiseksi. Adefoviiria voidaan käyttää yhdessä lamivudiinin kanssa potilailla, jotka eivät reagoi lamivudiinihoitoon, ja potilailla, joilla esiintyy HBV rtL180M:n ja/tai rtM204I/V:n mutaation kanssa.

Potilaille, joilla esiintyy HBV rtA181T:n mutaation kanssa, tulee kuitenkin harkita vaihtoehtoisia hoitoja heikentyneen adefoviiriherkkyyden riskin vuoksi (ks. kohta 5.1).

Resistenssin riskin pienentämiseksi adefoviiridipivoksiilia monoterapiana saavilla potilailla tulisi harkita hoidon muuttamista, jos seerumin HBV DNA-arvo pysyy yli 1 000 kopiota/ml vuoden kuluttua hoidosta tai sen jälkeen.

*Pediatriset potilaat:* Hepsera-valmisteen käyttöä ei suositella alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla, koska turvallisuudesta ja tehosta on saatavilla rajallisesti tietoa (ks. kohta 5.1).

#### Antotapa

Hepsera-tabletit tulee ottaa kerran päivässä suun kautta ruoan kanssa tai ilman.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

*Yleistä:* Potilaille on syytä kertoa, että adefoviiridipivoksiilin ei ole todettu vähentävän hepatiitti B -viruksen tarttumisriskiä muihin ihmisiin, minkä vuoksi asianmukaisia varotoimia on edelleen noudatettava.

*Munuaisten toiminta:* Adefoviiri erittyy munuaisten kautta suodattamalla munuaiskeräisistä ja aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Adefoviiridipivoksiilihoito saattaa aiheuttaa munuaisten toiminnan heikentymistä. Pitkään jatkuva adefoviiridipivoksiilihoito saattaa suurentaa munuaisten toiminnan heikentymisen riskiä. Vaikka munuaisten toiminnan heikentymisen riski on pieni potilailla, joiden munuaistoiminta on riittävä, se on erityisen merkittävä sekä potilailla, joilla on riski saada tai joilla ennestään on munuaisten toimintahäiriö, että potilailla, jotka käyttävät munuaisten toimintaan mahdollisesti haitallisesti vaikuttavia lääkevalmisteita.

Kreatiniinipuhdistuman laskeminen on suositeltavaa kaikilla potilailla ennen adefoviiridipivoksiilihoidon aloittamista ja potilaiden munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistumaa ja seerumin fosfaattiarvoja) tulee tarkkailla neljän viikon välein ensimmäisen vuoden aikana ja tämän jälkeen kolmen kuukauden välein. Jos potilaalla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski, on harkittava munuaistoiminnan tiheämpää tarkkailua.

Potilailla, joilla ilmenee munuaisten vajaatoiminta ja joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai maksakirroosi, adefoviirin annosvälin muuttamista tai B -hepatiittihoidon vaihtamista toiseen hoitoon tulee harkita. Kroonisen B -hepatiitin hoidon keskeyttämistä ei suositella näiden potilaiden kohdalla.

*Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30-49 ml/min:*

Adefoviiridipivoksiilin annosväli tulee sovittaa näillä potilailla (ks. kohta 4.2). Lisäksi munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin niin usein kuin kunkin potilaan terveydentila sitä edellyttää.

*Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, ja dialyysipotilaat:*

Adefoviiridipivoksiilia ei suositella potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Adefoviiridipivoksiilin antoa näille potilaille ei suositella ja sitä tulee harkita ainoastaan, mikäli mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi. Mikäli hoitoa adefoviiridipivoksiililla pidetään välttämättömänä, annosväli tulee sovittaa (ks. kohta 4.2). Näitä potilaita tulee seurata tarkoin mahdollisten haittavaikutusten varalta ja tehon säilymisen varmistamiseksi.

*Potilaat, jotka käyttävät munuaisten toimintaan mahdollisesti vaikuttavia lääkevalmisteita:*

Adefoviiridipivoksiilia ei tule antaa samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (Viread) kanssa.

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka käyttävät muita lääkevalmisteita, jotka saattavat vaikuttaa munuaisten toimintaan tai jotka erittyvät munuaisten kautta (esim. siklosporiini ja takrolimuusi, suonensisäiset aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, pentamidiini, vankomysiini tai lääkevalmisteet, jotka erittyvät saman munuaistransportterin hOAT1:n (*human Organic Anion Transporter 1*) kautta kuten sidofoviiri). 10 mg adefoviiridipivoksiilin samanaikainen annostelu näiden lääkevalmisteiden kanssa potilailla saattaa nostaa joko seerumin adefoviiripitoisuuksia tai samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen pitoisuuksia. Näiden potilaiden munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin niin usein kuin kunkin potilaan terveydentila sitä edellyttää.

Munuaisia koskevista turvallisuusohjeista potilailla, joilla on lamivudiinille resistentti HBV ennen maksansiirtoa ja sen jälkeen, ks. kohta 4.8.

*Maksan toiminta:* Kroonisen hepatiitti B -infektion spontaanit pahenemiset ovat suhteellisen yleisiä ja niille ovat ominaisia ohimenevät S-ALAT-arvojen nousut. Virushoidon aloittamisen jälkeen S-ALAT saattaa joillakin potilailla nousta samanaikaisesti HBV DNA-tasojen laskun kanssa. Potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa, S-ALAT-nousuihin ei yleensä liity seerumin bilirubiinipitoisuuksien nousua eikä maksan vajaatoiminnan ilmaantumista (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai maksakirroosi, saattaa olla suurempi maksan vajaatoiminnan vaara hepatiitin pahenemisvaiheen jälkeen, mikä saattaa johtaa kuolemaan. Näiden potilaiden kohdalla, mukaan lukien potilaat, joilla on dekompensoitu maksasairaus, ei suositella hoidon keskeyttämistä ja näitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana.

Munuaisten vajaatoiminnasta näillä potilailla, ks. *Munuaisten toiminta*.

Jos hoidon keskeyttäminen on välttämätöntä, potilaita on seurattava tarkoin useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen, koska hepatiitin pahenemista on ilmennyt 10 mg adefoviiridipivoksiilihoidon päättymisen jälkeen. Nämä pahenemiset esiintyivät ilman HBeAg-serokonversiota ja ne ilmenivät kohonneina S-ALAT- ja seerumin HBV DNA-arvoina. Kohonneisiin S-ALAT-arvoihin potilailla, joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa ja jotka olivat saaneet 10 mg adefoviiridipivoksiilia, ei liittynyt maksan vajaatoimintaan viittaavia kliinisiä merkkejä tai laboratorioarvojen muutoksia. Potilaita tulee seurata tarkoin hoidon lopettamisen jälkeen. Useimmat pahenemistapaukset esiintyivät 12 viikon sisällä 10 mg adefoviiridipivoksiilihoidon päättymisestä.

*Laktaattiasidoosi ja vakava hepatomegalia, joihin liittyy maksan rasvoittuminen:*

Laktaattiasidoositapauksia (ilman hypoksemiaa), joskus kuolemaan johtavia, joihin yleensä liittyy vakava hepatomegalia ja maksan rasvoittuminen, on raportoitu nukleosidianalogien käytön yhteydessä. Koska adefoviiri on rakenteellista sukua nukleosidianalogeille, tätä riskiä ei voida sulkea pois. Nukleosidianalogihoito tulee lopettaa jos aminotransferaasiarvot nousevat äkillisesti, potilaalla ilmenee progressiivinen hepatomegalia tai tuntemattomasta syystä johtuva metabolen/laktaattiasidoosi. Lievät ruoansulatusoireet kuten pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu saattavat olla merkkejä laktaattiasidoosin kehittymisestä. Vakaviin, joskus kuolemaan johtaviin tapauksiin, liittyy pankreatiitti, maksan vajaatoiminta/maksan rasvoittuminen, munuaisten vajaatoiminta ja korkeahkot seerumin laktaattiarvot. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä nukleosidianalogeja potilaille (erityisesti ylipainoisille naisille), joilla on hepatomegalia, hepatiitti tai muita tunnettuja maksatautien riskitekijöitä. Näitä potilaita tulee seurata tarkoin.

Hoidosta johtuvien kohonneiden transaminaasiarvojen ja mahdollisesti laktaattiasidoosiin liittyvien nousujen erottamiseksi toisistaan lääkärin tulisi varmistaa, että ALAT-arvojen muutoksiin liittyy muiden krooniseen hepatiitti B:hen liittyvien laboratorioarvojen paraneminen.

*Samanaikainen hepatiitti C- tai D-infektio:* Adefoviiridipivoksiilin tehosta ei ole olemassa tietoa potilailla, joilla on samanaikaisesti hepatiitti C tai D.

*Samanaikainen HIV-infektio:* 10 mg adefoviiridipivoksiilin turvallisuudesta ja tehosta on saatavissa vähäisesti tietoa potilailla, joilla samanaikaisesti on krooninen hepatiitti B- ja HIV-infektio. Tähän mennessä ei ole viitteitä siitä, että päivittäin annosteltu 10 mg adefoviiridipivoksiili aiheuttaisi siihen

liittyviä HIV:n käänteiskopioijaentsyymien mutaatioita. Siitä huolimatta on olemassa adefoviirille resistenttien ja muille antiviraalisille lääkevalmisteille mahdollisesti ristiresistenttien HIV-kantojen valikoitumisen vaara.

Mikäli mahdollista hepatiitti B -infektion hoito adefoviiridipivoksiilillä potilaalla, jolla on myös HIV-infektio, tulee rajata niihin tapauksiin, joissa HIV RNA on hallinnassa. 10 mg adefoviiridipivoksiilihoidon ei ole todettu estävän HI-viruksen replikaatiota tehokkaasti eikä sitä niin ollen pidä käyttää HIV-infektion hallintaan.

*Vanhuksset:* Kliininen kokemus yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidosta on hyvin vähäistä. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä adefoviiridipivoksiilia vanhuksille ottaen huomioon, että heikentynyt munuaisten tai sydämen toiminta on yleisempää näillä potilailla ja että muiden sairauksien yhtäaikaista esiintymistä tai muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on yleisempää vanhuksilla kuin nuorilla.

*Resistenssi:* Resistenssi adefoviiridipivoksiilille (ks. kohta 5.1) voi johtaa viruskuorman nousemiseen uudelleen, mikä saattaa johtaa hepatiitti B -infektion pahenemiseen sekä heikentyneen maksan toiminnan yhteydessä maksan vajaatoimintaan ja mahdollisesti kuolemaan. Virologista vastetta tulee seurata tarkoin adefoviiridipivoksiililla hoidetuilla potilailla HBV DNA-arvon mittauksella 3 kuukauden välein. Jos viruskuorma nousee uudelleen, on tehtävä resistenssimääritys. Jos resistenssi ilmaantuu, on muutettava hoitoa.

Hepsera sisältää laktoosimonohydraattia. Siitä syystä harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasin puutosta (*Lapp lactase deficiency*) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Adefoviirin ja muiden lääkevalmisteiden CYP450-välitteisten yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni sekä *in vitro*-tutkimustulosten perusteella, joiden mukaan adefoviiri ei vaikuttanut niihin CYP-isoentsyymeihin, joiden tiedetään vaikuttavan lääkeaineiden metaboliaan ihmisessä, että tunnetun adefoviirin poistumisreitit perusteella. Maksansiirtopotilailla tehty kliininen tutkimus osoitti, että farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiinny annosteltaessa adefoviiridipivoksiilia 10 mg kerran päivässä samanaikaisesti pääasiassa CYP450-järjestelmän kautta metaboloituvan immunosuppressantin takrolimuusin kanssa. Farmakokineettistä yhteisvaikutusta adefoviirin ja immunosuppressantin siklosporiinin kanssa pidetään myös epätodennäköisenä koska siklosporiinin metaboliareitti on sama kuin takrolimuusin. Ottaen huomioon kuitenkin, että takrolimuusi ja siklosporiini voivat vaikuttaa munuaisten toimintaan, tarkka seuranta on suositeltava annosteltaessa toista näistä lääkkeitä samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa (ks. kohta 4.4).

Annosteltaessa samanaikaisesti 10 mg adefoviiridipivoksiilia ja 100 mg lamivudiinia kummankaan lääkevalmisteen farmakokineettinen profiili ei muuttunut.

Adefoviiri erittyy munuaisten kautta suodattamalla munuaiskeräsistä ja aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Tubulusten kautta erittyvien tai tubulusten toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden ja 10 mg adefoviiridipivoksiilin samanaikainen annostelu voi nostaa joko adefoviirin tai samanaikaisesti annostellun lääkevalmisteen seerumipitoisuuksia (ks. kohta 4.4).

Pegyloidun interferonin suuren farmakokineettisen vaihtelun vuoksi ei ole mahdollista tehdä lopullisia johtopäätöksiä adefoviirin ja pegyloidun interferonin samanaikaisen annostelun vaikutuksesta kummankaan lääkevalmisteen farmakokineettiseen profiiliin. Vaikka farmakokineettinen yhteisvaikutus onkin epätodennäköinen, koska näillä kahdella lääkevalmisteella on eri poistumisreitit, varovaisuus on suositeltavaa, jos molempia lääkevalmisteita annostellaan samanaikaisesti.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Adefoviiridipivoksiilin käytön yhteydessä on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

### Raskaus

Tietoja adefoviiridipivoksiilin käytöstä raskaana olevilla naisilla on rajallisesti.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suonensisäisesti annostellulla adefoviirillä (ks. kohta 5.3). Suun kautta annosteltaessa eläimillä ei ole todettu teratogeenisiä tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Adefoviiridipivoksiilin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Adefoviiridipivoksiilia tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti koituvan vaaran.

Koska adefoviiridipivoksiilin vaikutusta hepatiitti B -viruksen siirtymiseen äidistä lapseen ei tunneta, vastasyntyneen hepatiitti B -virustartunnan ehkäisemiseksi tulee noudattaa suositeltuja ehkäisytoimia.

### Imetys

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On suositeltavaa, että adefoviiridipivoksiililla hoidetut äidit eivät imetä imeväisiään.

### Hedelmällisyys

Tietoja adefoviiridipivoksiilin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu adefoviiridipivoksiilin haitallisia vaikutuksia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Turvallisuusprofiilin ja toimintamekanismin perusteella adefoviiridipivoksiililla ei kuitenkaan odoteta olevan haitallista vaikutusta näihin kykyihin.

## 4.8 Haittavaikutukset

### **a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto**

Potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa, useimmin raportoidut haittavaikutukset 48 viikon pituisen adefoviiridipivoksiilihoidon aikana olivat astenia (13 %), päänsärky (9 %), vatsakipu (9 %) ja pahoinvointi (5 %).

Potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, enintään 203 viikkoa kestäväen adefoviiridipivoksiilihoidon aikana useimmin raportoidut haittavaikutukset olivat kohonneet kreatiniiniarvot (7 %) ja astenia (5 %).

### **b. Haittavaikutustaulukko**

Haittavaikutuksien arviointi perustuu markkinoilletulon jälkeisestä seurannasta saatuun kokemukseen ja kolmeen keskeiseen kliiniseen tutkimukseen kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavilla potilailla:

- kahdessa lumelääkevertailututkimuksessa, joissa 522 potilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa, sai kaksoissokkohoitomenetelmällä 10 mg adefoviiridipivoksiilia (n=294) tai lumelääkettä (n=228) 48 viikon ajan.
- avoimessa tutkimuksessa, jossa potilaita, joilla oli lamivudiiniresistentti HBV ennen maksansiirtoa (n=226) ja sen jälkeen (n=241), hoidettiin 10 mg adefoviiridipivoksiililla kerran päivässä enintään 203 viikon ajan (mediaanikesto vastaavasti 51 ja 99 viikkoa).

Ainakin mahdollisesti hoitoon liittyviä haittavaikutuksia on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan (ks. Taulukko 1). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) tai tuntematon (määritetty

markkinoilletulon jälkeisessä turvallisuusseurannassa, ja saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

### **Taulukko 1: Taulukkoyhteenvedo adefoviiridipivoksiiliin liitetystä haittavaikutuksista perustuen kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin**

<b>Esiintyvyys</b>	<b>Adefoviiridipivoksiili</b>
<i>Hermosto:</i>	
Yleiset:	Päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Yleiset:	Ripuli, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia, pahoinvointi, ilmavaivat
Tuntematon:	Pankreatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Yleiset:	Ihottuma, kutina
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Tuntematon:	Osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ja myopatia, kumpikin liittyen proksimaaliseen tubulopatiaan
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	
Hyvin yleiset:	Kohonneet kreatiniiniarvot
Yleiset:	Munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö, hypofosfatemia
Tuntematon:	Fanconin oireyhtymä, proksimaalinen tubulopatia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Hyvin yleiset:	Astenia

#### **c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus**

##### *Hepatiitin paheneminen:*

Kliinistä ja laboratoriokokeisiin perustuvaa näyttöä hepatiitin pahenemisesta on todettu 10 mg adefoviiridipivoksiilihoidon päätyttyä (ks. kohta 4.4).

##### *Pitkäaikaisturvallisuustiedot potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa:*

Pitkäaikaisturvallisuustutkimuksessa, joka tehtiin 125 HBeAg-negatiiviselle potilaalle, jolla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa, haittavaikutusprofiili ei yleisesti ottaen muuttunut 226 viikon mediaanialtistuksen jälkeen. Munuaisten toiminnassa ei todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia. Lievästi tai kohtalaisesti kohonneita seerumin kreatiniinipitoisuuksia, hypofosfatemiaa ja karnitiinipitoisuuksien laskua todettiin kuitenkin hoidon jatkuessa vastaavasti 3 %:lla, 4 %:lla ja 6 %:lla potilaista.

Pitkäaikaisturvallisuustutkimuksessa, joka tehtiin 65 HBeAg-positiiviselle potilaalle, jolla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa (234 viikon mediaanialtistuksen jälkeen), 6 potilaalla (9 %) vahvistettiin seerumin kreatiniiniarvojen kohoaminen vähintään 0,5 mg/dl:lla lähtötasosta 2 potilaan keskeyttäessä tutkimuksen kohonneen seerumin kreatiniinipitoisuuden vuoksi. Potilailla, joilla vahvistettiin kreatiniiniarvojen kohoaminen  $\geq 0,3$  mg/dl viikkoon 48 mennessä, myöhäisempi vahvistettu kreatiniiniarvojen kohoamisen riski  $\geq 0,5$  mg/dl oli tilastollisesti merkittävästi korkeampi. Hypofosfatemiaa ja karnitiinipitoisuuksien laskua raportoitiin 3 %:lla potilaista hoidon jatkuessa.

Perustuen markkinoilletulon jälkeisiin tietoihin pitkään jatkuva adefoviiridipivoksiilihoito saattaa johtaa munuaisten toiminnan etenevään muutokseen, josta seuraa munuaisten toiminnan heikentyminen (ks. kohta 4.4).

##### *Turvallisuus potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus:*

Munuaistoksisuus on adefoviiridipivoksiilin turvallisuusprofiilin tärkeä ominaisuus potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus. Kliinisissä tutkimuksissa maksansiirtoa odottavista potilaista ja maksansiirron saaneista potilaista neljä prosenttia (19/467) potilaista keskeytti adefoviiridipivoksiilihoidon munuaisiin kohdistuneiden haittavaikutusten takia.



#### ***d. Pediatriiset potilaat***

Koska turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot ovat riittämättömät, Hepsera-valmistetta ei tule käyttää alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Kahden viikon päivittäinen 500 mg adefoviiridipivoksiiliannostus ja 12 viikon päivittäinen 250 mg annostus aiheuttivat edellä lueteltuja gastrointestinaalisia haittavaikutuksia ja ruokahaluttomuutta.

Yliannostuksen tapahtuessa potilasta on tarkkailtava myrkytyksen varalta ja tavanomaista oireenmukaista hoitoa on annettava tarvittaessa.

Adefoviiri on poistettavissa hemodialyysillä. Adefoviirin hemodialyysipuhdistuman mediaani on 104 ml/min. Adefoviirin poistumista peritoneaalidialyysillä ei ole tutkittu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

*Farmakoterapeuttinen ryhmä:* Nukleosidi- ja nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjät, ATC-koodi: J05AF08.

#### **Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset:**

Adefoviiridipivoksiili on suun kautta otettava adefoviirin esimuoto, adenosiinimonofosfaatin asyklinen nukleotidifosfaattianalogi, joka kulkeutuu aktiivisesti nisäkkäiden soluihin, joissa isäntäentsyymit muuttavat sen adefoviiridifosfaatiksi. Adefoviiridifosfaatti estää virusten polymeraasia kilpailemalla suorasta sitoutumisesta elimistön oman aineen (deoksiadenosiinitrifosfaatti) kanssa ja yhdistyessään viruksen DNA:an aiheuttaa DNA-ketjun päättymisen. Adefoviiridifosfaatti estää selektiivisesti HBV DNA polymeraasia ihmisen DNA-polymeeraasien  $\alpha$ ,  $\beta$  ja  $\gamma$  estoon tarvittavia pitoisuuksia 12, 700 ja 10 kertaa alhaisemmilla pitoisuuksilla. Adefoviiridifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika on 12-36 tuntia sekä aktivoituissa että levossa olevissa imusoluissa.

Adefoviiri tehoa hepadnavirusiin *in vitro* mukaan lukien kaikki lamivudiiniresistentit HBV:n muodot (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), famsikloviiriin liittyvät mutaatiot (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S tai rtV207I) ja mutaatiot rtT128N ja rtW153Q (HBV *immunoglobulin escape mutations*) sekä hepadnavirusten replikaation *in vivo*-eläinmalleissa.

#### **Kliininen teho ja turvallisuus:**

Adefoviiridipivoksiilin hyödyn osoitus perustuu histologisiin, virologisiin, biokemiallisiin ja serologisiin vasteisiin aikuisilla, joilla on:

- HBeAg-positiivinen ja HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa
- Lamivudiiniresistentti HBV sekä maksasairaus ilman vajaatoimintaa tai vajaatoiminnalla, mukaan lukien potilaat ennen maksansiirtoa ja maksansiirron jälkeen tai potilaat, joilla on samanaikainen HIV-infektio. Useimmissa näistä tutkimuksista adefoviiridipivoksiili 10 mg lisättiin lamivudiinihoitoon potilailla, joilla lamivudiini ei tehonnut.

Näissä kliinisissä tutkimuksissa potilailla oli virusten replikaatiota (HBV DNA  $\geq$  100 000 kopiota/ml) ja kohonneet ALAT-arvot ( $\geq$  1,2 x normaalin yläraja (*Upper Limit of Normal* = ULN)).

*Kokemukset potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa:* Kahdessa lumelääkevertailututkimuksessa (yhteensä 522 potilasta) HBeAg-positiivisilla tai HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa, merkittävästi useammalla potilaalla ( $p < 0,001$ ) 10 mg adefoviiridipivoksiiliannosryhmissä (vastaavasti 53 ja 64 %) todettiin histologinen paraneminen lähtötasosta viikolla 48 lumelääkeryhmiin verrattuna (vastaavasti 25 ja 33 %). Paranemisen kriteerinä pidettiin kahden tai useamman yksikön laskua lähtötasosta Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman samanaikaista huononemista Knodellin fibroosipisteytyksessä. Histologista paranemista todettiin lähtötason demografisista ominaisuuksista ja hepatiitti B -statuksesta riippumatta mukaan lukien aiempi alfa-interferoni-hoito. Lähtötason korkeat ALAT-arvot ( $\geq 2$  x ULN) ja Knodell Histology Activity Index (HAI)-pisteet ( $\geq 10$ ) sekä alhaiset HBV DNA-arvot ( $< 7,6 \log_{10}$  kopiota/ml) liittyivät suurempaan histologiseen paranemiseen. Sokkoutetut, pisteytetyt analyysit lähtötilanteen ja viikon 48 nekroinflammatorisesta aktiivisuudesta ja fibroosista osoittivat, että 10 mg adefoviiridipivoksiiliannoksen saaneilla potilailla sekä nekroinflammatoriset että fibroosipisteet paranivat lumelääkityihin potilaisiin verrattuna.

Fibroosissa tapahtuneen muutoksen arviointi 48 viikon hoidon jälkeen Knodellin pisteytyksellä vahvistaa, että fibroosin regressiota esiintyi enemmän ja progressiota vähemmän 10 mg adefoviiridipivoksiiliannoksen saaneilla potilailla kuin lumelääkityillä potilailla.

Kummassakin edellä mainitussa tutkimuksessa 10 mg adefoviiridipivoksiilihoito laski merkittävästi seerumin HBV DNA-arvoja (3,52 ja 3,91  $\log_{10}$  kopiota/ml vs. 0,55 ja 1,35  $\log_{10}$  kopiota/ml), suuremmalla osalla potilaista ALAT-arvot normalisoituivat (48 ja 72 % vs. 16 ja 29 %) tai suuremmalla osalla potilaista seerumin HBV DNA-arvot olivat alle määrittäjärajaa ( $< 400$  kopiota/ml Roche Amplicor Monitor PCR -analyysi) (21 ja 51 % vs. 0 %) lumelääkeryhmään verrattuna. HBeAg-positiivisilla potilailla suoritettussa tutkimuksessa HBeAg-serokonversiota (12 %) ja HBeAg-katoa (24 %) todettiin merkittävästi useammin potilailla, jotka saivat 10 mg adefoviiridipivoksiilia kuin lumelääkityillä potilailla (vastaavasti 6 % ja 11 %) 48 viikon hoidon jälkeen.

HBeAg-positiivisten tutkimuksessa hoidon jatkuessa yli 48 viikkoa seerumin HBV DNA-tasot laskivat edelleen ja niiden potilaiden määrä, joilla todettiin ALAT-arvojen normalisoitumista, HBeAg-katoa ja serokonversiota, nousi.

Adefoviiridipivoksiilia (0-48 viikkoa) saavia HBeAg-negatiivisia tutkimuspotilaita satunnaistettiin sokkoutetusti jatkamaan adefoviiridipivoksiililääkitystä tai saamaan lumelääkettä seuraavat 48 viikkoa. Viikolla 96 10 mg adefoviiridipivoksiililla jatkavilla potilailla seerumin HBV oli edelleen alhainen säilyen viikolla 48 havaitulla alennetulla tasolla. Yli kahdella kolmasosalla potilaista seerumin HBV DNA-tason lasku liittyi ALAT-arvojen normalisoitumiseen. Useimmilla potilailla, joiden adefoviiridipivoksiilihoito lopetettiin, seerumin HBV DNA- ja ALAT-tasot palautuivat lähelle lähtötasoja.

Ishak-pisteytyksen mukaan 96 viikon adefoviiridipivoksiilihoito paransi maksafibroosipisteitä lähtötilanteesta (mediaanimuutos:  $\Delta = -1$ ). Knodellin fibroosipisteytyksen mukaan ryhmien välillä ei todettu eroja fibroosipisteen mediaanin suhteen.

HBeAg-negatiivisten tutkimuksessa ensimmäisten 96 viikon hoidon saaneille potilaille, jotka viikosta 49 viikkoon 96 olivat saaneet adefoviiridipivoksiilia, tarjottiin mahdollisuus saada avoimen tutkimuksen puitteissa adefoviiridipivoksiilia tutkimusviikon 97 ja 240 välisenä aikana. Seerumin HBV DNA-arvot olivat edelleen alle määrittäjärajaa ja ALAT-arvot normalisoituivat noin kahdella kolmasosalla potilaista enintään 240 viikkoa jatkuneen adefoviiridipivoksiilihoidon jälkeen. Ishak-pisteytyksessä todetut muutokset osoittivat kliinisesti ja tilastollisesti merkittävää fibroosin paranemista adefoviiridipivoksiilihoidon alusta tutkimuksen loppuun (viikko 240) (mediaanimuutos:  $\Delta = -1$ ). Tutkimuksen loppuun mennessä 7/12 potilaasta (58 %), joilla lähtötilanteessa oli ollut fibroosia tai kirroosia, jossa oli sidekudoksen liikakasvua, Ishak-pisteet paranivat  $\geq 2$  pisteellä.

Viidellä potilaalla kehittyi HBsAg-serokonversio (HBsAg-negatiivisuus/HBsAb-positiivisuus), joka myös säilyi.

*Kokemukset potilailla, joilla on lamivudiiniresistentti HBV ennen maksansiirtoa ja sen jälkeen:*  
Kliinisessä tutkimuksessa 394 potilaalla, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja lamivudiiniresistentti HBV (ennen maksansiirtoa (n=186) ja maksansiirron jälkeen (n=208)), 10 mg adefoviiridipivoksiilihoito johti seerumin HBV DNA:n mediaanilaskuun vastaavasti 4,1 ja 4,2 log<sub>10</sub> kopiota/ml viikolla 48. Ennen maksansiirtoa 77/109 (71 %) potilaalla ja maksansiirron jälkeen 64/159 (40 %) potilaalla HBV DNA-arvot olivat alle määrittämissärajalla viikolla 48 (< 1 000 kopiota/ml Roche Amplicor Monitor PCR -analyysi). 10 mg adefoviiridipivoksiilihoito oli yhtä tehokas lähtötason lamivudiiniresistenttien HBV DNA-polymeraasientsyymien mutaatioiden muodosta riippumatta. Child-Pugh-Turcotte-pisteet paranivat tai tasaantuivat. ALAT, albumiini, bilirubiini ja protrombiiniaika normalisoituivat viikolla 48 51-85 %:lla potilaista.

Ennen maksansiirtoa 25/33 (76 %) potilaalla HBV DNA-arvot olivat alle määrittämissärajalla ja 84 %:lla potilaista ALAT-arvot normalisoituivat viikolla 96. Maksansiirron jälkeen 61/94 (65 %) potilaalla HBV DNA-arvot olivat alle määrittämissärajalla viikolla 96 ja 35/45 (78 %) potilaalla viikolla 144 ja 70 %:lla ja 58 %:lla potilaista ALAT-arvot olivat normalisoituneet näillä tutkimuskäynneillä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä suhteessa histologiseen paranemiseen ei tunneta.

*Kokemukset potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa ja lamivudiiniresistentti HBV:*  
Vertailevassa kaksoissokkotutkimuksessa potilailla, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja lamivudiiniresistentti HBV (n=58), 48 viikon lamivudiinihoito ei laskenut lähtötason mediaani HBV DNA:ta. 48 viikon 10 mg adefoviiridipivoksiilihoito yksin tai yhdistettynä lamivudiiniin johti samankaltaiseen merkitsevään laskuun seerumin HBV DNA:n mediaanitasoissa lähtötasoon verrattuna (4,04 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja 3,59 log<sub>10</sub> kopiota/ml). Näiden HBV DNA:ssa todettujen muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

*Kokemukset potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa ja lamivudiiniresistentti HBV:*  
Neljäkymmenellä HBeAg-positiivisella tai HBeAg-negatiivisella potilaalla, joilla oli lamivudiiniresistentti HBV ja maksan vajaatoiminta ja jotka saivat 100 mg lamivudiinia, 52 viikon 10 mg adefoviiridipivoksiililäsäyksen tuoma HBV DNA:n mediaanilasku oli 4,6 log<sub>10</sub> kopiota/ml. Myös maksan toiminta parani vuoden hoidon jälkeen.

*Kokemukset potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja lamivudiiniresistentti HBV:* Avoimessa tutkimuksessa 35 potilaalla, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja lamivudiiniresistentti HBV ja samanaikainen HIV-infektio, jatkohoito 10 mg adefoviiridipivoksiililla laski seerumin HBV DNA- ja ALAT-tasojen progressiivisesti 144 viikon hoidon aikana.

Toisessa avoimessa yksiahaaraisessa tutkimuksessa 10 mg adefoviiridipivoksiilia ja pegyloitua interferoni alfa 2a:ta lisättiin sen hetkiseen lamivudiinihoitoon 18 potilaalla, joilla oli samanaikainen HIV-/HBV-infektio ja lamivudiiniresistentti HBV. Kaikki potilaat olivat HBeAg-positiivisia ja heidän keskimääräinen (mediaani) CD4-solunääränsä oli 441 solua/mm<sup>3</sup> (kenenkään potilaan CD4-solunäärä ei ollut < 200 solua/mm<sup>3</sup>). Tutkimuksen 48 hoitoviikon aikana seerumin HBV DNA-tasot olivat huomattavasti matalammat kuin tutkimuksen alussa, kun taas ALAT-tasot laskivat progressiivisesti viikosta 12 alkaen. Hoidon aikana HBV DNA -vaste ei kuitenkaan säilynyt hoidon päättyttyä, sillä kaikilla potilailla HBV DNA nousi uudelleen adefoviiridipivoksiiliin ja pegyloidun interferoni alfa 2a:n lopettamisen jälkeen. Kukaan potilaista ei tullut HBsAg- tai HBeAg-negatiiviseksi tutkimuksen aikana. Tutkimus oli kooltaan pieni ja tutkimusasetelmasta puuttui monoterapiahaarat pegyloidulla interferoni alfa 2a:lla ja adefoviirilla. Näistä syistä ei ole mahdollista tehdä varmoja johtopäätöksiä parhaasta hoitomuodosta HIV- ja HBV-koinfektioituneilla potilailla, joilla on lamivudiiniresistentti HBV.

*Kliininen resistenssi potilailla, jotka saivat adefoviiridipivoksiilia monoterapiana ja yhdistettynä lamivudiiniin:* Useissa kliinisissä tutkimuksissa (joissa oli mukana HBeAg-positiivisia ja HBeAg-negatiivisia potilaita, potilaita, joilla ennen maksansiirtoa ja sen jälkeen oli lamivudiiniresistentti HBV ja potilaita, joilla oli samanaikaisesti lamivudiiniresistentti HBV ja

HIV-infektio) oli kaikkiaan 629 potilasta. Genotyypianalyysistä tehtiin HBV-isolaateista 379 potilaasta, joita oli hoidettu 48 viikkoa adefoviiridipivoksiililla. Adefoviiriresistenssiin liittyvää HBV DNA-polymeraasientsyymien mutaatioita ei todettu, kun potilaat oli genotyyppitetty tutkimuksen alussa ja viikolla 48. Resistenssiä tutkittiin vastaavasti 293, 221, 116 ja 64 potilaalla 96, 144, 192 ja 240 viikon adefoviiridipivoksiilihoidon jälkeen. Kaksi uutta konservoituneen aminohappoposition mutaatiota tunnistettiin HBV:n polymeraasigeenissä (rtN236T ja rtA181V), ja ne aiheuttivat kliinistä resistenssiä adefoviiridipivoksiilille. Kumulatiivinen todennäköisyys, että näitä adefoviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita kehittyi kaikilla adefoviiridipivoksiililla hoidetuilla potilailla, oli 0 % viikolla 48 ja noin 2 %, 7 %, 14 % ja 25 % vastaavasti 96, 144, 192 ja 240 viikon jälkeen.

*Kliininen resistenssi monoterapiatutkimuksissa potilailla, jotka eivät saaneet nukleosidejä:*

Kumulatiivinen todennäköisyys, että adefoviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita kehittyi potilailla, jotka saivat monoterapiana adefoviiridipivoksiilia (HBeAg-negatiivisten tutkimus), oli 0 %, 3 %, 11 %, 18 % ja 29 % vastaavasti viikolla 48, 96, 144, 192 ja 240. Lisäksi adefoviiridipivoksiilin pitkäaikaisresistenssiä (4-5 vuotta) kehittyi merkittävästi vähemmän potilailla, joilla seerumin HBV DNA oli alle määritysrajan (< 1 000 kopiota/ml) viikolla 48 kuin potilailla, joiden seerumin HBV DNA oli yli 1 000 kopiota/ml viikolla 48. HBeAg-positiivisilla potilailla adefoviiriresistenssiin liittyvien mutaatioiden esiintyvyys oli 3 % (2/65), 17 % (11/65) ja 20 % (13/65) vastaavasti 135, 189 ja 235 viikon mediaanialtistuksen jälkeen.

*Kliininen resistenssi tutkimuksissa, joissa adefoviiridipivoksiili lisättiin lamivudiinihoitoon lamivudiiniresistenteillä potilailla:* Avoimessa tutkimuksessa potilailla, joilla ennen maksansiirtoa ja maksansiirron jälkeen todettiin kliinisiä viitteitä lamivudiiniresistentistä HBV:stä, ei todettu adefoviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita viikolla 48. Jopa 3 vuoden altistuksen jälkeen adefoviiridipivoksiiliresistenssiä ei kehittynyt yhdelläkään potilaalla, joka oli saanut sekä adefoviiridipivoksiilia että lamivudiinia. Neljällä lamivudiinihoidon keskeyttäneellä potilaalla kuitenkin kehittyi rtN236T-mutaatio adefoviiridipivoksiilimonoterapian aikana ja seerumin HBV kohosi jälleen kaikilla.

Käytettävissä olevan *in vitro* ja *in vivo* -tiedon mukaan lamivudiini tehoa adefoviiriresistenssiin liittyvään rtN236T:n mutaatiota ilmentävään HBV:een. Alustava kliininen tieto viittaa siihen, että adefoviiriresistenssiin liittyvä rtA181V:n mutaatio voi ilmentää heikentynyttä lamivudiiniherkkyyttä ja että lamivudiiniin liittyvä rtA181T:n mutaatio voi ilmentää heikentynyttä adefoviiridipivoksiiliherkkyyttä.

*Pediatriiset potilaat:*

0,25 mg/kg-10 mg adefoviiridipivoksiilin päivittäisannoksen tehoa ja turvallisuutta lapsilla (ikä 2-< 18 vuotta) tutkittiin satunnaistetussa lumelääkevertailututkimuksessa kaksoissokkometelmällä 173 pediatriisilla potilaalla (115 sai adefoviiridipivoksiilia, 58 sai lumelääkettä), joilla oli HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B, seerumin ALAT-arvot  $\geq 1,5$  x normaalin yläraja (ULN) ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa. Viikolla 48, 2-11-vuotiaiden lasten joukossa, lumelääkehaaran ja adefoviiridipivoksiilihaaran välillä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja niiden potilaiden osuudessa, jotka saavuttivat ensisijaisen päätetapahtuman, seerumin HBV DNA-arvon < 1 000 kopiota/ml ja normaalit ALAT-arvot. Nuorten ryhmässä (n=83) (ikä 12-< 18 vuotta) merkittävästi useampi adefoviiridipivoksiililla hoidettu potilas saavutti ensisijaisen tehon päätetapahtuman ja seerumin HBV DNA-arvo laski merkittävästi (23 %) lumelääkittyihin potilaisiin (0 %) verrattuna. Niiden henkilöiden osuus, jotka saavuttivat HBeAg-serokonversion viikolla 48, oli kuitenkin samanlainen (11 %) nuorten potilaiden lumelääkehaarassa ja 10 mg adefoviiridipivoksiilihaarassa.

Adefoviiridipivoksiilin turvallisuusprofiili lapsilla oli yleisesti ottaen yhdenmukainen aikuispotilailla tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Merkkejä vähentyneestä ruokahalusta ja/tai ruoansyönnistä havaittiin kuitenkin suuremmassa määrin adefoviirihaarassa verrattuna lumelääkehaaraan. Viikolla 48 ja 96 painon ja BMI:n Z-pisteiden keskimääräisillä muutoksilla lähtötasosta oli taipumusta pienenä adefoviiridipivoksiililla hoidetuilla potilailla. Viikolla 48 kaikille lumelääkittyille henkilöille, joilla ei havaittu HBeAg- tai HBsAg-serokonversiota, sekä kaikille adefoviiridipivoksiililla hoidetuille

henkilöille tarjottiin mahdollisuus saada adefoviiridipivoksiilia avoimessa tutkimuksessa viikosta 49 viikkoon 240. Maksan tilan tilapäistä huononemista raportoitiin runsaasti (30 %) adefoviiridipivoksiilin käytön lopettamisen jälkeen 3 vuotta kestäneen avoimen tutkimuksen aikana. Lisäksi niiden muutaman potilaan, jotka käyttivät lääkevalmistetta viikolla 240 (n=12), BMI:n Z-pisteet olivat alemmat kuin samanikäisillä ja samaa sukupuolta olevilla henkilöillä yleensä. Hyvin harvoille potilaille kehittyi adefoviiriin liittyviä mutaatioita 5 vuoden aikana. Viikon 96 jälkeen lääkevalmisteita käyttävien potilaiden määrä oli kuitenkin rajallinen. Käytävissä olevien kliinisten tietojen rajallisuuden vuoksi ei ole mahdollista tehdä lopullisia johtopäätöksiä adefoviirihoidon hyöty/riski-suhteesta lapsilla, joilla on krooninen hepatiitti B (ks. kohta 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Adefoviiridipivoksiili on vaikuttavan aineen adefoviirin dipivaloyylioksimetyyliesteriesiaste, asyklinen nukleotidianalogi, joka kulkeutuu aktiivisesti soluihin, joissa isäntäentsyymit muuttavat sen adefoviiridifosfaatiksi.

*Imeytyminen:* Suun kautta annetun 10 mg adefoviiridipivoksiiliannoksen adefoviirin biologinen hyötyosuus on 59 %. Suun kautta annetun 10 mg adefoviiridipivoksiilin kerta-annoksen jälkeen potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B, seerumin mediaani (vaihteluväli) huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) saavutettiin 1,75 tunnissa (0,58-4,0 h). Mediaanit  $C_{\max}$  ja  $AUC_{0-\infty}$ -arvot olivat vastaavasti 16,70 (9,66-30,56) ng/ml ja 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml. 10 mg adefoviiridipivoksiilin nauttiminen rasvaisen aterian kanssa ei vaikuttanut adefoviirin systeemiseen altistukseen.  $T_{\max}$ -arvo pitkittyi kahdella tunnilla.

*Jakautuminen:* Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että adefoviiridipivoksiilin suun kautta tapahtuvan annostuksen jälkeen adefoviiri jakautuu useimpiin kudoksiin ja pitoisuudet ovat korkeimmat munuaisissa, maksassa ja suolistossa. Adefoviirin *in vitro* sitoutuminen ihmisen plasman tai seerumin proteiineihin on  $\leq 4\%$  adefoviirin pitoisuusvälillä 0,1-25  $\mu\text{g/ml}$ . Vakaan tilan jakautumistilavuus suonensisäisen 1,0 tai 3,0 mg/kg/vrk annostuksen jälkeen on vastaavasti  $392\pm 75$  ja  $352\pm 9$  ml/kg.

*Biotransformaatio:* Suun kautta annosteltuna adefoviiridipivoksiili muuttuu nopeasti adefoviiriksi. *In vivo* annoksia huomattavasti suuremmilla annoksilla ( $> 4\ 000$ -kertaiset) adefoviiri ei estänyt ihmisen CYP450 isoentsyymejä CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4. Näiden *in vitro* tutkimusten ja adefoviirin tunnetun poistumisreitien perusteella CYP450-välitteisten yhteisvaikutusten mahdollisuus adefoviiriin ja muiden lääkevalmisteiden kanssa on pieni.

*Eliminaatio:* Adefoviiri erittyy munuaisten kautta suodattamalla munuaiskeräsistä ja aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Adefoviirin mediaani (minimi-maksimi) munuaispuhdistuma henkilöillä, joiden munuaisten toiminta on normaali ( $Cl_{\text{cr}} > 80$  ml/min), on 211 ml/min (172-316 ml/min) eli noin kaksi kertaa laskettu kreatiniinipuhdistuma (Cockroft-Gault-menetelmä). 10 mg adefoviiridipivoksiilin toistuvassa annostelussa 45 % annoksesta erittyy virtsaan adefoviiriinä 24 tunnissa. Plasman adefoviiripitoisuudet laskivat biekspotentiaalisesti ja loppuvaiheen eliminaation puoliintumisajan mediaani oli 7,22 h (4,72-10,70 h).

*Lineaarisuus/ei-lineaarisuus:* Adefoviirin farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen adefoviiridipivoksiilina annosteltuna annosvälillä 10-60 mg. Päivittäin toistuvassa annostelussa adefoviiridipivoksiili 10 mg/vrk ei vaikuttanut adefoviirin farmakokinetiikkaan.

*Sukupuoli, ikä ja syntyperä:* Adefoviirin farmakokinetiikka oli sama sekä miehillä että naisilla. Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole suoritettu vanhuksilla. Farmakokineettiset tutkimukset on suoritettu pääasiassa valkoihoisilla potilailla. Nykytiedon mukaan ei ole viitteitä rodullisista eroista farmakokinetiikan suhteen.

*Heikentynyt munuaisten toiminta:* Seuraavassa taulukossa ovat adefoviirin farmakokineettisten parametrien keskiarvot ( $\pm$  standardipoikkeama) 10 mg adefoviiridipivoksiilin kerta-annoksen jälkeen potilailla, joilla on eriasteista munuaisten toiminnan heikentymistä:

Munuaisten toimintaluokka	Ei toiminnan heikentymistä	Lievä	Kohtalainen	Vakava
<b>Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>&gt; 80 (n=7)</b>	<b>50-80 (n=8)</b>	<b>30-49 (n=7)</b>	<b>10-29 (n=10)</b>
C <sub>max</sub> (ng/ml)	17,8 $\pm$ 3,2	22,4 $\pm$ 4,0	28,5 $\pm$ 8,6	51,6 $\pm$ 10,3
AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> (ng·h/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 <sub>renal</sub> (ml/min)	231 $\pm$ 48,9	148 $\pm$ 39,3	83,9 $\pm$ 27,5	37,0 $\pm$ 18,4

Noin 35 % adefoviiriannoksesta poistui neljän tunnin hemodialyysillä. Peritonealidialyysin vaikutusta adefoviiriin poistumiseen ei ole tutkittu.

10 mg adefoviiridipivoksiilin annosväliä suositellaan muutettavaksi potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30-49 ml/min. Adefoviiridipivoksiilia ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min tai potilaille, jotka saavat dialyysihoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

*Heikentynyt maksan toiminta:* Farmakokineettiset ominaisuudet olivat samat potilailla, joilla oli kohtalaisen vaikea tai vakava maksan toiminnan heikentyminen, ja terveillä koehenkilöillä (ks. kohta 4.2).

*Pediatriset potilaat:* Adefoviiridipivoksiilin farmakokinetiikkaa tutkittiin tehoa ja turvallisuutta mitanneessa tutkimuksessa 0,25 mg/kg-10 mg adefoviiridipivoksiilin päivittäisannoksella lapsilla (ikä 2- < 18 vuotta). Farmakokineettisessä analyysissä huomattiin, että adefoviiripitoisuus oli vertailtavissa kolmen ikäryhmän kesken, 2-6-vuotiaat (0,3 mg/kg), 7-11 vuotiaat (0,25 mg/kg) ja 12-17-vuotiaat (10 mg) ja kaikki ikäryhmät saavuttivat adefoviiripitoisuuden tavoitearvot (tehoa kuvaavat tulokset, ks. kohta 5.1). Nämä tavoitearvot perustuivat plasman adefoviiripitoisuuksiin aikuispotilailla, joilla oli krooninen hepatiitti B ja tunnetut turvallisuus- ja tehokkuusprofiilit.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Adefoviiridipivoksiilin ensisijainen annosta rajoittava toksinen vaikutus eläimillä (hiiri, rotta ja apina) oli munuaistiehyeiden nefropatia, jolle olivat ominaisia histologiset muutokset ja/tai kohonneet veren ureatyyppi ja seerumin kreatiniinipitoisuus. Nefrotoksisuutta on todettu eläimillä ihmisille suositellulla 10 mg/vrk hoitoannoksella saavutetusta vähintään 3-10 kertaa korkeammilla systeemillä altistuksilla.

Urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ei todettu mitään vaikutuksia rotilla, eikä sikiötoksisuutta tai teratogeenisyyttä esiintynyt rotilla tai kaneilla, joille oli annettu suun kautta adefoviiridipivoksiilia.

Sikiötoksisuus ja sikiön epämuodostumat (yleistynyt turvotus, silmämunan painuminen, napatyryä ja sykkyrähäntäisyys) lisääntyivät annosteltaessa tiineenä oleville rotilla suonensisäisesti emolle huomattavan toksisia annoksia adefoviiriä (38 kertaa ihmisellä hoitoannoksella saavutettu systeeminen altistus). Noin 12 kertaa ihmisellä hoitoannoksella saavutettu systeeminen altistus ei vaikuttanut kehitykseen.

Adefoviiridipivoksiili oli mutageeninen hiiren lymfoomasolukokeessa *in vitro* (metabolisella aktivoinnilla tai ilman), mutta se ei ollut klastogeeninen hiiren mikrotumakokeessa *in vivo*.

Adefoviiri ei ollut mutageeninen mikrobien mutageenisuuskokeissa *Salmonella typhimurium* (Ames) ja *Escherichia coli*-bakteereilla metabolisella aktivoinnilla ja ilman. Adefoviiri aiheutti kromosomuutoksia ihmisen ääreisveren imusolukokeessa ilman metabolista aktivointia *in vitro*.

Pitkäaikaisissa karsinogeenisyystutkimuksissa adefoviiridipivoksiilillä rotilla ja hiirillä ei ole todettu hoidosta johtuvaa kasvainten lisääntymistä (noin 10 ja 4 kertaa ihmisellä hoitoannoksella 10 mg/vrk saavutetulla altistuksella).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Esigelatinoitu tärkkelys  
Kroskarmelloosinatrium  
Laktoosimonohydraatti  
Talkki  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Hepsera-valmistetta on saatavissa HDPE-pulloissa, joissa on turvasuljin. Yksi pullo sisältää 30 tablettia, silikageelikuivausainetta ja kuitupakkausmateriaalia.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkaukset, joissa on yksi pullo, joka sisältää 30 tablettia ja pakkaukset, joissa on 90 (3 pulloa, joissa kussakin 30 tablettia) tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06. maaliskuuta 2003  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06. maaliskuuta 2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{KK/VVVV}

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

### • Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

### • Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

### • Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltija sitoutuu varmistamaan jatkuvan arvioinnin adefoviirin ristiresistenssistä tunnetuille ja uusille nukleosidianalogeille ja nukleotidianalogeille sekä toimittamaan raportteja näistä arvioinneista uusien tietojen tullessa käyttöön. Adefoviirin sekä lisäksi annetun lamivudiinin ja adefoviirin osuudesta HBV-hoitotähtäyksessä tulisi keskustella säännöllisesti uusien tietojen valossa.	Tietojen tullessa käyttöön

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PAKKAUKSEN JA PURKIN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Hepsera 10 mg tabletit  
Adefoviiridipivoksiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 10 mg adefoviiridipivoksiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia, ks. pakkausselosteesta lisätietoja.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 tablettia.  
90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) tablettia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/03/251/001 30 tablettia  
EU/1/03/251/002 90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Hepsera  
[vain ulkopakkauksessa]

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero}  
SN: {numero}  
NN: {numero}

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Hepsera 10 mg tabletit adefoviiridipivoksiili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Hepsera on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Hepseraa
3. Miten Hepseraa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Hepseran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Hepsera on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Hepsera on**

Hepsera kuuluu antiviraalisten lääkkeiden ryhmään.

##### **Mihin sitä käytetään**

Hepseraa käytetään kroonisen hepatiitti B -virus (HBV)-infektion hoitoon aikuisilla.

Hepatiitti B -virusinfektio johtaa maksan vahingoittumiseen. Hepsera vähentää elimistössäsi olevan viruksen määrää, ja sen on todettu vähentävän maksavauriota.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Hepseraa**

##### **Älä ota Hepseraa**

- **Jos olet allerginen** adefoviirille, adefoviiridipivoksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **Kerro välittömästi lääkärille** jos voit olla allerginen adefoviirille, adefoviiridipivoksiilille tai Hepseran jollekin muulle aineelle.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Hepseraa.

- **Kerro lääkärille, jos sinulla on aiemmin ollut munuaistauti** tai jos kokeet ovat viitanneet munuaisvaivaan. Hepsera voi vaikuttaa munuaistesi toimintaan. Tämä riski kasvaa, jos käytät Hepseraa pitkään. Lääkärin tulisi määrätä kokeita tarkistaakseen, että munuaisesi ja maksasi toimivat kunnolla ennen hoitoa ja hoidon aikana. Tuloksista riippuen lääkäri saattaa muuttaa Hepseran annosväliä.
- Jos olet yli 65-vuotias, lääkäri saattaa tarkkailla terveydentilaasi huolellisemmin.



- **Älä keskeytä Hepseran ottamista** ilman lääkärin määräystä.
- **Kerro lääkärille välittömästi lopetettuasi Hepsera-hoidon**, mikäli huomaat hoidon päätyttyä uusia tai epätavallisia oireita tai mikäli oireet pahenevat. Hepatiitin pahenemiseen viittaavia oireita tai veriarvoja on todettu joillakin potilailta Hepsera-hoidon lopettamisen jälkeen. On parasta, että lääkäri tarkkailee terveydentilaasi Hepsera-hoidon lopettamisen jälkeen. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useiden kuukausien ajan hoidon jälkeen.
- **Aloitettuasi Hepsera-hoidon:**
  - **tarkkaile mahdollisia laktaattiasidoosin oireita** – ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset.
  - **lääkärin tulee kolmen kuukauden välein tehtävillä verikokeilla valvoa**, että lääke pitää kroonisen hepatiitti B -infektion kurissa.
- **Varo tartuttamasta muita henkilöitä.** Koska Hepsera ei vähennä HBV:n tartuntariskiä sukupuoli-iteitse tai veriteitse, asianmukaisia varotoimia on jatkettava tartunnan välttämiseksi. Suojaava rokote on saatavilla HBV-tartuntariskille altistuvilla.
- Jos olet HIV-positiivinen, tämä lääke ei hoida HIV-infektiosi.

### Lapset ja nuoret

- **Älä käytä Hepseraa lapsilla tai alle 18-vuotiailla nuorilla.**

### Muut lääkevalmisteet ja Hepsera

- Älä ota Hepseraa, jos otat tenofoviiriä sisältäviä lääkkeitä.
- **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä ja rohdosvalmisteita, joita lääkäri ei ole määrännyt.
- **On erityisen tärkeää kertoa lääkärille**, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt joitakin seuraavista lääkkeistä, jotka voivat vahingoittaa munuaisiasi tai saada aikaan yhteisvaikutuksia Hepseran kanssa:
  - vankomysiini ja aminoglykosidit, joita käytetään bakteeri-infektioihin
  - amfoterisiini B, jota käytetään sieni-infektioihin
  - foskarneetti, sidofoviiri ja tenofoviirisoproksiilifumaraatti, joita käytetään virusinfektioihin
  - pentamidiini, jota käytetään muun tyyppisiin infektioihin.

### Hepsera ruuan ja juoman kanssa

Hepsera voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

### Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Kerro lääkärille välittömästi, jos olet raskaana** tai suunnittelet raskautta. Hepseran raskaudenaikaisen käytön turvallisuudesta ei ole tietoa.
- Hepseraa käyttävien hedelmällisessä iässä olevien naisten on **käytettävä tehokasta ehkäisyä** raskauden välttämiseksi.

- **Älä imetä Hepsera-hoidon aikana.** Tämän lääkkeen vaikuttavan aineen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa.

### **Hepsera sisältää laktoosia**

Jos sinulla on laktoosi-intoleranssi tai jos sinulle on kerrottu, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen Hepseran ottamista.

## **3. Miten Hepseraa otetaan**

**Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.** Näin varmistat täyden tehokkuuden ja vähennät resistenssin kehittymistä lääkeaineelle. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- **Suosittelut annos** on yksi 10 mg tabletti kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman.
- **Munuaisongelmista** kärsiville potilaille voidaan antaa **erilainen annos**.

### **Jos otat enemmän Hepseraa kuin sinun pitäisi**

Jos vahingossa otat enemmän Hepsera-tabletteja kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan.

### **Jos unohdat ottaa Hepseraa tai oksennat**

On tärkeää, ettet unohda yhtään annosta.

- **Jos unohdat ottaa Hepsera-annoksen**, ota se niin pian kuin voit ja seuraava annos sen jälkeen normaaliin aikaan.
- **Jos seuraavan annoksen aika on lähellä**, älä ota unohtamaasi annosta. Odota ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta lähes samaan aikaan).
- **Jos voit pahoin (oksennat) tunnin sisällä Hepseran otosta**, ota toinen tabletti. Sinun ei tarvitse ottaa toista tablettia, jos voit pahoin yli tunnin kuluttua Hepseran otosta.

### **Jos lopetat Hepseran oton**

- **Kerro lääkärille välittömästi**, mikäli huomaat hoidon lopettamisen jälkeen uusia tai epätavallisia oireita tai mikäli oireet pahenevat. Lisätietoja, ks. kohta 2.
- **Älä keskeytä Hepseran ottamista** ilman lääkärin määräystä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Hyvin harvinaiset haittavaikutukset**

*(Näitä voi esiintyä harvemmallalla kuin 1:llä 10 000:sta Hepseraa ottavasta henkilöstä)*

- **Laktaattiasidoosi on vakava, mutta hyvin harvinainen Hepsera-hoidon haittavaikutus.** Se voi aiheuttaa liian korkean maitohappotason veressä ja maksan suurenemista. Laktaattiasidoosia

esiintyy useammin naisilla ja erityisesti, jos he ovat hyvin ylipainoisia. Sitä saattaa myös esiintyä maksasairautta sairastavilla henkilöillä.

#### **Joitakin laktaattiasidoosin oireita ovat:**

- pahoinvointi ja oksentelu
- vatsakipu.

→**Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin**, jos sinulla esiintyy joitakin näistä oireista. Oireet ovat samat kuin jotkut Hepseran yleisistä haittavaikutuksista. Jos sinulla esiintyy jokin niistä, se ei todennäköisesti ole vakavaa, mutta sinut on tutkittava. Lääkäri tutkii sinut säännöllisesti Hepsera-hoidon aikana.

#### **Yleiset haittavaikutukset**

*(Näitä voi esiintyä 1-10:llä henkilöllä 100:sta Hepseraa ottavasta henkilöstä)*

- päänsärky
- pahoinvointi
- ripuli
- ruoansulatusongelmat, joihin liittyy ilmavaivoja tai vatsavaivoja aterioiden jälkeen
- vatsakipu
- munuaisongelmiin viittaavat veriarvot.

→Kerro lääkärille tai apteekkiin, mikäli jokin näistä huolettaa sinua.

#### **Hyvin yleiset haittavaikutukset**

*(Näitä voi esiintyä useammalla kuin 10:llä henkilöllä 100:sta Hepseraa ottavasta henkilöstä)*

- heikotus.

→Kerro lääkärille, mikäli tämä huolettaa sinua.

#### **Haittavaikutukset maksansiirtoa odottavilla tai maksansiirron läpikäyneillä potilailla**

Joillakin potilailla on todettu:

- ihottumaa ja kutinaa - yleinen
- pahoinvointia tai oksentelua - yleinen
- munuaisten vajaatoimintaa - yleinen
- munuaisongelmia - hyvin yleinen

→Kerro lääkärille tai apteekkiin, mikäli jokin näistä huolettaa sinua.

- Kokeet voivat myös osoittaa veren fosfaattiarvojen laskua (yleinen) tai kreatiniiniarvojen nousua (hyvin yleinen).

## Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Joillakin potilailla voidaan todeta:

- munuaisten vajaatoiminta
- munuaisten tubulussolujen vaurioituminen
- munuaisongelmat saattavat johtaa luiden pehmenemiseen (mikä aiheuttaa luukipua ja johtaa joskus murtumiin) sekä lihaskipuun tai -heikkouteen
- haimatulehdus (pankreatiitti)

## Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Hepseran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Palauta kaikki jäljelle jääneet tabletit apteekkiin. Säilytä tabletteja itselläsi ainoastaan lääkärin pyynnöstä. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Hepsera sisältää

- Hepseran **vaikuttava aine** on adefoviiridipivoksiili. Yksi tabletti sisältää 10 mg adefoviiridipivoksiilia.
- Muut aineet ovat: esigelatinoitu tärkkelys, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, talkki ja magnesiumstearaatti.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Hepsera 10 mg tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tai melkein valkoisia tabletteja. Tablettien yhdelle puolelle on kaiverrettu ”GILEAD” ja ”10” ja toisella puolella on tyylitelty kuva maksasta. Hepsera 10 mg tabletit ovat 30 tabletin purkissa, jotka sisältävät lisäksi silikageelikuivausainetta. Silikageelikuivausaine on joko erillisessä pussissa tai pienessä säiliössä eikä sitä saa niellä.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkaukset, joissa on yksi purkki, joka sisältää 30 tablettia ja pakkaukset, joissa on 90 (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia) tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **Мyyntiluvan haltija ja valmistaja**

### **Мyyntiluvan haltija:**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanti

### **Valmistaja:**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.