

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Hepsera 10 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 10 mg adefóvír tvíþívoxíl.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 113 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar eða ljósleitar, kringlóttar, flatar töflur með sniðbrúnum, 7 mm í þvermál, greiptar með „GILEAD“ og „10“ öðrum megin og stílfærðri mynd af lifur hinum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Hepsera er ætlað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu B hjá fullorðnum með:

- tempraðan (*compensated*) lifrarsjúkdóm með vísbendingum um virka veirufjölgun, stöðugt hækkandi gildi amínótransferasa (ALT) og vefjafræðilegar vísbendingar um virka lifrabólgu og bandvefsmýndun í lifur. Aðeins skal íhuga að hefja meðferð með Hepsera ef notkun annars veirudrepandi lyfs með meiri erfðafræðilega hindrun gagnvart ónæmi er ekki í boði eða viðeigandi (sjá kafla 5.1).
- vantempraðan (*decompensated*) lifrarsjúkdóm ásamt öðru lyfi án krossónæmis gagnvart Hepsera.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðin skal hafin af lækni með reynslu af meðhöndlun langvinnrar lifrabólgu B.

Skammtar

Fullorðnir: Ráðlagður skammtur af Hepsera er 10 mg (ein tafla) einu sinni á dag til inntöku með mat eða milli mála.

Ekki má gefa stærri skammta.

Æskilegasta meðferðarlengd er ekki þekkt. Tengsl milli meðferðarsvörunar og afleiðinga til langs tíma á borð við lifrarfrumukrabbamein eða skorpulífur eru ekki þekkt.

Hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm skal ávallt nota adefóvír ásamt öðru lyfi án krossónæmis gagnvart adefóvíri, til að draga úr hættu á ónæmi og ná hraðri veirubælingu.

Leita skal lífefnafræðilegra, veirufræðilegra og sermisfræðilegra merkja um lifrabólgu B hjá sjúklingum á sex mánaða fresti.

Íhuga má að hætta meðferð eins og hér segir:

- Hjá HBeAg jákvæðum sjúklingum sem ekki eru með skorpulifur skal gefa meðferð í minnst 6-12 mánuði eftir staðfestingu á HBe mótefnasvörun (hvarf HBeAg og hvarf HBV DNA ásamt staðfestum mótefnum gegn HBe) eða fram að HBs mótefnasvörun eða þar til verkun hverfur (sjá kafla 4.4). Reglulega skal fylgjast með ALT gildum í sermi og HBV DNA gildum í sermi eftir að meðferð er hætt til að greina megi veirufraðilegt bakslag sem hugsanlega yrði síðar.
- Hjá HBeAg neikvæðum sjúklingum sem ekki eru með skorpulifur skal gefa meðferð minnst fram að HBs mótefnasvörun eða þar til verkun hverfur greinilega. Ef langvarandi meðferð stendur lengur en 2 ár er mælt með reglulegu mati til staðfestingar því að valin meðferð sé áfram sú rétta fyrir sjúklinginn.

Hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm eða skorpulifur, er ekki ráðlagt að hætta meðferð (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir: Engin gögn liggja fyrir um skammtastærðir fyrir sjúklinga eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi: Adefóvir skilst út um nýru og aðlaga þarf tíma milli skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín eða í himnuskilun. Ekki má fara fram úr ráðlagðri tíðni skammta miðað við nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ráðlögð aðlögun á tíma milli skammta byggist á framreikningi sem er miðaður við takmörkuð gögn um sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi (*End Stage Renal Disease*) og gæti þurft að betrubæta.

Sjúklingar með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 49 ml/mín:

Ráðlagt er að gefa þessum sjúklingum adefóvir tvíþívoxíl (eina 10 mg töflu) á 48 klst. fresti. Takmörkuð gögn liggja fyrir varðandi öryggi og virkni þessarar viðmiðunarreglu um aðlögun tíma milli skammta. Því skal fylgjast náið með klínískri svörun við meðferð og nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín og sjúklingar í himnuskilun:

Ekki liggja fyrir nein gögn um öryggi og virkni til stuðnings því að adefóvir tvíþívoxíl sé gefið sjúklingum sem eru með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín eða í himnuskilun. Þess vegna er ekki ráðlagt að gefa þessum sjúklingum adefóvir tvíþívoxíl og aðeins ætti að íhuga notkun þess ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta. Í því tilviki, benda þau takmörkuðu gögn sem eru fyrir hendi til þess að sjúklingum með kreatínínúthreinsun á milli 10 og 29 ml/mín megi gefa adefóvir tvíþívoxíl (eina 10 mg töflu) á 72 klst. fresti og sjúklingum í blóðskilun megi gefa adefóvir tvíþívoxíl (eina 10 mg töflu) á 7 daga fresti eftir 12 klst. samfellda himnuskilun (eða 3 himnuskilunarlotur sem hver varir 4 klst.). Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum m.t.t. hugsanlegra aukaverkana og til að tryggja að virkni sé viðhaldið (sjá kafla 4.4 og 4.8). Engar ráðleggingar eru fyrir hendi varðandi tíma á milli skammta fyrir aðra sjúklinga í himnuskilun (t.d. sjúklinga sem koma á sjúkrahús til kviðskilunar) eða sjúklinga sem ekki eru í blóðskilun með minni kreatínínúthreinsun en 10 ml/mín.

Skert lifrarstarfsemi: Engrar skammtaaðlögunar er þörf fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Klínískt ónæmi: Til að draga úr hættu á ónæmi fyrir adefóviri skal ekki nota einlyfja meðferð með adefóvir tvíþívoxíli fyrir sjúklinga sem ekki svara meðferð með lamívúdíni og sjúklinga þar sem HBV með vísbendingum um ónæmi fyrir lamívúdíni (stökkbreytingum við rtL180M, rtA181T og/eða rtM204I/V) er að finna. Nota má adefóvir samhliða lamívúdíni fyrir sjúklinga sem ekki svara meðferð með lamívúdíni og sjúklinga þar sem HBV með stökkbreytingar við rtL180M og/eða rtM204I/V er að finna. Hins vegar skal íhuga aðrar meðferðir fyrir sjúklinga þar sem HBV með rtA181T stökkbreytingunni er að finna vegna hættu á minnkuðu næmi gegn adefóviri (sjá kafla 5.1).

Til að draga úr hættu á ónæmi hjá sjúklingum sem fá adefóvir tvíþívoxíl sem einlyfja meðferð á að íhuga breytingu á meðferð ef HBV DNA gildi viðhaldast yfir 1.000 eintök/ml þegar 1 ár er liðið frá meðferð eða lengra.

Börn: Ekki er ráðlagt að nota Hepsera hjá börnum yngri en 18 ára vegna takmarkaðra upplýsinga um öryggi og verkun (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Taka skal Hepsera töflur einu sinni á dag, um munn með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt: Upplýsa skal sjúklinga um að ekki hafi verið sýnt fram á að meðferð með adefóvír tvípívoxíli minnki hættuna á að lifrabólguveira B smitist á milli manna og skal því varúðar gætt sem áður.

Nýrnastarfsemi: Adefóvír skilst út um nýru, bæði með gauklasíun og með virkri pípluseytingu. Meðferð með adefóvír tvípívoxíli getur leitt til skertrar nýrnastarfsemi. Langtímameðferð með adefóvír tvípívoxíli kann að auka hættu á því að nýrnastarfsemi skerðist. Þó að heildaráhætta á því að nýrnastarfsemi skerðist hjá sjúklingum með fullnægjandi nýrnastarfsemi sé lítil, er þetta sérstaklega mikilvægt bæði hjá sjúklingum sem eru í áhættuhópi fyrir eða eiga þegar við nýrnakvilla að stríða, og einnig hjá sjúklingum sem taka lyf sem geta haft áhrif á nýrnastarfsemi.

Mælt er með að reikna út kreatínínúthreinsun hjá öllum sjúklingum áður en hafin er meðferð með adefóvír tvípívoxíli og að kanna nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun og fosfat í sermi) á fjögurra vikna fresti á fyrsta árinu og síðan á þriggja mánaða fresti eftir það. Hjá sjúklingum sem eru í áhættuhópi hvað varðar skerta nýrnastarfsemi skal íhuga tíðara eftirlit með nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum sem fá skerta nýrnastarfsemi og haldnir eru langt gengnum lifrarsjúkdómi eða skorpulifur ber að íhuga aðlögun á tíma milli skammta af adefóvíri eða skipti yfir í annan meðferðarvalkost við lifrabólgu B. Ekki er ráðlagt að hætta meðferð við langvinnri lifrabólgu B hjá slíkum sjúklingum.

Sjúklingar með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 49 ml/mín:

Aðlaga ætti tíma milli skammta af adefóvír tvípívoxíli hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2). Auk þess skal fylgjast náið með nýrnastarfsemi eins oft og viðeigandi er talið í hverju tilviki miðað við sjúkdómsástand sjúklings.

Sjúklingar með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín og sjúklingar í himnuskilun:

Ekki er ráðlagt að gefa adefóvír tvípívoxíl sjúklingum sem eru með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín eða í himnuskilun. Aðeins ætti að íhuga að gefa þessum sjúklingum adefóvír tvípívoxíl ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta. Ef meðferð með adefóvír tvípívoxíli er álitin nauðsynleg ætti að aðlaga tíma milli skammta (sjá kafla 4.2). Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum m.t.t. hugsanlegra aukaverkana og til að tryggja að virkni sé viðhaldið.

Sjúklingar sem nota lyf sem geta haft áhrif á nýrnastarfsemi:

Ekki skal gefa adefóvír tvípívoxíl samtímis tenófóvír tvísóproxíl fúmarati (Viread).

Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum sem nota önnur lyf sem geta haft áhrif á nýrnastarfsemi eða skiljast út um nýru (t.d. ciklospórín og takrólímus, aminóglýkósíð í bláæð, amfóterícín B, foskarnet, pentamídín, vancómýcín, eða lyf sem seytt eru af sama nýrnaflutningspróteini, hOAT1 (*human Organic Anion Transporter 1*), t.d. cídófóvír). Samhliða gjöf 10 mg adefóvír tvípívoxíls og þessum lyfjum hjá sjúklingum getur leitt til þess að þéttni annað hvort adefóvírs eða lyfsins sem gefið er samhliða aukist í sermi. Fylgjast skal náið með nýrnastarfsemi slíkra sjúklinga eins oft og viðeigandi er talið í hverju tilviki miðað við sjúkdómsástand sjúklings.

Fyrir nýrnaöryggi hjá sjúklingum með lifrabólgu B veiru sem er ónæm fyrir lamivúdíni, fyrir og eftir ígræðslu, sjá kafla 4.8.

Lifrarstarfsemi: Sjálfsprottin versnun á langvinnri lifrabólgu B er tiltölulega algeng og einkennist af tímabundinni aukningu á ALT í sermi. Eftir að hafin hefur verið veirusýkingameðferð getur ALT í sermi aukist hjá sumum sjúklingum um leið og HBV DNA gildi minnkar. Samfara þessari aukningu á ALT í sermi hjá sjúklingum með tempraðan lifrarsjúkdóm fylgir yfirleitt ekki aukin þéttni bílírúbíns í sermi eða versnun á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur geta frekar átt á hættu að lifrarstarfsemi versni í kjölfar versnandi lifrabólgu og getur það verið banvænt. Hjá slíkum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm, er mælt með að meðferð sé hætt og fylgjast skal náið með slíkum sjúklingum meðan á meðferð stendur.

Varðandi tilvik þegar slíkir sjúklingar fá skerta nýrnastarfsemi, sjá *Nýrnastarfsemi* hér að framan.

Ef nauðsynlegt reynist að hætta meðferð skal fylgjast náið með sjúklingum í nokkra mánuði eftir að meðferð er hætt, þar sem lifrabólga hefur stundum versnað eftir að hætt er að nota 10 mg adefóvír tvíþívoxíl. Slík versnun kom fram í tilvikum þar sem mótefni gegn HBeAg greindist ekki og lýsti sér með hækkun á ALT í sermi og aukningu á HBV DNA í sermi. Aukningu á ALT í sermi, sem kom fram hjá sjúklingum með tempraða lifrarstarfsemi sem fengu meðferð með 10 mg adefóvír tvíþívoxíli, fylgdu ekki breytingar á klínískum einkennum og rannsóknarstofugildum sem tengjast vantemprun á lifrarstarfsemi. Fylgjast skal náið með sjúklingum eftir að meðferð er hætt. Flest tilvik um versnun lifrabólgu eftir meðferð komu fram innan 12 vikna frá því að hætt var að nota 10 mg adefóvír tvíþívoxíl.

Mjólkursýrublóðsýring og alvarleg lifrarstækkun með fituhrörnun: Við notkun núkleósíðhliðstæðna hafa komið upp tilvik um mjólkursýrublóðsýringu (án þess að til staðar sé blóðildisskortur), stundum banvæn, venjulega í tengslum við alvarlega lifrarstækkun og fituhrörnun í lifur. Þar sem adefóvír er skylt núkleósíðhliðstæðum í uppbyggingu, er ekki unnt að útiloka slíka hættu. Hætta skal meðferð með núkleósíðhliðstæðum þegar amínótransferasagildi hækkar hratt, þegar stigvaxandi lifrarstækkun eða efnaskiptablóðsýring/mjólkursýrublóðsýring af óþekktri orsök koma fram. Góðkynja einkenni frá meltingarvegi á borð við ógleði, uppköst og kviðverki gætu bent til þess að mjólkursýrublóðsýring sé að koma fram. Í alvarlegum tilvikum, stundum með banvænum afleiðingum, fylgdi brisbólga, lifrabíllun/fituhrörnun í lifur, nýrnabilun og aukið laktatgildi í sermi. Ávallt skal gæta varúðar þegar núkleósíðhliðstæðum er ávísað til sjúklinga (einkum kvenna með yfirvigt) sem þjást af lifrarstækkun, lifrabólgu eða öðrum þekktum áhættuþættum lifrarsjúkdóma. Fylgjast skal vandlega með slíkum sjúklingum.

Til að greina á milli aukningar á transamínösum sem svörun við meðferð og aukningar sem hugsanlega tengist mjólkursýrublóðsýringu, ættu lækna að ganga úr skugga um að breytingum á ALT gildi fylgi breyting til batnaðar á öðrum mælingagildum um langvinna lifrabólgu B.

Samhliða sýking af lifrabólgu C eða D: Engin gögn liggja fyrir um virkni adefóvír tvíþívoxíls hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af lifrabólgu C eða lifrabólgu D.

Samhliða sýking af alnæmisveiru (HIV): Takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og virkni 10 mg adefóvír tvíþívoxíls hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B sem jafnframt eru sýktir af alnæmisveiru (HIV). Enn sem komið er, eru engar vísbendingar um að dagleg inntaka 10 mg adefóvír tvíþívoxíls valdi adefóvírtengdum stökkbreytingum á HIV bakrita (*reverse transcriptase*) sem orsaka lyfjaónæmi. Engu að síður er hugsanleg áhætta á að HIV stofnar sem eru ónæmir fyrir adefóvíri komi fram, með mögulegu krossónæmi gegn öðrum veirusýkingalyfjum.

Að svo miklu leyti sem því verður við komið ætti að takmarka meðferð með adefóvír tvíþívoxíli á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af HIV við þá sjúklinga þar sem tekist hefur að halda HIV RNA í skefjum. Meðferð með 10 mg adefóvír tvíþívoxíli hefur ekki reynst verka gegn HIV bakritun og ætti því ekki að nota lyfið til að halda HIV sýkingu í skefjum.

Aldraðir: Klínísk reynsla af meðferð sjúklinga > 65 ára aldur er afar takmörkuð. Gæta skal varúðar við ávisun adefóvír tvíþívoxíls til aldraðra í ljósi þess, að tíðni skertrar nýrna- eða hjartastarfsemi er meiri

hjá þessum sjúklingum, svo og að samhliða sjúkdómar eru algengari og samhliða notkun annarra lyfja er tíðari hjá öldruðum.

Ónæmi: Ónæmi fyrir adefóvíri tvípívoxíli (sjá kafla 5.1) getur leitt til þess að hækkun verður aftur á veirufjölda sem aftur getur orsakað versnun á lifrabólgu B og leitt af sér vantemprun á lifrarstarfsemi og banvænar afleiðingar ef lifrarstarfsemi er skert. Fylgjast á náið með veirusvörun hjá sjúklingum sem hafa verið fengu meðferð með adefóvíri tvípívoxíli og mæla skal HBV DNA á 3 mánaða fresti. Ef hækkun verður aftur á veirufjölda á að framkvæma próf á ónæmi. Ef vart verður við ónæmi skal skipta um meðferð.

Hepsera inniheldur laktósaehýdrat. Þar af leiðandi skulu sjúklingar með galaktósaóþol, laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Líkurnar á milliverkunum fyrir tilstilli CYP450 milli adefóvírs og annarra lyfja eru litlar, miðað við niðurstöður úr *in vitro* tilraunum þar sem adefóvír hafði ekki áhrif á nein algeng CYP samsætuensím sem vitað er að taki þátt í umbroti lyfja hjá mönnum og miðað við þekkta útskilnaðarleið adefóvírs. Klínísk rannsókn hjá sjúklingum sem gengist hafa undir lifrarigræðslu hefur leitt í ljós að ekki verða neinar lyfjahvarfamilliverkanir þegar 10 mg adefóvír tvípívoxíls eru gefin einu sinni á dag samhliða takrólímus, ónæmisbælandi lyfi sem umbrotnar aðallega um CYP450 kerfið. Lyfjahvarfamilliverkun milli adefóvírs og ónæmisbælandi lyfsins ciklospóríns er einnig talin ólíkleg þar sem ciklospórín hefur sömu umbrotaleið og takrólímus. Þar sem ljóst er að takrólímus og ciklospórín geta haft áhrif á nýrnastarfsemi er samt sem áður mælt með nánu eftirliti þegar annað hvort þessara lyfja er gefið samhliða adefóvír tvípívoxíli (sjá kafla 4.4).

Við samhliða gjöf 10 mg adefóvír tvípívoxíls og 100 mg lamívúdíns héldust lyfjahvörf beggja lyfja óbreytt.

Adefóvír skilst út um nýru, bæði með gauklasíun og virkri pípluseytingu. Samhliða gjöf 10 mg adefóvír tvípívoxíls og annarra lyfja, sem hreinsast út með pípluseytingu eða breyta píplustarfsemi, getur aukið sermispéttni annað hvort adefóvírs eða lyfsins sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.4).

Þar sem lyfjahvörf pegýleraðs interferóns eru mjög mismunandi er ekki hægt að draga endanlega ályktun hvað varðar áhrif samhliða gjafar adefóvírs og pegýleraðs interferóns á lyfjahvörf hvors lyfs fyrir sig. Þó svo að lyfjahvarfamilliverkun sé ólíkleg þar sem lyfin tvö hreinsast út eftir mismunandi leiðum er ráðlagt að sýna varúð ef bæði lyfin eru gefin samhliða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Við notkun adefóvír tvípívoxíls verður að nota örugga getnaðarvörn.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun adefóvír tvípívoxíls á meðgöngu.

Dýrannsóknir þar sem dýrum var gefið adefóvír í bláæð hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Rannsóknir á dýrum sem fengu lyfið til inntöku benda ekki til vansköpunarvaldandi eða eitúrahrifa á fóstur.

Adefóvír tvípívoxíl er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Einungis skal nota adefóvír tvípívoxíl á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstur.

Engar niðurstöður liggja fyrir um áhrif adefóvír tvípívoxíls á flutning lifrabólguveiru B frá móður til barns. Því skal fylgja hefðbundnum, ráðlögðum starfsháttum við ónæmisaðgerðir ungbarna til að koma í veg fyrir að nýburar smitist af lifrabólguveiru B.

Brjóstagjöf

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Mælt er með því að konur sem fá meðferð með adefóvír tvíþívoxíli hafi ekki barn á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif adefóvír tvíþívoxíls á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa adefóvír tvíþívoxíls á frjósemi karl- og kvendýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla. Byggt á öryggi og verkun er hins vegar talið að adefóvír tvíþívoxíl hafi engin eða óveruleg áhrif á slíka hæfni.

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggismynstrum

Hjá sjúklingum með tempraðan lifrarsjúkdóm voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í 48 vikna meðferð með adefóvíri tvíþívoxíli þróttleysi (13 %), höfuðverkur (9 %), kviðverkir (9 %) og ógleði (5 %).

Hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í allt að 203 vikna adefóvír tvíþívoxíl meðferð aukning á kreatíníni (7 %) og þróttleysi (5 %).

b. Tafla með samantekt á aukaverkunum

Mat á aukaverkunum byggir á reynslu á lyfjagát í kjölfar markaðssetningu og þremur klínískum lykilrannsóknum á sjúklingum með langvinna lifrabólgu B:

- tveimur samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem 522 sjúklingar með langvinna lifrabólgu B og tempraðan lifrarsjúkdóm fengu annað hvort tvíþívoxíli meðferð með 10 mg adefóvír tvíþívoxíli (n=294) eða lyfleysu (n=228) í 48 vikur.
- opinni rannsókn þar sem sjúklingar með lamivúdínónæma lifrabólgu B veiru fyrir (n=226) eða eftir (n=241) lifrarígræðslu fengu meðferð með 10 mg adefóvíri tvíþívoxíli einu sinni á dag í allt að 203 vikur (miðgildi 51 vikur hjá fyrri hópnunum og 99 vikur hjá þeim seinni).

Þær aukaverkanir sem taldar voru að minnsta kosti hugsanlega tengdar meðferð eru taldar upp hér á eftir, skipt í flokka eftir líffærakerfum og tíðni (sjá töflu 1). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir eru skilgreindar eftir tíðni sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$) eða tíðni ekki þekkt (komu fram við lyfjagát í kjölfar markaðssetningar og ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Tafla með samantekt á aukaverkunum tengdum adefóvír tvíþívoxíli, byggt á reynslu af klínískri rannsókn og í kjölfar markaðssetningar.

Tíðni	Adefóvír tvíþívoxíl
<i>Taugakerfi:</i>	
Algengar:	Höfuðverkur
<i>Meltingarfæri:</i>	
Algengar:	Niðurgangur, uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir, ógleði, uppþemba
Tíðni ekki þekkt:	Brisbólga
<i>Húð og undirhúð:</i>	
Algengar:	Útbrot, kláði
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	
Tíðni ekki þekkt:	Beinmeyra (kemur fram sem beinverkur og stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) og vöðvakvilli, hvort tveggja í tengslum við aðlægan píplukvilla í nýrum

<i>Nýru og þvagfæri:</i>	
Mjög algengar:	Aukning á kreatíníni
Algengar:	Nýrnabilun, óeðlileg nýrnastarfsemi, blóðfosfatsskortur
Tíðni ekki þekkt:	Fanconi heilkenni, aðlægur píplukvilli í nýrum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ikomustað:</i>	
Mjög algengar:	Þróttleysi

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Versnun lifrabólgu:

Upplýsingar, um versnun á lifrabólgu hafa komið fram eftir að meðferð með 10 mg adefóvír tvíþívoxíli var hætt (sjá kafla 4.4), bæði klínískar og breytingar á rannsóknastofugildum.

Langtíma öryggisupplýsingar varðandi sjúklinga með tempraðan sjúkdóm:

Í langtíma rannsókn á öryggi hjá 125 HBeAg neikvæðum sjúklingum með tempraðan lifrarsjúkdóm héldust aukaverkanir í heildina óbreyttar eftir útsetningu í 226 vikur að miðgildi. Engar klínískt mikilvægar breytingar komu fram á nýrnastarfsemi. Hins vegar var tilkynnt um vægt til í meðallagi aukna á þéttni kreatíníns í sermi hjá 3 % sjúklinga, blóðfosfatsskort hjá 4 % sjúklinga og minnkun á þéttni karnítíns hjá 6 % sjúklinga í langvinnri meðferð.

Í langtíma rannsókn á öryggi hjá 65 HBeAg jákvæðum sjúklingum með tempraðan lifrarsjúkdóm (eftir útsetningu í 234 vikur að miðgildi) kom fram staðfest aukning kreatíníns í sermi hjá 6 sjúklingum (9 %) sem samsvaraði a.m.k. 0,5 mg/dl frá grunngildum og 2 sjúklingar hættu þátttöku í rannsókninni vegna hækkunar á þéttni kreatíníns í sermi. Sjúklingar með staðfesta aukningu á kreatíníni sem samsvaraði $\geq 0,3$ mg/dl í 48. viku áttu tölfræðilega marktækt meiri hættu á staðfestri aukningu á kreatíníni í kjölfarið sem samsvaraði $\geq 0,5$ mg/dl. Tilkynnt var um blóðfosfatsskort og minnkun á þéttni karnítíns, hvort um sig hjá 3 % sjúklinga í langvinnri meðferð.

Byggt á gögnum í kjölfar markaðssetningar getur langtímameðferð með adefóvír tvíþívoxíli leitt til stigvaxandi breytingar á nýrnastarfsemi og síðan valdið því að nýrnastarfsemi skerðist (sjá kafla 4.4).

Öryggi hjá sjúklingum með vantempraðan sjúkdóm:

Eiturverkanir á nýru er mikilvægar aukaverkanir adefóvírs tvíþívoxíls hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm. Í klínískum rannsóknum á sjúklingum á biðlista eða eftir lifrarígræðslu hættu fjögur prósent sjúklinga (19/467) meðferð með adefóvír tvíþívoxíli vegna aukaverkana á nýru.

d. Börn

Vegna þess að ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um öryggi og verkun lyfsins, ætti ekki að nota Hepsera hjá börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Gjöf 500 mg adefóvír tvíþívoxíls daglega í 2 vikur og 250 mg daglega í 12 vikur hefur verið sett í samhengi við truflanir í meltingarfærum taldar upp hér að framan og lystarleysi.

Í ofskömmtunartilvikum verður að fylgjast vel með merkjum um eiturverkanir og veita hefðbundna stuðningsmeðferð eftir því sem þörf krefur.

Adefóvír er hægt að fjarlægja með blóðskilun og er miðgildi úthreinsunar adefóvírs við blóðskilun 104 ml/mín. Ekki hefur verið rannsökuð úthreinsun adefóvírs með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Núkleósíða og núkleótíða bakritahemlar, ATC-flokkur: J05 AF 08

Verkunarháttur og lyfhrif:

Adefóvír tvípívoxíl til inntöku er forlyf adefóvírs, keðjunúkleótíðfosfónathliðstæða af adenósíneinfosfati, sem flyst virkum flutningi inn í spendýrafrumur þar sem það breytist fyrir tilstilli ensíma frumunnar í adefóvír dífosfat. Adefóvír dífosfat verkar hamlandi á fjölliðunarensím veira með því að keppa um beina bindingu við náttúrulega ensímhvarfefnið (deoxýadenósín þrífosfat) og eftir innlimun í DNA veirunnar kemur það í veg fyrir lengingu DNA keðjunnar. Adefóvír dífosfat hamlar sértækt HBV DNA fjölliðunarensím við þéttni sem er 12 sinnum lægri en sú þéttni sem þarf til að hamla DNA α fjölliðunarensím úr mönnum, 700 sinnum lægri hvað β fjölliðunarensím varðar, og 10 sinnum lægri hvað γ fjölliðunarensím varðar. Adefóvír dífosfat hefur helmingunartíma innan frumu sem nemur 12 til 36 klst. í virkjuðum eitifrumum og eitifrumum í hvíld.

Adefóvír er virkt gegn hepadnaveirum *in vitro*, þar á meðal öllum algengum tegundum af lamívúdínónæmum lifrabólgu B veirum (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), famcíklóvírtengdum stökkbreytingum (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S eða rtV207I) og flóttastökkbreytingum gegn lifrabólgu-B-ónæmisglóbúlíni (rtT128N og rtW153Q), og einnig í *in vivo* rannsóknum á hepadnaveirufjölgun í dýrum.

Verkun og öryggi:

Sýnt hefur verið fram á ávinning af adefóvír tvípívoxíli á grundvelli vefjafræðilegrar, veirufraðilegrar, lífefnafræðilegrar og sermisfræðilegrar svörunar hjá fullorðnum með:

- HBeAg jákvæða og HBeAg neikvæða langvinna lifrabólgu B með tempraðan lifrarsjúkdóm
- lamívúdínónæm lifrabólgu B veira og annað hvort tempraðan eða vantempraðan lifrarsjúkdóm, þ.m.t. hjá sjúklingum fyrir og eftir lifrarígræðslu eða samhliða smituðum af HIV. Í meirihluta þessara rannsókna var adefóvír tvípívoxíli 10 mg bætt við áframhaldandi lamívúdínmeðferð hjá sjúklingum þar sem lamívúdínmeðferð var að bregðast.

Í þessum klínísku rannsóknum voru sjúklingar með virka veirufjölgun (HBV DNA ≥ 100.000 eintök/ml) og hækkuð ALT gildi ($\geq 1,2$ x efri mörk hins eðlilega).

Reynsla hjá sjúklingum með tempraðan lifrarsjúkdóm: Í tveimur rannsóknum með samanburði við lyfleysu (alls n=522) hjá sjúklingum með HBeAg jákvæða eða HBeAg neikvæða, langvinna lifrabólgu B með tempraðan lifrarsjúkdóm, sýndu marktækt fleiri sjúklingar ($p < 0,001$) í 10 mg adefóvír tvípívoxíl hópnum (53 % af jákvæða hópnum og 64 % af neikvæða hópnum) vefjafræðilegan bata frá grunnildum í 48. viku en í samanburðarhópnum (25 og 33 %). Bati var skilgreindur sem minnkun frá grunnildi um tvö stig eða meira á Knodell stuðli yfir drep og bólgu án þess að fram kæmi versnun á Knodell stuðli yfir bandvefsmyndun. Vefjafræðilegur bati sást óháð grunnildum lýðfræðilegra einkenna og lifrabólgu B einkenna, þ.á m. fyrri interferón-alfa meðferð. Há grunnildi ALT (≥ 2 x ULN) og einkunnargjöf skv. Knodell stuðli um vefjafræðilega virkni (*Histology Activity Index, HAI*) (≥ 10) og lágt gildi HBV DNA ($< 7,6 \log_{10}$ eintök/ml) tengdust meiri vefjafræðilegum bata. Blint, stöðuraðað mat bæði á drep- og bólguvirkni og bandvefsmyndun við upphaf rannsóknar og í 48. viku sýndi að sjúklingar sem fengu meðferð með 10 mg adefóvír tvípívoxíli sýndu bata á drep- og bólguskalanum og bandvefsmyndunarskalanum í samanburði við sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Mat á breytingum á bandvefsmyndun eftir 48 vikna meðferð miðað við Knodell stuðulinn staðfestir að hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adefóvír tvípívoxíli 10 mg gekk bandvefsmyndun til baka í meira mæli og versnaði í minna mæli en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Í tveimur framangreindum rannsóknum tengdist meðferð með 10 mg adefóvír tvípívoxíli marktækri minnkun á HBV DNA í sermi (3,52 og 3,91 \log_{10} eintök/ml á móti 0,55 og 1,35 \log_{10} eintök/ml), auknu hlutfalli sjúklinga þar sem ALT gildi höfðu færst í eðlilegt horf (48 og 72 % á móti 16 og 29 %)

eða auknu hlutfalli sjúklinga með HBV DNA í sermi undir mælanlegum mörkum (< 400 eintök/ml Roche Amplicor Monitor PCR mæligreining) (21 og 51 % á móti 0 %), þegar borið var saman við lyfleysu. Í rannsókninni á HBeAg jákvæðum sjúklingum sáust þröskuldsgildi mótefnis gegn HBeAg (12 %) og hvarf HBeAg (24 %) marktækt oftar hjá sjúklingum sem fengu 10 mg adefóvír tvíþívoxíl en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (þar sem sambærileg gildi voru 6 % og 11 %) eftir 48 vikna meðferð.

Í rannsókninni á HBeAg jákvæðum sjúklingum olli meðferð fram yfir 48 vikur frekari minnkun á HBV DNA gildum í sermi og aukningu á því hlutfalli sjúklinga þar sem ALT gildi hafði færst í eðlilegt horf, HBeAg hafði horfið og þröskuldsgildi mótefnis náðst.

Í rannsókninni á HBeAg neikvæðum sjúklingum var sjúklingum sem tóku adefóvír tvíþívoxíl (í 0-48 vikur) skipað með blindu slembivali aftur í tvo hópa og fékk annar hópurinn áfram adefóvír tvíþívoxíl en hinn lyfleysu í 48 vikur til viðbótar. Hjá sjúklingunum sem áfram tóku adefóvír tvíþívoxíl 10 mg viðhélst sú minnkun á HBV í sermi sem náðst hafði eftir 48 vikur, og var sú bæling enn fyrir hendi eftir 96 vikur. Hjá meira en tveimur þriðju sjúklinga fylgdi það bælingunni á HBV DNA í sermi að ALT gildi færðust í eðlilegt horf. Hjá flestum sjúklingum sem hættu meðferð með adefóvír tvíþívoxíli, færðust HBV DNA og ALT gildi í sermi í átt að grunnildum.

Meðferð með adefóvír tvíþívoxíli olli bata á bandvefsmyndun í lifur miðað við grunnildi eftir 96 vikur meðferðar þegar greining á bandvefsmyndun miðaðist við Ishak stuðullinn (miðgildi breytingar: $\Delta = -1$). Enginn mismunur sást milli hópa á miðgildi bandvefsmyndunarstuðulsins þegar notaður var Knodell stuðullinn yfir bandvefsmyndun.

HBeAg neikvæðum sjúklingum sem luku fyrstu 96 vikum af rannsókninni og fengu meðferð með adefóvír tvíþívoxíli á 49. til 96. viku var boðið að taka þátt í opinni rannsókn með adefóvír tvíþívoxíli frá 97. til og með 240. rannsóknarviku. HBV DNA gildi í sermi hélst undir greinanlegum mörkum og ALT gildi færðist í eðlilegt horf hjá u.þ.b. tveimur þriðju sjúklinga eftir meðferð með adefóvír tvíþívoxíli í allt að 240 vikur. Klínískt og tölfræðilega marktækur bati á bandvefsmyndun sást á breytingum á Ishak stuðlinum frá upphafi meðferðar með adefóvír tvíþívoxíli til loka rannsóknarinnar (240. vika) (miðgildi breytingar: $\Delta = -1$). Við lok þessarar rannsóknar hafði Ishak bandvefsstuðullinn batnað um ≥ 2 stig hjá 7 af 12 sjúklingum (58 %) með umtalsverða bandvefsmyndun eða skorpulifur við upphaf rannsóknar. Hjá fimm sjúklingum náðist og viðhélst þröskuldsgildi mótefnis gegn HBsAg (HBsAg neikvæðir/HBsAb jákvæðir).

Reynsla hjá sjúklingum með lamivúdínónæma lifrabólgu B veiru fyrir og eftir lifrarígræðslu: Í klínískri rannsókn á 394 sjúklingum með langvinna lifrabólgu B með lamivúdínónæma lifrabólgu B veiru (fyrir lifrarígræðslu (n=186) og eftir lifrarígræðslu (n=208)) olli meðferð með 10 mg af adefóvír tvíþívoxíli miðgildislækkun á HBV DNA í sermi sem nam annars vegar 4,1 og hins vegar 4,2 \log_{10} eintök/ml í 48. viku. Hjá rannsóknarþýðinu fyrir og eftir lifrarígræðslu náðust HBV DNA gildi undir greinanleg mörk í 48. viku hjá 77 af 109 sjúklingum (71 %) fyrir ígræðslu og 64 af 159 sjúklingum (40 %) eftir ígræðslu (< 1.000 eintök/ml Roche Amplicor Monitor PCR mæligreining). Meðferð með 10 mg adefóvír tvíþívoxíli sýndi svipaða virkni óháð mynstri stökkbreytinga sem tengdust lamivúdínónæmi á HBV DNA fjölliðunarensími við upphaf rannsóknar. Bati eða aukinn stöðugleiki sást á Child-Pugh-Turcotte stuðli. ALT gildi, albúmín, bílírúbín og prótrombín tími voru komin í eðlilegt horf í 48. viku hjá 51-85 % sjúklinganna.

Hjá rannsóknarþýðinu fyrir lifrarígræðslu náðust HBV DNA gildi undir greinanleg mörk hjá 25 af 33 sjúklingum (76 %) og hjá 84 % sjúklinga höfðu ALT gildi færst í eðlilegt horf í 96. viku. Hjá rannsóknarþýðinu eftir lifrarígræðslu náðust HBV DNA gildi undir greinanleg mörk hjá 61 af 94 sjúklingum (65 %) í 96. viku og 35 af 45 sjúklingum (78 %) í 144. viku og hjá 70 % og 58 % sjúklinga höfðu ALT gildi færst í eðlilegt horf í þessum heimsóknum á rannsóknarsetrið. Klínískt þýðing þessarar greiningar að því er varðar vefjafræðilegan bata er ekki þekkt.

Reynsla hjá sjúklingum með tempraðan lifrarsjúkdóm og lamivúdínónæma lifrabólgu B veiru: Í tvíblindri samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B með lamivúdínónæmum lifrabólguveirum B (n=58) varð engin miðgildislækkun á HBV DNA frá grunnildi eftir 48 vikna meðferð með lamivúdíni. Fjörtíu og átta vikna meðferð með adefóvír tvíþívoxíli 10 mg einu sér eða samhliða lamivúdíni hafði í för með sér sambærilega marktæka minnkun á miðgildi HBV DNA í

sermi frá grunnildi (4,04 log₁₀ eintök/ml og 3,59 log₁₀ eintök/ml). Klínísk þýðing þessara breytinga sem sáust á HBV DNA hefur ekki verið staðfest.

Reynsla hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm og lamívúdínónæma lifrabólgu B veiru: Hjá 40 HBeAg jákvæðum eða HBeAg neikvæðum sjúklingum með lamívúdínónæma lifrabólgu B veiru og vantempraðan lifrarsjúkdóm, sem fengu meðferð með 100 mg af lamívúdíni olli samhliða gjöf 10 mg af adefóvír tvíþívoxíli í 52 vikur miðgildislækkun á HBV DNA sem nam 4,6 log₁₀ eintök/ml. Bati á lifrarstarfsemi sást einnig eftir eins árs meðferð.

Reynsla hjá sjúklingum með samhliða HIV sýkingu og lamívúdínónæma lifrabólgu B veiru: Í opinni rannsókn á 35 sjúklingum með langvinna lifrabólgu B með lamívúdínónæma lifrabólgu B veiru og samhliða HIV sýkingu olli áframhaldandi meðferð með 10 mg adefóvír tvíþívoxíli stigvaxandi minnkun á HBV DNA gildum og ALT gildum í sermi allan meðferðartímann í allt að 144 vikur.

Í annarri opinni rannsókn með stökum armi var 10 mg adefóvír tvíþívoxíli og pegýleruðu interferóni alfa-2a bætt við áframhaldandi lamívúdínmeðferð hjá 18 sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru og með lamívúdínónæma lifrabólgu B veiru. Sjúklingarnir voru allir HBeAg jákvæðir og miðgildi CD4 frumutalningar var 441 frumur/mm³ (enginn sjúklingur var með < 200 frumur/mm³ CD4 talningu). Meðan á meðferð stóð voru HBV DNA gildi í sermi marktækt lægri en grunnildi í allt að 48 vikur af meðferðinni á meðan ALT gildi lækkuðu smátt og smátt frá viku 12. Hins vegar hélst HBV DNA svörun sem kom fram við meðferð ekki áfram eftir að meðferð var hætt því allir sjúklingar fengu aftur hækkun á HBV DNA gildum eftir að notkun adefóvírs tvíþívoxíls og pegýleraðs interferóns alfa-2a var hætt. Engir sjúklingar urðu HBsAg eða HbeAg neikvæðir meðan á rannsókninni stóð. Vegna lítils úrtaks og uppsetningar rannsóknarinnar, sérstaklega af því það vantaði meðferðararma með einlyfjameðferð með pegýleruðu interferóni alfa-2a og einlyfjameðferð með adefóvíri, er ekki hægt að komast að formlegri niðurstöðu um bestu meðferðina hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og með lamívúdínónæmri lifrabólgu B veiru.

Klínískt ónæmi hjá sjúklingum sem fá adefóvír tvíþívoxil sem einlyfja meðferð og samhliða lamívúdíni: Í nokkrum klínískum rannsóknum (á HBeAg jákvæðum og HBeAg neikvæðum sjúklingum og hjá sjúklingum fyrir og eftir lifrarígræðslu með lamívúdínónæma lifrabólgu B veiru og lamívúdínónæma lifrabólgu B veiru samhliða HIV sýkingu) var gerð arfgerðargreining á lifrabólgu B veiru sem einangruð var úr 379 sjúklingum af alls 629 sjúklingum, sem fengu meðferð með adefóvír tvíþívoxíli í 48 vikur. Ekki fundust neinar stökkbreytingar á HBV DNA fjölliðunarensími sem tengdust ónæmi gegn adefóvíri þegar gerð var arfgerðargreining hjá sjúklingum við upphaf rannsókna og í 48. viku. Eftir 96, 144, 192 og 240 vikur meðferðar með adefóvír tvíþívoxíli var fylgst með ónæmi hjá 293, 221, 116 og 64 sjúklingum. Tvær nýjar stökkbreytingar á geymnu seti greindust í HBV fjölliðunarensímgeninu (rtN236T og rtA181V), sem ollu klínísku ónæmi gegn adefóvír tvíþívoxíli. Samsafnaðar líkur á að fá þessar adefóvírtengdu ónæmisstökkbreytingar hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð með adefóvír tvíþívoxíli var 0 % eftir 48 vikur og u.þ.b. 2 % eftir 96 vikur, 7 % eftir 144 vikur, 14 % eftir 192 vikur og 25 % eftir 240 vikur.

Klínískt ónæmi í rannsóknum á einlyfja meðferð sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið meðferð með nukleósíðum: Hjá sjúklingum sem fengu adefóvír tvíþívoxil sem einlyfja meðferð (í rannsókninni á HBeAg neikvæðum sjúklingum) voru samsafnaðar líkur á að fá adefóvírtengdar ónæmisstökkbreytingar 0 % eftir 48 vikur, 3 % eftir 96 vikur, 11 % eftir 144 vikur, 18 % eftir 192 vikur og 29 % eftir 240 vikur. Þar að auki var myndun ónæmis gegn adefóvír tvíþívoxíli til langs tíma (4 til 5 ára) marktækt minni hjá sjúklingum með HBV DNA í sermi undir mælanlegum mörkum (< 1.000 eintök/ml) eftir 48 vikur samanborið við sjúklinga með HBV DNA í sermi yfir 1.000 eintökum/ml eftir 48 vikur. Hjá HBeAg jákvæðum sjúklingum var nýgengi adefóvírtengdra ónæmisstökkbreytinga 3 % (2/65) þegar miðgildi útsetningartíma var 135 vikur, 17 % (11/65) þegar miðgildið var 189 vikur og 20 % (13/65) þegar miðgildið var 235 vikur.

Klínískt ónæmi í rannsóknum þar sem adefóvír tvíþívoxíli var bætt við áframhaldandi lamívúdínmeðferð hjá sjúklingum með lamívúdínónæmi: Í opinni rannsókn hjá sjúklingum fyrir og eftir lifrarígræðslu með klínískar vísbendingar um lamívúdínónæma lifrabólgu B veiru komu engar adefóvírtengdar ónæmisstökkbreytingar fram eftir 48 vikur. Eftir allt að 3 ára meðferð mynduðu engir sjúklingar, sem fengu bæði adefóvír tvíþívoxil og lamívúdín, ónæmi gegn adefóvír tvíþívoxíli. Hins vegar fengu 4 sjúklingar sem hættu meðferð með lamívúdíni rtN236T stökkbreytinguna meðan þeim

var gefið adefóvír tvíþívoxíl sem einlyfja meðferð og fengu allir aftur hækkun á lifrabólgu B veiru í sermi.

Þau gögn sem liggja fyrir, bæði sem fengist hafa *in vitro* og hjá sjúklingum, benda til þess að lifrabólgu B veira sem tjáir adefóvírtengdu ónæmisstökkbreytinguna rtN236T sé nær fyrir lamívúdíni. Klínísk bráðabirgðagögn benda til þess að adefóvírtengda ónæmisstökkbreytingin rtA181V geti valdið minnkun á næmi gegn lamívúdíni og að lamívúdíntengda stökkbreytingin rtA181T geti valdið minnkun á næmi gegn adefóvír tvíþívoxíli.

Börn:

Verkun og öryggi daglega skammtsins 0,25 mg/kg til 10 mg af adefóvíri tvíþívoxíli hjá börnum (á aldrinum 2 til < 18 ára) voru rannsökuð í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu á 173 börnum (115 fengu adefóvír tvíþívoxíl og 58 fengu lyfleysu) með HBeAg jákvæða langvinna lifrabólgu B, ALT gildi $\geq 1,5$ x efri eðlileg mörk og tempraðan lifrarsjúkdóm. Í 48. viku kom enginn tölfraðilega marktækur munur fram hjá börnum á aldrinum 2 til 11 ára hvað varðar hlutfall sjúklinga sem náðu aðalendapunktum HBV DNA gilda < 1.000 eintök/ml og eðlilegum ALT gildum í sermi, í lyfleysuarminum annars vegar og adefóvír tvíþívoxíl arminum hins vegar. Hjá unglíngum (n=83) (á aldrinum 12 til < 18 ára) náðu töluvert fleiri sjúklingar fengu meðferð með adefóvíri tvíþívoxíli aðalverkunarendapunktinum og verulegri lækkun HBV DNA gilda í sermi (23 %) miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu (0 %). Hins vegar var hlutfall einstaklinga sem mynduðu mótefni í sermi gegn HBeAg í 48. viku svipað (11 %) hjá unglíngum í lyfleysuarminum og adefóvír tvíþívoxíl 10 mg arminum.

Á heildina litið var öryggi adefóvírs tvíþívoxíls hjá börnum í samræmi við það sem þekkt er hjá fullorðnum sjúklingum. Hins vegar, var vísbending um hærra hlutfall af minnkun á matarlyst og/eða inntöku fæðu í adefóvír arminum í samanburði við lyfleysuarminn. Þegar komið var fram í viku 48 og viku 96 sást tilhneiging til þess að meðaltalsgildi staðlaðs fráviks (z-score) fyrir líkamsþyngd og líkamsþyngdarstuðul (BMI) færu lækkandi miðað við upphafsgildi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adefóvíri tvíþívoxíli. Í 48. viku var öllum einstaklingum sem fengu lyfleysu og ekki sýndu mótefni í sermi gegn HBeAg eða HBsAg, auk allra einstaklinga sem fengu meðferð með adefóvíri tvíþívoxíli, boðið að fá adefóvír tvíþívoxíl í opinni rannsókn frá rannsóknarviku 49 og út viku 240. Tilkynnt var um hátt hlutfall (30 %) versunar sjúkdóms í lifur eftir að notkun adefóvírs tvíþívoxíls var hætt meðan á 3 ára opnum fasa rannsóknarinnar stóð. Auk þess var staðlað frávik (z-score) fyrir líkamsþyngdarstuðul (BMI) lægra hjá þeim fáu sjúklingum sem notuðu enn lyfið í 240. viku (n=12) en dæmigert var fyrir aldur þeirra og kyn. Örfáir sjúklingar fengu adefóvírtengdar stökkbreytingar eftir allt að 5 ár, samt var sá fjöldi sjúklinga, sem ennþá fékk lyf eftir viku 96, takmarkaður. Þar sem fyrirliggjandi klínísk gögn eru takmörkuð er ekki hægt að draga endanlega ályktun hvað varðar mat á ávinningi/áhættu hlutfalli af notkun adefóvírs meðferðar hjá börnum með langvinna lifrabólgu B (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Adefóvír tvíþívoxíl er dípívaloyloxýmetylésterforlyf virka efnisins adefóvírs, keðjunúkleótíðhliðstæða sem flyst virkum flutningi inn í frumur þar sem það breytist fyrir tilstilli ensíma frumunnar í adefóvír dífosfat.

Frásög: Aðgengi adefóvírs við inntöku þegar tekið er 10 mg adefóvír tvíþívoxíli er 59 %. Eftir að sjúklingar með langvinna lifrabólgu B tóku inn stakan skammt af 10 mg adefóvír tvíþívoxíli náðist miðgildi hámarkspéttni í sermi (C_{max}) eftir 1,75 klst. (0,58-4,0 klst.). Miðgildi C_{max} var 16,70 (9,66-30,56) ng/ml og miðgildi $AUC_{0-\infty}$ var 204,40 (109,75-356,05) ng·klst/ml. Samhliða neysla fituríkrar máltíðar hafði ekki áhrif á almenna útsetningu fyrir 10 mg adefóvír tvíþívoxíli. Tveggja klukkustunda tölur varð á t_{max} .

Dreifing: Forklínískar rannsóknir sýna að eftir inntöku adefóvír tvíþívoxíls dreifist adefóvír til flestra vefja og nær mestri þéttni í nýrum, lifur og þörmum. Adefóvírbinding *in vitro* við plasma- eða sermisprótein úr mönnum nemur ≤ 4 % við þéttni adefóvírs frá 0,1 til 25 $\mu\text{g/ml}$. Dreifingarrúmmál í stöðugu ástandi eftir gjöf í æð af 1,0 eða 3,0 mg/kg/dag er 392 ± 75 annars vegar og 352 ± 9 ml/kg hins vegar.

Umbrot: Eftir inntöku breytist adefóvur tvíþíoxíl hratt í adefóvur. Við verulega meiri þéttni (> 4.000 sinnum) en sést hefur *in vivo*, hafði adefóvur ekki hamlandi áhrif á nein eftirtalinn CYP450 samsætuensíma, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Miðað við niðurstöður þessara *in vitro* tilrauna og þekkrar útskilnaðarleiðar adefóvurs er möguleikinn á milliverkunum fyrir tilstilli CYP450 milli adefóvurs og annarra lyfja lítil.

Brotthvarf: Adefóvur skilst út um nýru, bæði með gauklasíun og virkri þípluseytingu. Miðgildi (hámark-lágmark) útskilnaðar adefóvurs um nýru hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ($Cl_{cr} > 80$ ml/mín) er 211 ml/mín (172-316 ml/mín), u.þ.b. tvisvar sinnum útreiknuð kreatínínúthreinsun (Cockroft-Gault aðferðin). Eftir endurtekna gjöf 10 mg adefóvur tvíþíoxíls, endurheimtast 45 % skammtsins sem adefóvur í þvagi á 24 klst. Adefóvurþéttni í plasma minnkaði í tvífeldisfalli með miðgildi lokahelmingunartíma útskilnaðar 7,22 klst. (4,72-10,70 klst.).

Línulegt/ólinulegt samband: Lyfjahvörf adefóvurs eru í hlutfalli við skammtastærð þegar það er gefið sem adefóvur tvíþíoxíl á skammtabilinu 10 til 60 mg. Endurteknir skammtar af adefóvur tvíþíoxíli 10 mg á dag höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf adefóvurs.

Kyn, aldur og kynþáttur: Lyfjahvörf adefóvurs voru svipuð hjá karl- og kvensjúklingum. Ekki hafa farið fram lyfjahvarfarannsóknir hjá öldruðum. Lyfjahvarfarannsóknir voru aðallega gerðar hjá sjúklingum af evrópskum uppruna. Þau gögn sem liggja fyrir virðast ekki benda til mismunandi lyfjahvarfa eftir kynþætti.

Skert nýrnastarfsemi: Meðalgildi (\pm staðalfrávik) lyfjahvarfa adefóvurs, eftir að sjúklingum með mismunandi alvarlega nýrnaskerðingu var gefinn stakur skammtur af 10 mg adefóvur tvíþíoxíli, eru sýnd í töflunni sem hér fer á eftir:

Flokkur eftir nýrnastarfsemi	Óskert	Væg	Meðal	Alvarleg
Grunngildi kreatínínúthreinsunar (ml/mín)	> 80 (n=7)	50-80 (n=8)	30-49 (n=7)	10-29 (n=10)
C_{max} (ng/ml)	17,8 \pm 3,2	22,4 \pm 4,0	28,5 \pm 8,6	51,6 \pm 10,3
AUC _{0-∞} (ng·klst/ml)	201 \pm 40,8	266 \pm 55,7	455 \pm 176	1240 \pm 629
CL/F (ml/mín)	469 \pm 99,0	356 \pm 85,6	237 \pm 118	91,7 \pm 51,3
CL _{nýrna} (ml/mín)	231 \pm 48,9	148 \pm 39,3	83,9 \pm 27,5	37,0 \pm 18,4

Fjögurra klukkustunda lota af blóðskilun fjarlægði u.þ.b. 35 % af adefóvurskammtinum. Ekki hefur verið metið hversu áhrifarík kvíðskilun er við að fjarlægja adefóvur.

Ráðlagt er að aðlaga tíma milli skammta sem gefnir eru af 10 mg adefóvur tvíþíoxíli hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 49 ml/mín. Ekki er ráðlagt að gefa adefóvur tvíþíoxíl sjúklingum sem eru með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín eða sjúklingum sem eru í himnuskilun (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi: Lyfjahvörf voru svipuð hjá sjúklingum með meðalalvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.2).

Börn: Lyfjahvörf adefóvur tvíþíoxíls voru rannsökuð í verkunar- og öryggisrannsókn með daglegum skammti af 0,25 mg/kg til 10 mg adefóvur tvíþíoxíli hjá börnum (á aldrinum 2 til < 18 ára). Lyfjahvarfagreining leiddi í ljós að þéttni adefóvurs var sambærileg á meðal þriggja aldurshópa, 2 til 6 ára, (0,3 mg/kg), 7 til 11 ára (0,25 mg/kg) og 12 til 17 ára (10 mg) og allir aldurshóparnir náðu þéttni adefóvurs á því bili sem sóst var eftir (um verkunarniðurstöður rannsóknarinnar, sjá kafla 5.1), en það var byggt á plasmabéttni adefóvurs hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu B með þekkt öryggi og verkun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðaleiturverkunin sem olli því að takmarka þurfti skammta hjá dýrum (músum, rottum og öpum), sem gefið var adefóvur tvíþíoxíl, var nýrnakvilli í nýrnþíplum sem einkenndist af vefjafræðilegum

breytingum og/eða aukningu á þvagefni í blóði og kreatíníni í sermi. Nýrnaeitrun sást hjá dýrum við almenna útsetningu sem nam að minnsta kosti 3-10 sinnum þeirri útsetningu sem menn verða fyrir við ráðlagðan meðferðarskammt 10 mg/dag.

Engin áhrif komu fram á frjósemi eða æxlunarhæfni hjá karl- eða kvenrottum og ekki komu fram eiturverkanir á fósturvísu eða vansköpun hjá rottum eða kaninum sem gefið var adefóvír tvíþívoxíl til inntöku.

Þegar adefóvír var gefið þunguðum rottum í bláæð, í skömmum sem tengjast áberandi eiturverkunum á móður (almenn útsetning 38 sinnum sú útsetning sem menn verða fyrir við meðferðarskammt), komu fram eiturverkanir á fósturvísi og aukið nýgengi vansköpunar fósturs (holdbjúgur, sokkin augu, naflahauull og kengur í hala). Engar aukaverkanir á þroska sáust við almenna útsetningu sem nam u.þ.b. 12 sinnum þeirri útsetningu sem menn verða fyrir við meðferðarskammt.

Adefóvír tvíþívoxíl olli stökkbreytingum í *in vitro* prófi á eitilæxlisfrumum úr músum (*mouse lymphoma cell assay*) (með eða án efnaskiptavirkjunar), en olli ekki sundrun litninga í *in vivo* smákjarnaprófi í músum.

Adefóvír olli ekki stökkbreytingum í stökkbreytingaprófum á örverum þar sem notaðar voru *Salmonella typhimurium* (Ames) og *Escherichia coli*, með og án efnaskiptavirkjunar. Adefóvír framkallaði litningafrávik í *in vitro* prófi á eitilfrumum úr útæðablóði manna án efnaskiptavirkjunar.

Í langvarandi rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum adefóvír tvíþívoxíls hjá rottum og músum, kom hvorki fram meðferðartengd aukning á nýgengi æxla í músum né rottum (almenn útsetning u.þ.b. 10 sinnum annars vegar og 4 sinnum hins vegar sú útsetning sem menn verða fyrir við meðferðarskammtinn 10 mg/dag).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Forhleypt sterkja
Natríumcroscarmellósi
Laktósaeinhýdrat
Talkúm
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hepsera fæst í háþéttipólýetýlen (HDPE) glösum með barnaöryggislokun. Hvert glas inniheldur 30 töflur, rakadrægt kísilgel og pökkunarefni úr trefjum.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar: Ytri öskjur sem innihalda 1 glas með 30 töflum og ytri öskjur sem innihalda 90 (3 glös með 30) töflur. Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. mars 2003

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. mars 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu><<http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafi skuldbindur sig til að tryggja samfelld mat á krossónæmi adefóvírs fyrir þekktum og nýjum nukleosíða- og nukleótíðahliðstæðum og veita endurskoðun á þessu mati eftir því sem nýjar upplýsingar verða tiltækar. Hlutverk adefóvírs samhliða notkun lamívúdíns+adefóvírs í HBV meðferðaráætlun ætti að ræða reglulega í ljósi nýrra upplýsinga.	Þegar upplýsingar verða tiltækar

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRANIR Á ÖSKJU OG Á GLASI**

1. HEITI LYFS

Hepsera 10 mg töflur
Adefóvír tvíþívoxíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg adefóvír tvíþívoxíl.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Lesið fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur.
90 (3 glös með 30) töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/251/001 30 töflur
EU/1/03/251/002 90 (3 glös með 30) töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Hepsera
[Eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Hepsera 10 mg töflur Adefóvír tvíþívoxíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Hepsera og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Hepsera
3. Hvernig nota á Hepsera
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hepsera
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Hepsera og við hverju það er notað

Upplýsingar um Hepsera

Hepsera tilheyrir hópi lyfja sem nefnast veirusýkingalyf.

Við hverju það er notað

Hepsera er notað til að meðhöndla langvinna lifrabólgu B, sem er sýking af völdum lifrabólguveiru B (HBV), hjá fullorðnum.

Sýking af völdum lifrabólguveiru B leiðir til skemmda í lifur. Hepsera dregur úr fjölda veira í líkamanum og sýnt hefur verið fram á að það dregur úr lifrarskemmdum.

2. Áður en byrjað er að nota Hepsera

Ekki má nota Hepsera

- **Ef um er að ræða ofnæmi** fyrir adefóvíri, adefóvír tvíþívoxíli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **Láttu lækninn strax vita** ef hugsanlegt er að þú sért með ofnæmi fyrir adefóvíri, adefóvíri tvíþívoxíli eða einhverju öðru innihaldsefni Hepsera.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Hepsera er notað.

- **Láttu lækninn vita ef þú hefur fengið nýrnasjúkdóm** eða ef niðurstöður prófa hafa sýnt fram á nýrnvandamál. Hepsera getur haft áhrif á nýrnastarfsemi. Hættan á því að þetta gerist eykst með langtímanotkun Hepsera. Læknirinn á að framkvæma próf til að athuga hvort nýru og lifur starfa á eðlilegan hátt áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur. Hugsanlegt er að læknirinn geri breytingu á því hversu oft þú tekur Hepsera í samræmi við niðurstöðurnar.
- Ef þú ert eldri en 65 ára er hugsanlegt að læknirinn hafi nánara eftirlit með heilsu þinni.
- **Ekki hætta töku Hepsera** nema að læknisráði.

- **Eftir að þú hættir að taka Hepsera skaltu láta lækinn tafarlaust vita** ef þú finnur fyrir nýjum, óvenjulegum eða versnandi einkennum eftir að meðferð er hætt. Sumir sjúklingar hafa fundið fyrir einkennum eða fengið niðurstöður úr blóðrannsókn sem gefa til kynna að lifrabólga hafi versnað eftir að meðferð með Hepsera var hætt. Það er best að lækinn hafi eftirlit með heilsu þinni eftir að meðferð með Hepsera er hætt. Hugsanlegt er að þú þurfir á blóðrannsóknum að halda í nokkra mánuði eftir meðferð.
- **Þegar þú hefur töku Hepsera:**
 - **skaltu fylgjast með einkennum um mjólkursýrublóðsýringu** – sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir.
 - **á lækinn að panta blóðrannsókn á þriggja mánaða fresti** til að athuga hvort lyfið heldur niðri sýkingu af völdum langvinnrar lifrabólgu B.
- **Gættu þess að smita ekki aðra.** Hepsera dregur ekki úr hættunni á að smita aðra af lifrabólgu B veiru við kynmök eða blóðsmit. Þú verður að halda áfram að gera varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir slíkt. Það er til bóluþefni sem verndar þá sem eiga hættu á smiti frá því að smitast af lifrabólgu B veiru.
- Ef þú ert HIV jákvæð/ur mun þetta lyf ekki halda HIV sýkingu í skefjum.

Börn og unglingar

- **Ekki gefa Hepsera börnum** eða unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Hepsera

- Ekki má nota Hepsera ef þú tekur lyf sem innihalda tenófóvír.
- **Látið lækinn eða lyfjafræðing vita** um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf og jurtalyf sem fengin eru án lyfseðils.
- **Það er sérstaklega mikilvægt að láta lækinn vita** ef þú tekur eða hefur nýlega tekið einhver af eftirfarandi lyfjum sem geta valdið skemmdum á nýrum eða valdið milliverkunum við Hepsera:
 - vancómýcín og amínóglýkósíð sem notuð eru við bakteríusýkingum
 - amfótericín B við sveppasýkingum
 - foskarnet, cídófóvír eða tenófóvír tvísóproxíl fúmarat við veirusýkingum
 - pentamídín við öðrum sýkingum.

Notkun Hepsera með mat eða drykk

Taka má Hepsera með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- **Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú ert barnshafandi** eða ætlar þér að verða barnshafandi. Ekki er vitað hvort öruggt er að nota Hepsera á meðgöngu hjá konum.
- **Nota skal örugga getnaðarvörn** til að forðast að verða barnshafandi ef þú ert kona á barneignaraldri og tekur Hepsera.
- **Ekki gefa barni brjóst meðan þú tekur Hepsera.** Ekki er vitað hvort virka innihaldsefnið berst í brjóstamjólk.

Hepsera inniheldur laktósa

Ef þú ert með laktósaþþol, eða staðfest hefur verið að þú sért með óþol fyrir vissum sykrum skaltu tala við lækinn áður en þú tekur Hepsera.

3. Hvernig nota á Hepsera

Notið lyfið alltaf eins og lækningarnir hefur sagt til um. Það er til að tryggja að lyfið virki nægilega vel og til að draga úr myndun ónæmis gegn meðferðinni. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

- **Ráðlagður skammtur** er ein 10 mg tafla á hverjum degi, tekin með eða án matar.
- Hugsanlegt er að sjúklingar með **nýrnavandamál** fái **annan skammt**.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar Hepsera töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækninginn eða næsta sjúkrahús.

Ef gleymist að taka Hepsera eða þú kastar upp

Það er mikilvægt að gleyma ekki skammti.

- **Ef þú gleymir, samt sem áður, skammti** af Hepsera skaltu taka hann um leið og þú getur og taka síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- **Ef það er nánast komið að næsta skammti** skaltu ekki taka skammtinum sem þú slepptir. Þú skalt bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt (tveir skammtar teknir á svipuðum tíma).
- **Ef þú kastar upp innan við 1 klst. eftir að hafa tekið Hepsera** skaltu taka aðra töflu. Þú þarft ekki að taka aðra töflu ef þú kastar upp síðar en 1 klst. eftir töku Hepsera.

Ef hætt er að nota Hepsera

- **Láttu lækninginn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir nýjum**, óvenjulegum eða versnandi einkennum eftir að meðferð er hætt. Sjá frekari upplýsingar í kafla 2.
- **Ekki hætta töku Hepsera** nema að læknisráði.

Leitið til lækningisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir

(Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá færri en 1 af 10.000 einstaklingum sem taka Hepsera)

- **Mjólkursýrublóðsýring er alvarleg aukaverkun en getur komið örsjaldan fram við töku Hepsera.** Hún getur leitt til of mikillar mjólkursýru í blóði og stækkun lifrar. Mjólkursýrublóðsýring kemur oftast fram hjá konum, einkum þeim sem eru verulega of þungar. Einstaklingar með lifrarsjúkdóma geta einnig verið í hættu.

Nokkur merki mjólkursýrublóðsýringar eru:

- Ógleði og uppköst
- Kviðverkur

→ **Hafðu strax samband við lækninginn** ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum. Þau eru þau sömu og sumar algengar aukaverkanir af Hepsera. Ef þú færð einhver af þessum

einkennum er ólíklegt að þau verði alvarleg en þó er nauðsynlegt að vera viss. Læknirinn mun fylgjast reglulega með þér meðan þú tekur Hepsera.

Algengar aukaverkanir

(Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 einstaklingum sem taka Hepsera)

- Höfuðverkur
- Ógleði
- Niðurgangur
- Meltingarvandamál þ.m.t. vindgangur eða óþægindi eftir máltíðir
- Kviðverkur
- Nýrnavandamál, samkvæmt niðurstöðum úr blóðrannsóknnum

→Láttu lækni eða lyfjafræðing vita ef þú hefur áhyggjur af einhverjum af þessum einkennum.

Mjög algengar aukaverkanir

(Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá fleiri en 10 af hverjum 100 einstaklingum sem taka Hepsera)

- Slappleiki

→Láttu lækni eða lyfjafræðing vita ef þú hefur áhyggjur af þessu.

Aukaverkanir sem hafa komið fram fyrir eða eftir lifrarígræðslu

Sumir sjúklingar fundu fyrir:

- Útbrot og kláði - algeng
- Ógleði eða uppköst - algeng
- Nýrnabilun - algeng
- Nýrnavandamál - mjög algeng

→Láttu lækni eða lyfjafræðing vita ef þú hefur áhyggjur af einhverjum af þessum einkennum.

- Einnig kunna rannsóknir að sýna minnkun á fosfati (algengar) eða aukningu á kreatíníni (mjög algengar) í blóði.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Hugsanlegt er að sumir sjúklingar fái:

- Nýrnabilun
- Frumuskemmdir í nýrnapiplum
- Nýrnavandamál geta leitt til mýkingu beina (sem veldur beinverkjum og leiðir stundum til beinbrota) og verkja eða slappleika í vöðvum.
- Brisbólgu

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Hepsera

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir {EXP}. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C (86°F). Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað.

Skilaðu töflum sem mæta afgangi til lyfjafræðings. Geymdu þær aðeins ef læknirinn mælist til þess. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hepsera inniheldur

- **Virka innihaldsefnið** í Hepsera er adefóvír tvíþívoxíl. Hver tafla inniheldur 10 mg adefóvír tvíþívoxíl.
- Önnur innihaldsefni eru: forhleypt sterkja, natríumcroscarmellósi, laktósaeinhýdrat, talkúm og magnesíumsterat.

Lýsing á útliti Hepsera og pakkningastærðir

Hepsera 10 mg töflur eru kringlóttar, hvítar eða ljósleitar töflur. Töflurnar eru merktar með „GILEAD“ og „10“ öðrum megin og stílfærðri mynd af lifur hinum megin. Hepsera 10 mg töflur fást í glösum með 30 töflum með rakadrægu kísilgeli. Rakadræga kísilgelið er annað hvort í aðskildu umbúðarbréfi eða litlu íláti og má ekki að kyngja.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fánlegar: Ytri öskjur sem innihalda 1 glas með 30 töflum og ytri öskjur sem innihalda 90 (3 glös með 30) töflur. Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.