

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hepsera, 10 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 10 mg adefoviirdipivoksiili.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Tablett sisaldab 107,4 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tabletid.

Valged kuni tuhmvalged ümmargused lamedate pindade ja kaldu servadega, 7 mm läbimõõduga tabletid, mille ühele küljele on märgitud „GILEAD“ ja „10“ ning teisel küljel on maksa kujutis.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Hepsera on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks täiskasvanutele, kellel esineb:

- kompenseeritud maksahaigus koos viiruse aktiivsete replikatsiooninähtude, püsivalt suurenenud seerumialaniinaminotransferaasi (ALAT) sisalduse ja histoloogiliselt tõestatud aktiivse põletiku ja fibroosiga maksas. Hepsera alustamist võib kaaluda vaid juhul, kui kõrgema geneetilise resistentsusbarjääriga alternatiivse viirusvastase ravimi kasutamine ei ole võimalik või sobiv (vt lõik 5.1);
- dekompenseeritud maksahaigus, kombinatsioonis teise ravimiga, millel puudub ristuv resistentsus Hepsera'ga.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama kroonilise B-hepatiidi ravis kogenud arst.

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Hepsera soovitatav annus on 10 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas, mis manustatakse suu kaudu koos toiduga või ilma.

Suuremaid annuseid manustada ei tohi.

Ravi optimaalne kestus ei ole teada. Seos ravivastuse ja pikaajaliste tagajärgede (nagu hepatotsellulaarne kartsinoom või dekompenseeritud tsirroos) vahel on teadmata.

Dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel peab adefoviiri alati kasutama kombinatsioonis teise ravimiga, millel puudub ristuv resistentsus adefoviiriga, et vähendada resistentsuse tekkeriski ning saavutada kiire viiruse supressioon.

Patsiendi B-hepatiidi biokeemilised, virooloogilised ja seroloogilised markerid tuleb määrata iga kuue kuu järel.

*Ravi katkestamist võib kaaluda järgmiselt:*

- HBeAg positiivsetel ilma tsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt 6...12 kuud pärast kinnitust leidnud HBe serokonversiooni (HBeAg kadumine ja HBV DNA kadumine koos anti-HBe leiuga) või HBs serokonversioonini või efektiivsuse kadumiseni (vt lõik 4.4). Pärast ravi katkestamist tuleb regulaarselt jälgida seerumi ALAT ja HBV DNA tasemeid, et avastada haiguse võimalikku hilinenud virooloogilist taastumist.
- HBeAg negatiivsetel ilma tsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt HBs serokonversioonini või efektiivsuse kadumiseni. Pikaajalise, üle 2 aasta kestva ravi korral on soovitatav patsienti regulaarselt hinnata, et veenduda valitud ravi jätkamise sobivuses patsiendile.

Dekompenseeritud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ravi lõpetamist ei soovitata (vt lõik 4.4).

*Eakad patsiendid*

Puuduvad andmed, mille põhjal anda annustamissoovitusi üle 65-aastastele patsientidele (vt lõik 4.4).

*Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid*

Adefoviir eritub neerude kaudu ja kõigil patsientidel kreatiini kliirensiga <50 ml/min ning dialüüsipatsientidel tuleb korrigeerida manustamisintervalli. Neerufunktsioonile vastavat soovitatud manustamise sagedust ei tohi ületada (vt lõike 4.4 ja 5.2). Esitatud manustamisintervalli muutuste aluseks on lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsientidelt saadud piiratud andmed ning need ei pruugi olla optimaalsed.

*Patsiendid, kelle kreatiini kliirens on vahemikus 30 kuni 49 ml/min*

Neile patsientidele on soovitatav manustada adefoviirdipivoksiili (üks 10 mg tablett) iga 48 tunni järel. Sellise manustamisintervalli korrigeerimise juhise efektiivsuse ja ohutuse kohta on vaid piiratud andmed. Seetõttu tuleb nende patsientide juures hoolega jälgida kliinilist ravivastust ja neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

*Patsiendid kreatiini kliirensiga <30 ml/min ja dialüüsipatsiendid*

Puuduvad ohutus- ja efektiivsusandmed, mis toetaksid adefoviirdipivoksiili kasutamist patsientidel kreatiini kliirensiga <30 ml/min ja dialüüsipatsientidel. Seetõttu ei soovitata neil patsientidel adefoviirdipivoksiili kasutada ja ravimi kasutamist võib kaaluda ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku ohu. Sel juhul näitavad kättesaadavad piiratud andmed, et patsientidele, kelle kreatiini kliirens on vahemikus 10 ja 29 ml/min, võib adefoviirdipivoksiili (üks 10 mg tablett) manustada iga 72 tunni järel; hemodialüüsipatsientidele võib adefoviirdipivoksiili (üks 10 mg tablett) manustada kord 7 päeva jooksul ning sellele peab järgnema 12-tunniline pidev dialüüs (või 3 dialüüsiprotseduuri, millest igaüks kestab 4 tundi). Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes ja kindlustamiseks ravitoime säilimist (vt lõike 4.4 ja 4.8). Muude dialüüsipatsientide (nt ambulatoorse peritoneaaldialüüsi patsientide) ega hemodialüüsi mittesaavate patsientide (kelle kreatiini kliirens on vähem kui 10 ml/min) jaoks pole manustamisintervalli korrigeerimise juhiseid loodud.

*Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid*

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2).

*Kliinilise resistentsusega patsiendid*

Patsiente, kellel puudub vastus lamivudiinravile ja kellel on HBV koos tõestatud resistentsusega lamivudiini suhtes (rtL180M, rtA181T ja/või rtM204I/V mutatsioon), ei tohi ravida adefoviirdipivoksiili monoterapiaga, et vähendada adefoviiri suhtes resistentsuse tekkeriski. Patsientidel, kellel puudub vastus lamivudiinravile ja kellel on HBV koos rtL180M ja/või rtM204I/V mutatsiooniga, võib adefoviiri kasutada kombinatsioonis lamivudiiniga. Siiski tuleb patsientide puhul,

kellel on HBV koos rtA181T mutatsiooniga, kaaluda alternatiivseid raviskeeme vähenenud tundlikkuse riski tõttu adefoviirile (vt lõik 5.1).

Kui seerumi HBV DNA püsib 1-aastase ravi jooksul või kauem üle 1000 koopial/ml, tuleb resistentsuse tekkimise riski vähendamiseks kaaluda adefoviirdipivoksiili monoterapiiana saavate patsientide ravi muutmist.

#### *Lapsed*

Hepsera ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1. Hepsera't ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aastat.

#### Manustamisviis

Hepsera tablette tuleb võtta üks kord ööpäevas, suu kaudu koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Üldine*

Patsiente tuleb teavitada, et ravi adefoviirdipivoksiiliga ei vähenda tõestatud B-hepatiidi viiruse ülekandumist teistele ning seetõttu tuleb jätkuvalt tarvitada kohaseid ettevaatusabinõusid.

#### *Neerufunktsioon*

Adefoviir eritub neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni kombinatsiooni teel. Ravi adefoviirdipivoksiiliga võib viia neerufunktsiooni kahjustuse tekkeni. Pikaajaline ravi adefoviirdipivoksiiliga võib suurendada neerufunktsiooni kahjustuse riski. Kuigi piisava neerutalitlusega patsientidel on üldine neerufunktsiooni kahjustuse risk väike, omab see siiski erilist tähtsust nii patsientide puhul, kellel on oht neerufunktsiooni kahjustuse tekkeks või esineb olemasolev neerufunktsiooni kahjustus kui ka neil, kes saavad neerufunktsiooni mõjutavaid ravimeid.

Kõikidel patsientidel soovitatakse enne ravi alustamist adefoviirdipivoksiiliga arvutada kreatiniini kliirensit ja jälgida neerufunktsiooni (kreatiniini kliirens ja seerumi fosfaadisaldus) esimesel aastal iga nelja nädala järel ning seejärel iga kolme kuu järel. Neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel tuleb kontrollida neerufunktsiooni sagedamini.

Patsientidel, kellel tekib neerupuudulikkus ning kellel on kaugelearenenud maksahaigus või tsirroos, tuleb kaaluda adefoviiri manustamisintervalli korrigeerimist või üleminekut B-hepatiidi alternatiivsele ravile. Ravi lõpetamine kroonilise B-hepatiidiga patsientidele ei ole soovitatav.

#### *Patsiendid, kelle kreatiniini kliirens on vahemikus 30 kuni 49 ml/min*

Neil patsientidel tuleb manustamisintervalli korrigeerida (vt lõik 4.2). Lisaks tuleb neerufunktsiooni hoolega jälgida sagedusega, mis lähtub individuaalse patsiendi seisundist.

#### *Patsiendid kreatiniini kliirensiga <30 ml/min ja dialüüsipatsiendid*

Patsientidel kreatiniini kliirensiga <30 ml/min ja dialüüsipatsientidel ei soovitata adefoviirdipivoksiili kasutada. Adefoviirdipivoksiili kasutamist võib kaaluda ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku ohu. Kui ravi adefoviirdipivoksiiliga peetakse hädavajalikuks, tuleb manustamisintervalli korrigeerida (vt lõik 4.2). Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes ja kindlustamaks ravitoime säilimist.

#### *Patsiendid, kes saavad neerufunktsiooni mõjutavaid ravimeid*

Adefoviirdipivoksiili ei tohi kasutada samaaegselt tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga (Viread).

Ettevaatlik peab olema patsientidega, kes saavad muid neerufunktsiooni mõjutavaid või renaalset erituvaid ravimeid (nt tsüklosporiin ja takroliimus, intravenoossed aminoglükosiidid, amfoteritsiin B,

foskarnet, pentamidiin, vankomütsiin või ravimid, mille sekretsioon toimub sama renaalse transportsüsteemi – inimese orgaanilise anioon-transportüsteemi 1 (*human Organic Anion Transporter 1 – hOAT1*) – vahendusel, näiteks tsidofoviir). 10 mg adefoviirdipivoksiili koosmanustamine nende ravimitega võib neil patsientidel põhjustada kas adefoviiri või samaaegselt manustatud ravimi seerumikontsentratsiooni suurenemist. Nendel patsientidel tuleb neerufunktsiooni hoolega jälgida sagedusega, mis lähtub individuaalse patsiendi seisundist.

Neeruohutuse kohta lamivudiinresistentse HBV-ga maksatransplantatsiooni eelses ja järgses seisundis patsientidel vt lõik 4.8.

#### *Maksafunktsioon*

Kroonilise B-hepatiidi spontaanseid ägenemisi esineb suhteliselt sageli ja neid iseloomustab seerumis ALAT mööduv suurenemine. Pärast viirustevastase ravi alustamist võib mõnel patsiendil suurenedas seerumis ALAT ja samas langeda seerumi HBV DNA tase. Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei kaasne seerumis ALAT suurenemisega üldjuhul seerumi bilirubiinisalduse suurenemist või maksapuudulikkust (vt lõik 4.8).

Kaugelearenenud maksahaigusega või tsirroosiga patsientidel võib olla suurem risk hepatiidi ägenemisest tingitud maksapuudulikkuse tekkeks, mis võib olla surmaga lõppev. Niisugustele patsientidele, sealhulgas dekompenseeritud maksahaigusega patsientidele, ravi lõpetamist ei soovitata ja neid patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

Juhul kui sellistel patsientidel tekib neerupuudulikkus, vaata eestpoolt *Neerufunktsioon*.

Juhul kui ravi lõpetamine on vajalik, tuleb patsiente hoolikalt jälgida mitu kuud peale ravi lõpetamist, kuna pärast 10 mg adefoviirdipivoksiili ärajätmist on esinenud hepatiidi ägenemisi. Need ägenemised tekkisid HBeAg serokonversiooni puudumisel ning avaldusid seerumis ALAT suurenemise ja seerumi HBV DNA tõusuna. 10 mg adefoviirdipivoksiiliga ravi saavatel kompenseeritud maksafunktsiooniga patsientidel tekkinud seerumi ALAT suurenemisega ei kaasnenud maksapuudulikkusega seotud kliinilisi ja laboratoorseid muutusi. Pärast ravi lõpetamist tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Enamik ravijärgseid hepatiidi ägenemisi täheldati 12 nädala jooksul pärast 10 mg adefoviirdipivoksiili kasutamise lõpetamist.

#### *Laktatsidoos ja steatoosiga kulgev raske hepatomegalia*

Nukleosiidi analoogide kasutamisel on täheldatud laktatsidoosi teket (hüpokseemia puudumisel), mis on mõnikord lõppenud surmaga ning millega tavaliselt kaasneb raske hepatomegalia ja maksasteatoos. Kuna adefoviir on oma struktuurilt sarnane nukleosiidi analoogidega, ei saa seda riski siiski välistada. Ravi nukleosiidi analoogidega tuleb lõpetada, kui tekib aminotransferaasi sisalduse kiire suurenemine, progresseeruv hepatomegalia või ebaselge etioloogiaga metaboolne atsidoos/laktatsidoos. Laktatsidoosi kujunemisele võivad viidata kergekujulised seedetrakti sümptomid, nagu iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu. Rasked juhud, mis on mõnikord lõppenud surmaga, on olnud seotud pankreatiidi, maksapuudulikkuse/maksasteatoosi, neerupuudulikkuse ja kõrgeenenud seerumi laktaadisisaldusega. Nukleosiidi analoogide määramisel peab olema ettevaatlik kõigi patsientide (eriti ülekaaluliste naiste) puhul, kellel esinevad hepatomegalia, hepatiit või muud maksahaiguste teadaolevad riskifaktorid. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Et eristada ravivastusest tingitud transaminaaside tõusu võimalikust laktatsidoosiga tingitud tõusust, peavad arstid kindlaks tegema, kas ALAT muutus on seotud kroonilise B-hepatiidi teiste laboratoorsete markerite paranemisega.

#### *Kaasuv C-hepatiit või D-hepatiit*

Puuduvad andmed adefoviirdipivoksiili efektiivsuse kohta samaaegse C- või D-hepatiidi infektsiooniga patsientidel.

#### *Kaasuv HIV-infektsioon*

10 mg adefoviirdipivoksiili ohutuse ja efektiivsuse kohta patsientidel, kellel esineb krooniline B-hepatiit kaasuva HIV-infektsiooniga, on vaid piiratud andmeid. Seni ei ole tõendeid, et 10 mg

adefoviirdipivoksiili kord ööpäevas manustamine põhjustab adefoviiriga seotud resistentsusmutatsioonide teket HIV pöördtranskriptaasis. Sellele vaatamata esineb võimalik oht adefoviirile resistentsete HIV tüvede tekkeks koos ristuva resistentsuse võimalusega teiste viirustevastaste ravimite suhtes.

Võimalusel tuleb kaasuva HIV-infektsiooniga patsiendil B-hepatiidi ravi adefoviirdipivoksiiliga kasutada ainult sellisel juhul, kui tema HIV RNA on kontrolli all. Ravi 10 mg adefoviirdipivoksiiliga ei ole olnud efektiivne HIV replikatsiooni vastu, mistõttu seda ei tohiks kasutada HIV-infektsiooni raviks.

#### *Eakad patsiendid*

>65-aastastel patsientidel on ravimi kliinilise kasutamise kogemus väga vähene. Adefoviirdipivoksiili tuleb eakatele patsientidele määrata ettevaatusega, silmas pidades, et neil patsientidel on sageli halvenenud neeru- või südamealitus, samuti on neil rohkem kaasuvaid haigusi või samaaegselt kasutatavaid ravimeid.

#### *Resistentsus*

Resistentsus adefoviirdipivoksiili suhtes (vt lõik 5.1) võib põhjustada viiruse hulga taastumist, mille tulemusena võib ägeneda B-hepatiit ja väheneda maksafunktsioon põhjustades maksapuudulikkust, mis võib olla surmaga lõppev. Adefoviirdipivoksiiliga ravitavatel patsientidel tuleb virooloogilist ravivastust hoolikalt jälgida, mõõtes iga 3 kuu järel HBV DNA taset. Viiruse hulga taastumisel tuleb teha resistentsustest. Resistentsuse tekkimisel tuleb ravi muuta.

Hepsera sisaldab laktoosmonohüdraati. Seetõttu ei tohiks seda ravimit kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, Lappi laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

#### *Abiained*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Võimalus CYP450 poolt vahendatud koostoimete tekkeks adefoviiri ja teiste ravimite vahel on väike. See põhineb *in vitro* saadud katsete tulemustel, kus adefoviir ei mõjutanud ravimite metabolismis teadaolevalt sageli osalevaid CYP isoensüüme ning adefoviiri teadaolevat eliminatsioonimehhanismi. Kliiniline uuring maksatransplantatsiooni patsientidel näitas, et farmakokineetilist koostoimet ei ilmnenud, kui manustati 10 mg adefoviirdipivoksiili üks kord ööpäevas samaaegselt koos immunosupressandi takroliimusega, mis valdavalt metaboliseeritakse läbi CYP450 süsteemi. Farmakokineetilist koostoimet adefoviiri ja immunosupressandi tsüklosporiini vahel on samuti hinnatud ebatõenäoliseks kuna tsüklosporiin kasutab takroliimusega sama metabolismiteed. Siiski kuna takroliimus ja tsüklosporiin võivad mõjutada neerufunktsiooni, siis on soovitatav hoolikas jälgimine juhul, kui neid toimeaineid on manustatud koos adefoviirdipivoksiiliga (vt lõik 4.4).

10 mg adefoviirdipivoksiili ja 100 mg lamivudiini koosmanustamisel ei muutunud kummagi ravimi farmakokineetiline profiil.

Adefoviir eritub neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni kombinatsiooni teel. 10 mg adefoviirdipivoksiili kasutamisel koos teiste ravimitega, mis erituvad tubulaarsekretsiooni teel või mõjutavad tubulaarfunktsiooni, võib suureneda kas adefoviiri või samaaegselt manustatud ravimi kontsentratsioon seerumis (vt lõik 4.4).

Pegüleeritud interferooni farmakokineetika suure variaabluse tõttu ei saa teha lõplikke järeldusi adefoviiri ja pegüleeritud interferooni samaaegse manustamise toime kohta kummagi ravimi farmakokineetilisele profiilile. Ehkki farmakokineetiline koostoime on ebatõenäoline, kuna mõlemad ravimid erituvad erinevaid teid pidi, on soovitatav olla ettevaatlik mõlema ravimi samaaegsel manustamisel.

## Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Adefoviirdipivoksiili kasutamise ajal tuleb kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

#### Rasedus

Adefoviirdipivoksiili kasutamise kohta rasedatel andmeid ei ole või on piiratud hulgal.

Loomkatsed, kus adefoviiri manustati intravenoosselt toksilistes annustes, on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ravimi suukaudse manustamise loomkatsetest ei ilmnenud teratogeenset ega toksilist toimet lootele.

Adefoviirdipivoksiili ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Adefoviirdipivoksiili tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui loodetav kasu õigustab võimalikku ohtu lootele.

Puuduvad andmed adefoviirdipivoksiili toime kohta HBV emalt imikule ülekandumisele. Seetõttu tuleb vastsündinu nakatumise vältimiseks järgida soovitatud standardset imikute vaktsineerimisplaani.

#### Imetamine

Adefoviirdipivoksiili eritumine rinnapiima ei ole teada. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Emadel, keda ravitakse adefoviirdipivoksiiliga, ei soovitata ravi ajal imikut rinnaga toita.

#### Fertiilsus

Adefoviirdipivoksiili toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita adefoviirdipivoksiili kahjulikku toimet meeste ega naiste fertiilsusele.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Hepsera eeldatavasti ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel olid 48 nädalat kestnud ravi ajal adefoviirdipivoksiiliga kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed astenia (13%), peavalu (9%), kõhuvalu (9%) ja iiveldus (5%).

Dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel olid kuni 203 nädalat kestnud ravi jooksul adefoviirdipivoksiiliga kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed kreatiniinitaseme tõus (7%) ja astenia (5%).

#### Kõrvaltoimete koondtabel

Kõrvaltoimete hindamine põhineb turustamisjärgse järelevalve kogemustel ja kolmel pöördelise tähtsusega kliinilisel uuringul kroonilise B-hepatiidiga patsientidega:

- kahel platseebokontrolliga uuringul, mille käigus said 522 kroonilise B-hepatiidiga ja kompenseeritud maksahaigusega patsienti topeltpäevase 10 mg adefoviirdipivoksiili (n=294) või platseeboga (n=228) 48 nädala vältel.
- avatud uuringul, milles lamivudiinresistentse HBV-ga maksatransplantatsiooni eelses (n=226) ja järgses (n=241) seisundis patsiente raviti 10 mg adefoviirdipivoksiiliga üks kord ööpäevas kuni 203 nädala vältel (mediaanne kestus vastavalt 51 ja 99 nädalat).

Alljärgnevalt on organsüsteemide ja esinemissageduse järgi toodud kõrvaltoimed, mille seos raviga loeti vähemalt võimalikuks (vt tabel 1). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) või teadmata (määratud kindlaks turustamisjärgse ohutusjärelvalve käigus ja sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1: Kliinilisel uuringul ja turustamisjärgsetel kogemustel põhinevate adefoviirdipivoksiiliga seostatavate kõrvaltoimete koondtabel**

Esinemissagedus	Adefoviirdipivoksiil
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Sage:	peavalu
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Sage:	kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia, iiveldus, soolegaasid
Teadmata:	pankreatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Sage:	lööve, sügelus
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	
Teadmata:	osteomalaatsia (väljendub luuvaluna ning harva võib põhjustada ka luumurde) ja lihasnõrkus, mõlemad on seotud neeru proksimaalse tubulopaatiaga
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	
Väga sage:	kreatiniinisalduse suurenemine
Sage:	neerupuudulikkus, neerufunktsiooni häire, hüpofosfateemia
Aeg-ajalt:	Neeru proksimaalne tubulopaatia (sh Fanconi sündroom)
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Väga sage:	asteenia

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Hepatiidi ägenemine*

On ilmnenud hepatiidi ägenemise kliinilisi ja laboratoorseid tunnuseid pärast 10 mg adefoviirdipivoksiiliga ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

##### *Pikaajalise ohutuse andmed kompenseeritud haigusega patsientidel*

Pikaajalise ohutuse uuringus 125 HBeAg negatiivse patsiendiga, kellel oli kompenseeritud maksahaigus, jäi kõrvaltoimete profiil pärast ravi mediaanse kestusega 226 nädalat üldiselt muutumatuks. Kliiniliselt olulisi muutusi neerufunktsioonis ei täheldatud. Siiski täheldati kerget kuni mõõdukat seerumi kreatiniinisalduse suurenemist, hüpofosfateemiat ja karnitiini kontsentratsiooni vähenemist vastavalt 3%, 4% ja 6% patsientidest pikendatud ravi korral.

Pikaajalise ohutuse uuringus 65 HBeAg positiivse patsiendiga, kellel oli kompenseeritud maksahaigus (pärast ravi mediaanse kestusega 234 nädalat), leidis kinnitust seerumi kreatiniinitaseme tõus algväärtusega võrreldes vähemalt 0,5 mg/dl võrra 6 patsiendil (9%), kellest 2 patsienti katkestasid seerumi kreatiniinitaseme tõusu tõttu uuringu. Patsientidel, kellel leidis kinnitust kreatiniinitaseme tõus 48. nädalaks  $\geq 0,3$  mg/dl võrra, oli statistiliselt oluliselt suurem risk, et neil toimub edaspidi kinnitust leidev kreatiniinitaseme tõus  $\geq 0,5$  mg/dl võrra. Pikendatud ravi saanud patsientidel esines hüpofosfateemiat ja karnitiini kontsentratsiooni alanemist, kumbagi 3%-l patsientidest.

Turuletulekujärgsete andmete põhjal võib pikaajaline ravi adefoviirdipivoksiiliga viia progresseeruva muutuseni neerufunktsioonis, mis põhjustab neerufunktsiooni kahjustust (vt lõik 4.4).

##### *Ohutus dekompenseeritud haigusega patsientidel*

Dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel oli adefoviirdipivoksiili ohutusprofiili oluliseks iseärasuseks renaalne toksilisus. Kliinilistes uuringutes ootejärjekorras olevate ja maksatransplantatsiooni järgses seisundis olevate patsientidega katkestas neli protsenti (19/467) patsientidest ravi adefoviirdipivoksiiliga neerudest tulenevate kõrvalnähtude tõttu.

## Lapsed

Kuna Hepsera ohutuse ja efektiivsuse andmed on ebapiisavad, ei tohi seda kasutada lastel vanuses alla 18 aasta (vt lõike 4.2 ja 5.1).

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Adefoviirdipivoksiili manustamist 500 mg ööpäevas 2 nädala vältel ja 250 mg manustamist ööpäevas 12 nädala vältel on seostatud ülalloetletud seedetrakti häiretega ning isutusega.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes ning vajadusel rakendada üldtoetavat ravi.

Adefoviir on eemaldatav hemodialüüsi teel; adefoviiri mediaanne hemodialüüsi kliirens on 104 ml/min. Adefoviiri eemaldamist peritoneaaldialüüsi teel ei ole uuritud.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Nukleosiid- ja nukleotiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AF08.

#### Toimemehhanism

Adefoviirdipivoksiil on adefoviiri – adenosiinmonofosfaadi atsükliilise nukleotiidfosfonaatanalooži – suukaudne eelravim (*prodrug*), mis transporditakse aktiivselt imetaja rakkudesse, kus see muudetakse ensüümide poolt adefoviirdifosfaadiks. Adefoviirdifosfaat inhibeerib viiruse polümeraase, seondudes otseselt ja konkureerivalt loomuliku substraadiga (desoksüadenosiinrifosfaat) ning pärast viiruse DNA-ga liitumist põhjustab DNA ahela katkemise.

#### Farmakodünaamilised toimed

Adefoviirdifosfaat inhibeerib selektiivselt HBV DNA polümeraase kontsentratsioonides, mis on vastavalt 12, 700 ja 10 korda madalamad kontsentratsioonidest, mis on vajalikud inimese DNA polümeraaside  $\alpha$ ,  $\beta$  ja  $\gamma$  inhibeerimiseks. Adefoviirdifosfaadi intratsellulaarne poolväärtusaeg aktiveeritud ja inaktiveeritud lümfotsüütides on 12...36 tundi.

Adefoviir on *in vitro* aktiivne hepadnaviiruste vastu, sealhulgas kõikide lamivudiinresistentse HBV sagedaste vormide (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), famtsükloviiriga seotud mutatsioonide (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S või rtV207I) ja B-hepatiidi immuunoglobuliini *escape* mutatsioonide (rtT128N ja rtW153Q) suhtes ning *in vivo* hepadnaviiruse replikatsiooni suhtes loomudelites.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Adefoviirdipivoksiili kasulikkust on demonstreeritud histoloogilise, virooloogilise, biokeemilise ja seroloogilise ravivastuse põhjal täiskasvanutel, kellel on:

- HBeAg positiivne ja HBeAg negatiivne krooniline B-hepatiit koos kompenseeritud maksahaigusega.
- lamivudiinresistentne HBV koos kompenseeritud või dekompenseeritud maksahaigusega, kaasa arvatud maksatransplantatsiooni eelses või järgses seisundis või samaaegse HIV-infektsiooniga

patsiendid. Enamikes nimetatud uuringutes lisati 10 mg adefoviirdipivoksiili samaaegsele lamivudiinravile patsientidel, kellel lamivudiinravi ei olnud efektiivne.

Nendes kliinilistes uuringutes esines patsientidel aktiivne viiruse replikatsioon (HBV DNA  $\geq 100000$  koopiat/ml) ja suurenenud ALAT sisaldus ( $\geq 1,2$  x normivahemiku ülempiir (*Upper Limit of Normal* – ULN)).

#### *Kompenseeritud maksahaigusega patsientide ravikogemus*

Kahes platseebokontrolliga uuringus (kokku n=522), kus osalesid HBeAg positiivse või HBeAg negatiivse kroonilise B-hepatiidi ja kompenseeritud maksahaigusega patsiendid, esines 48. nädalal oluliselt suuremal hulgal patsientidel ( $p < 0,001$ ) histoloogiline paranemine algväärtusega võrrelduna 10 mg adefoviirdipivoksiili grupis (vastavalt 53 ja 64%) kui platseebogrupis (25 ja 33%). Paranemist defineeriti kui Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori vähenemist kaks või enam punkti algväärtusega võrreldes ilma Knodelli fibroosi skoori samaaegse halvenemiseta. Histoloogilist paranemist täheldati vaatamata uuringueelsetele demograafilistele ja B-hepatiidi tunnustele, kaasa arvatud eelnev ravi interferoon alfaga. Kõrge uuringueelne ALAT sisaldus ( $\geq 2$  x ULN) ja Knodelli histoloogia aktiivsuse indeksi (*Histology Activity Index* – HAI) skoor ( $\geq 10$ ) ning madal HBV DNA ( $< 7,6$  log<sub>10</sub> koopia/ml) olid seotud suurema histoloogilise paranemisega. Nii nekrootilis-põletikulise aktiivsuse kui ka fibroosi liigitatud pimehindamine uuringueelselt ja 48. nädalal näitasid, et 10 mg adefoviirdipivoksiiliga ravitud patsientidel oli paranenud nekrootilis-põletikulise aktiivsuse ja fibroosi skoor võrrelduna platseebot saanud patsientidega.

Fibroosi muutuse hindamine Knodelli skooride põhjal pärast 48 nädalat kestnud ravi kinnitab, et 10 mg adefoviirdipivoksiiliga ravitud patsientidel esines rohkem fibroosi taandarengut ja vähem progresseerumist kui platseebot saanud patsientidel.

Kahes ülalmainitud uuringus seostati ravi 10 mg adefoviirdipivoksiiliga seerumi HBV DNA olulise vähenemisega (vastavalt 3,52 ja 3,91 log<sub>10</sub> koopiat/ml *versus* 0,55 ja 1,35 log<sub>10</sub> koopiat/ml), normaliseerunud ALATga patsientide arvu suurenemisega (48 ja 72% *versus* 16 ja 29%) või patsientide arvu suurenemisega, kelle seerumi HBV DNA tase oli allpool kvantitatiivse taseme määra ( $< 400$  koopiat/ml *Roche AmpliCor Monitor PCR* test) (21 ja 51% *versus* 0%) platseeboga võrrelduna. HBeAg positiivsete patsientide uuringus täheldati pärast 48 ravinädalat HBeAg serokonversiooni (12%) ja HBeAg kadumist (24%) oluliselt sagedamini patsientidel, kes said 10 mg adefoviirdipivoksiili kui patsientidel, kes said platseebot (vastavalt 6% ja 11%).

HBeAg positiivsete patsientide uuringus viis ravi enam kui 48 nädala vältel edasise seerumi HBV DNA taseme vähenemiseni ning ALAT sisalduse normaliseerumisega patsientide arvu tõusuni, HBeAg kadumise ja serokonversioonini.

HBeAg negatiivsete patsientide uuringus adefoviirdipivoksiiliga (0...48 nädalat) rerandomiseeriti patsiendid pimemeetodil jätkama ravi adefoviirdipivoksiiliga või saama platseebot täiendavalt 48 nädala vältel. 96ndaks nädalaks olid patsiendid, kes jätkasid ravi 10 mg adefoviirdipivoksiiliga, säilitanud seerumi HBV supressiooni, säilitades 48ndal nädalal täheldatud alanenud taseme. Rohkem kui kahel kolmandikul patsientidest seostati seerumi HBV DNA supressiooni ALAT sisalduse normaliseerumisega. Enamikul patsientidest, kes lõpetasid ravi adefoviirdipivoksiiliga pöördus seerumi HBV DNA ja ALAT tase tagasi algväärtusele.

Ravi adefoviirdipivoksiiliga viis maksafibroosi paranemiseni 96ndaks ravinädalaks võrrelduna algväärtusega, kui seda analüüsiti kasutades Ishak skoori (mediaanne muutus:  $\Delta = -1$ ). Mediaanse fibroosi skoori erinevusi võrrelduna Knodelli fibroosi skooriga gruppide vahel ei täheldatud.

Patsientidele, kes lõpetasid esimesed 96 nädalat kestnud HBeAg negatiivsete uuringu ja said ravi adefoviirdipivoksiiliga 49. kuni 96. nädalani, pakuti võimalust jätkata ravi avatud uuringus adefoviirdipivoksiiliga 97. kuni 240. nädalani. Seerumi HBV DNA tase jäi määramatuks ning ALAT sisaldus normaliseerus järgnevalt umbes kahel kolmandikul patsientidest adefoviirdipivoksiili raviga 240. nädalaks. Kliiniliselt ja statistiliselt oluline fibroosi paranemine oli täheldatav Ishak skoori alates ravist adefoviirdipivoksiiliga kuni uuringu lõpuni (240 nädal) (mediaanne muutus:

$\Delta = -1$ ). Uuringu lõpuks oli 7 patsiendil 12 patsiendist (58%) uuringueelne sildfibroos või tsirroos paranenud Ishak skooringu järgi  $\geq 2$  punkti. Viis patsienti saavutasid ja säilitasid HBsAg serokonversiooni (HBsAg negatiivne/HBsAk positiivne).

#### *Lamivudiinresistentse HBV-ga maksatransplantatsiooni eelses ja järgses seisundis patsientide ravikogemus*

Kliinilises uuringus, kus osales 394 lamivudiinresistentse HBV-ga kroonilise B-hepatiidi (maksatransplantatsiooni eelses (n=186) ja järgses seisundis (n=208)) patsienti, viis ravi 10 mg adefoviirdipivoksiiliga 48. nädalaks seerumi HBV DNA mediaanse languseni vastavalt 4,1 ja 4,2  $\log_{10}$  koopiat/ml. Maksatransplantatsiooni eelses ja maksatransplantatsiooni järgses patsientide hulgas vastavalt 77 patsiendil 109st (71%) ja 64 patsiendil 159st (40%) saavutati mittemääratav HBV DNA tase 48. nädalaks ( $<1000$  koopiat/ml Roche Amplicor Monitor PCR test). Ravi 10 mg adefoviirdipivoksiiliga oli sarnase efektiivsusega vaatamata lamivudiinresistentse HBV DNA polümeraasi mutatsioonide esinemisele uuringueelselt. Täheldati Child-Pugh-Turcotte'i skoori paranemist või stabiliseerumist. ALAT, albumiini, bilirubiini ja protrombiiniaja normaliseerumist 48. nädalal täheldati 51...85%-l patsientidest.

Maksatransplantatsiooni eelses patsientide hulgas 25 patsiendil 33st (76%) saavutati mittemääratav HBV DNA tase ja 84%-l patsientidest normaliseerus ALAT 96. nädalaks. Maksatransplantatsiooni järgses patsientide hulgas 61 patsiendil 94st (65%) ja 35 patsiendil 45st (78%) saavutati mittemääratav HBV DNA tase vastavalt 96. ja 144. nädalaks ja 70%-l ning 58%-l patsientidest normaliseerus ALAT selleks uuringuviisidiks. Nende leidude kliiniline tähtsus seoses histoloogilise paranemisega ei ole teada.

#### *Kompenseeritud maksahaiguse ja lamivudiinresistentse HBV-ga patsientide ravikogemus*

Võrdlevas topeltpimeuuringus lamivudiinresistentse HBV-ga kroonilise B-hepatiidi patsientidel (n=58) ei leitud HBV DNA mediaanset vähenemist algväärtusega võrreldes pärast 48 nädalat kestnud ravi lamivudiiniga. 48 nädalat kestnud ravi 10 mg adefoviirdipivoksiiliga monoterapiiana või kombinatsioonis lamivudiiniga viis sarnaselt mediaanse HBV DNA taseme olulise languseni algväärtusest (vastavalt 4,04  $\log_{10}$  koopiat/ml ja 3,59  $\log_{10}$  koopiat/ml). Nende HBV DNA muutuste kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud.

#### *Dekompenseeritud maksahaiguse ja lamivudiinresistentse HBV-ga patsientide ravikogemus*

40 HBeAg positiivsel või HBeAg negatiivsel lamivudiinresistentse HBV ja dekompanseeritud maksahaigusega patsiendil, kes said lisaks ravile 100 mg lamivudiinidiga 52 nädalat 10 mg adefoviirdipivoksiili viis see HBV DNA mediaanse vähenemiseni 4,6  $\log_{10}$  koopiat/ml. Pärast üheaastast ravi täheldati ka maksafunktsiooni paranemist.

#### *Kaasuva HIV-infektsiooni ja lamivudiinresistentse HBV-ga patsientide ravikogemus*

Avatud uuringus, kus osales 35 lamivudiinresistentse HBV-ga kroonilise B-hepatiidiga patsienti, kellel esines kaasuv HIV-infektsioon, viis jätkuv ravi 10 mg adefoviirdipivoksiiliga seerumi HBV DNA taseme ja ALAT sisalduse progresseeruva languseni kogu ravikuuri kestel, mis vältas kuni 144 nädalat.

Teises avatud, ilma kontrollgrupita uuringus lisati 18 patsiendil kaasuva HIV-infektsiooni ja lamivudiinresistentse HBV-ga samaaegsele lamivudiiniravile 10 mg adefoviirdipivoksiili ja pegüleeritud interferooni-alfa-2a. Patsiendid olid kõik HBeAg-positiivsed ning CD4-rakkude arv oli keskmiselt 441 raku/mm<sup>3</sup> (ühelgi patsiendil polnud CD4-rakkude arv  $<200$  raku/mm<sup>3</sup>). Ravi käigus langes seerumi HBV DNA tase 48 ravinädala kestel oluliselt alla uuringueelse taseme, ALAT sisaldus langes järk-järgult alates 12. ravinädalast. Siiski ei säilinud ravi järel HBV DNA raviaegne tase, kuna kõikidel patsientidel tekkis HBV DNA taseme taastumine adefoviirdipivoksiili ja pegüleeritud interferoon- $\alpha$ -2a ravi katkestamise järgselt. Uuringu kestel ei muutunud ühelgi patsiendil HBsAg ega HBeAg negatiivseks. Uuringu ülesehituse ja väikese valimi tõttu ning eriti, kuna puudus võrdlus pegüleeritud interferoon- $\alpha$ -2a monoterapiaga ja adefoviiri monoterapiaga, ei ole kaasuva lamivudiinresistentse HIV-nakkusega patsientidele optimaalse ravistrateegia kohta võimalik ametlikke järeldusi teha.

### *Kliiniline resistentsus patsientidel adefoviirdipivoksiili monoterapiaga ja kombinatsioonis lamivudiiniga*

Mitmetes kliinilistes uuringutes (HBeAg positiivsed, HBeAg negatiivsed, maksatransplantatsiooni eelsed ja järgsed lamivudiiniresistentse HBV-ga ning lamivudiiniresistentse HBV ja kaasuva HIV-infektsiooniga patsiendid) teostati HBV isolaatide genotüübianalüüsid 379 patsiendil 629 patsiendist, keda raviti adefoviirdipivoksiiliga 48 nädalat. Patsientide genotüpiseerimisel uuringueelselt ja 48. nädalal ei leitud adefoviirresistentsusega seotud HBV DNA polümeraasi mutatsioone. Peale 96ndat, 144ndat, 192st ja 240ndat ravinädalat adefoviirdipivoksiiliga teostati resistentsusuuring vastavalt 293, 221, 116 ja 64 patsiendil. HBV polümeraasigeenis leiti kaks uut mutatsiooni (rtN236T ja rtA181V), mis põhjustavad kliinilist resistentsust adefoviirdipivoksiili vastu. Kumulatiivne tõenäosus selliste adefoviiriga seotud resistentsusmutatsioonide tekkeks kõikidest patsientidest, keda raviti adefoviirdipivoksiiliga oli 0% 48ndal nädalal ja ligemale 2%, 7%, 14% ja 25% vastavalt peale 96ndat, 144ndat, 192st ja 240ndat ravinädalat.

### *Kliiniline resistentsus monoterapia uuringutes nukleosiidravi varem mitte saanud patsientidel*

Adefoviirdipivoksiili monoterapiaga patsientidel (HBeAg negatiivne uuring) oli adefoviiriga seotud resistentsusmutatsioonide tekke kumulatiivne tõenäosus 0%, 3%, 11%, 18% ja 29% vastavalt 48ndal, 96ndal, 144ndal, 192el ja 240ndal nädalal. Lisaks on pikaajalise (4 kuni 5 aastat) adefoviirdipivoksiiliga seotud resistentsuse teke oluliselt harvem patsientidel, kellel seerumi HBV DNA oli alla kvantitatiivse taseme määra (<1000 koopia/ml) 48ndal nädalal võrreldes patsientidega kelle seerumi HBV DNA oli üle 1000 koopia/ml 48ndal nädalal. Adefoviiriga seotud resistentsusmutatsioonide esinemine HBeAg positiivsetel patsientidel oli 3% (2/65), 17% (11/65) ja 20% (13/65) pärast keskmist ekspositsioonikestust vastavalt 135, 189 ja 235 nädalat.

### *Kliiniline resistentsus uuringutes lamivudiiniresistentsete patsientidega adefoviirdipivoksiili lisamisel lamivudiinile*

Kliiniliselt tõestatud lamivudiiniresistentse HBV-ga maksatransplantatsiooni eelses ja järgses seisundis patsientidega läbiviidud avatud uuringus ei täheldatud adefoviiriga seotud resistentsusmutatsioone 48ndal nädalal. Kuni 3 aastat kestnud adefoviirdipivoksiili ja lamivudiini samaaegse manustamise korral, ei täheldatud ühelgi patsiendil resistentsuse teket adefoviirdipivoksiili suhtes. Siiski tekkis neljal patsiendil, kes katkestasid ravi lamivudiiniga, rtN236T mutatsioon kuigi monoterapia adefoviirdipivoksiiliga jätkus ning kõigil täheldati seerumi HBV tagasipöördumist.

Käesoleval hetkel teadaolevad andmed, nii *in vitro* kui ka patsientidel, viitavad sellele, et HBV, millel esineb adefoviiriga seotud resistentsusmutatsioon rtN236T, on aldis lamivudiinile. Esialgsed kliinilised andmed viitavad sellele, et adefoviiriga seotud resistentsusmutatsioon rtA181V võib vähendada tundlikkust lamivudiinile ja lamivudiiniga seotud mutatsioon rtA181T võib vähendada tundlikkust adefoviirdipivoksiilile.

### Lapsed

Adefoviirdipivoksiili 0,25 mg/kg kuni 10 mg ööpäevase annuse efektiivsust ja ohutust lastel (vanuses 2 kuni <18 aastat) uuriti topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus 173 lapsel (115 said adefoviirdipivoksiili, 58 said platseebot), kellel oli HBeAg-positiivne krooniline B-hepatiit, seerumi ALAT sisaldus  $\geq 1,5$  korda normivahemiku ülempiirist (ULN) ja kompenseeritud maksahaigus. 48. nädalal ei tuvastatud 2 kuni 11-aasta vanustel lastel statistiliselt olulist erinevust platseeborühma ja adefoviirdipivoksiilirühma nende patsientide osakaalus, kes saavutasid esmase tulemusnäitajana defineeritud seerumi HBV DNA taseme <1000 koopiat/ml ja normaalse ALAT sisalduse. Noorukite grupis (n=83) (vanuses 12 kuni <18 aastat) jõudis adefoviirdipivoksiiliga ravitavatest patsientidest oluliselt rohkem patsiente efektiivsuse esmase tulemusnäitajani ja saavutas olulise vähenemise seerumi HBV DNA-s (23%) võrreldes platseebot saanud patsientidega (0%). Siiski oli nende patsientide osakaal, kes saavutasid HBeAg serokonversiooni 48. nädalaks noorukitel sarnane (11%) nii platseebot saavas rühmas kui ka 10 mg adefoviirdipivoksiili saavas rühmas.

Üldkokkuvõttes oli adefoviirdipivoksiili ohutusprofiil lastel kooskõlas teadaoleva ohutusprofiiliga täiskasvanutel. Siiski täheldati adefoviiri saavas rühmas vähenenud söögiisu ja/või toidu tarbimise kõrgemat taset võrreldes platseebot saava rühmaga. 48. ja 96. nädalal kaldusid adefoviirdipivoksiilravi saavate patsientide kaalu ja kehamassiindeksi Z-skooride keskmised muutused vähenema võrreldes

algväärtusega. 48. nädalal pakuti kõigile platseebot saanud patsientidele, kellel ei ilmnenu HBeAg või HBsAg serokonversiooni, pluss kõigile adefoviirdipivoksiiliga ravitavatele patsientidele võimalust saada avatud uuringu raames adefoviirdipivoksiili alates uuringu 49. nädalast kuni uuringu 240. nädalani. Uuringu 3-aastase avatud faasi vältel teatati adefoviirdipivoksiili kasutamise katkestamise järgselt sagedastest (30%) maksa häirete ägenemistest. Lisaks sellele oli neil vähestel patsientidel, kes kasutasid 240. nädalal jätkuvalt ravimit (n=12), kehamassiindeksi Z-skoor väiksem kui on tüüpiline nende vanusele ja soole. Väga üksikutel patsientidel tekkisid kuni 5 aastat kestvad adefoviiriga seotud mutatsioonid; siiski oli nende patsientide arv, kes jäid pärast 96. nädalat ravimeid kasutama, piiratud. Saadaolevate kliiniliste andmete piiratus ei luba teha lõplikke järeldusi adefoviirravi kasutamise kasu/ohutuse suhte kohta kroonilise B-hepatiidiga lastel (vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Adefoviirdipivoksiil on toimeaine adefoviiri, atsüklilise nukleotiidi analoogi eelravim (*prodrug*) (dipivaloüüloksümetüülester), mis transporditakse aktiivselt rakkudesse, kus see muudetakse ensüümide poolt adefoviirdifosfaadiks.

### Imendumine

Adefoviiri suukaudne biosaadavus 10 mg adefoviirdipivoksiilist on 59%. Pärast adefoviirdipivoksiili 10 mg üksikannuse suukaudset manustamist kroonilise B-hepatiidiga patsientidele saabus mediaanne (vahemik) maksimaalne kontsentratsioon seerumis ( $C_{max}$ ) 1,75 tunni möödudes (0,58...4,0 h). Mediaansed  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-\infty}$  väärtused olid vastavalt 16,70 (9,66...30,56) ng/ml ja 204,40 (109,75...356,05) ng·h/ml. Adefoviiri süsteemne kontsentratsioon ei muutunud, kui 10 mg adefoviirdipivoksiili võeti koos suure rasvasisaldusega toiduga.  $t_{max}$  pikenes kaks tundi.

### Jaotumine

Prekliinilistest uuringutest ilmnnes, et pärast adefoviirdipivoksiili suukaudset manustamist jaotub adefoviir enamikesse kudedesse; suurim kontsentratsioon saavutatakse neerudes, maksas ja soolestikus. Kontsentratsioonivahemikus 0,1...25 µg/ml on adefoviiri *in vitro* seonduvus inimese plasma- või seerumivalkudega ≤4%. Jaotusruumala püsikontsentratsiooni faasis oli pärast 1,0 või 3,0 mg/kg/päevas veenisest manustamist vastavalt 392±75 ja 352±9 ml/kg.

### Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist muudetakse adefoviirdipivoksiil kiiresti adefoviiriks. Adefoviir ei inhibeerinud *in vivo* täheldatud kontsentratsioonidest oluliselt suuremate (>4000 korra) kontsentratsioonide puhul inimese CYP450 isoensüüme (CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4). Nende *in vitro* uuringutulemuste ja adefoviiri teadaoleva eliminatsioonimehhanismi põhjal on tõenäosus CYP450 poolt vahendatud koostoimete tekkeks adefoviiri ja teiste ravimite vahel väike.

### Eritumine

Adefoviir eritub neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni kombinatsiooni teel. Adefoviiri mediaanne (min-max) renaalne kliirens normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens >80 ml/min) on 211 ml/min (172...316 ml/min). See on umbes kaks korda suurem arvatud kreatiniini kliirensi väärtusest (Cockroft-Gault'i meetod). Pärast 10 mg adefoviirdipivoksiili korduvat manustamist eritub 45% annusest adefoviirina uriiniga 24 tunni jooksul. Adefoviiri plasmakontsentratsioon vähenes kahefaasiliselt mediaanse terminaalset eliminatsiooni poolväärtusajaga 7,22 h (4,72...10,70 h).

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast manustamist adefoviirdipivoksiilina vahemikus 10...60 mg on adefoviiri farmakokineetika proportsioonis annusega. 10 mg ööpäevas adefoviirdipivoksiili korduv manustamine ei mõjutanud adefoviiri farmakokineetikat.

## Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

### *Vanus, sugu ja etniline kuuluvus*

Adefoviiri farmakokineetika oli sarnane mees- ja naispatsientidel. Eakatel patsientidel ei ole farmakokineetika uuringuid läbi viidud. Farmakokineetika uuringutes on osalenud peamiselt valge nahavärviga patsiendid. Olemasolevad andmed ei näi viitavat rassiga seotud farmakokineetika erinevusele.

### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Alljärgnevas tabelis on toodud adefoviiri keskmised ( $\pm$  SD) farmakokineetilised näitajad, mis saadi pärast adefoviirdipivoksiili 10 mg üksikannuse manustamist erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele:

<b>Neerufunktsiooni grupp</b>	<b>Normaalne neerufunktsioon</b>	<b>Kerge häire</b>	<b>Mõõdukas häire</b>	<b>Raske häire</b>
<b>Kreatiini kliirensi algväärtus (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>
$C_{max}$ (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-∞</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>renaalne</sub> (ml/min)	231 $\pm$ 48,9	148 $\pm$ 39,3	83,9 $\pm$ 27,5	37,0 $\pm$ 18,4

Neljatunnise hemodialüüsi protseduuri käigus eemaldati umbes 35% adefoviiri annusest. Adefoviiri eemaldamist peritoneaaldialüüsi teel ei ole uuritud.

Patsientidel kreatiini kliirensiga vahemikus 30 kuni 49 ml/min soovitatakse muuta 10 mg adefoviirdipivoksiili manustamisintervalli. Patsientidel kreatiini kliirensiga <30 ml/min või dialüüsipatsientidel ei soovitata adefoviirdipivoksiili kasutada (vt lõik 4.2 ja 4.4).

### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Farmakokineetilised omadused olid sarnased mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võrrelduna tervete vabatahtlikega (vt lõik 4.2).

### *Lapsed*

Adefoviirdipivoksiili farmakokineetikat uuriti lastel (vanuses 2 kuni <18 aastat) efektiivsuse ja ohutuse uuringus annusega 0,25 mg/kg kuni 10 mg adefoviirdipivoksiili ööpäevas. Farmakokineetika analüüs näitas, et adefoviiri kontsentratsioon oli sarnane kõigis kolmes vanusegrupis, 2- kuni 6-aastastel (0,3 mg/kg), 7- kuni 11-aastastel (0,25 mg/kg) ja 12- kuni 17-aastastel (10 mg) ning kõik vanusegrupid saavutasid adefoviiri kontsentratsiooni sihtvahemiku (efektiivsuse tulemusi vt lõik 5.1), mis baseerus kroonilise B-hepatiidiga täiskasvanute adefoviiri plasmakontsentratsioonidel teadaolevate ohutus- ja efektiivsusprofiilidega.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Adefoviirdipivoksiili manustamisega seotud esmane annusest sõltuv toksiline toime loomadel (hiired, rotid ja ahvid) oli neeru tubulaarne nefropaatia, mida iseloomustasid histoloogilised muutused ja/või vere uurea nitrogeeni ja seerumi kreatiiniisisalduse suurenemine. Nefrotoksilisus ilmnas loomadel süsteemsete kontsentratsioonide juures, mis on vähemalt 3...10 korda suuremad kui inimestele soovitatava raviannuse 10 mg/ööpäevas manustamise järgselt.

Adefoviirdipivoksiili suukaudse manustamisega ei kaasnenud toimet isas- või emasloomade viljakusele või reproduktiivsele funktsioonile rottidel ega embrüotoksilist või teratogeenset toimet rottidel või küülikutel.

Kui adefoviiri manustati tiinetele rottidele intravenosselt annustes, mis põhjustavad märkimisväärset emaslooma mürgistust (süsteemne kontsentratsioon 38 korda suurem kui inimese raviannuse manustamise järgselt), täheldati embrüotoksilisust ja loote väärarengute (anasarka, lame silmamuna,

nabasong ja keerdus saba) esinemissageduse suurenemist. Ebasoodsat toimet arengule ei leitud süsteemsete kontsentratsioonide puhul, mis on umbes 12 korda suuremad kui inimese raviannuse manustamise järgselt.

Adefoviirdipivoksiil oli mutageenne *in vitro* hiire lümfoomirakkude testis (metaboolse aktivatsiooniga või ilma), kuid ei olnud klastogeneenne *in vivo* hiire mikrotoomade testis.

Adefoviir ei olnud mutageenne mikrobiaalsetes mutageensustestides, kus kasutati *Salmonella typhimurium*'it (Ames) ja *Escherichia coli*'t koos metaboolse aktivatsiooniga või ilma. Metaboolse aktivatsioonita *in vitro* inimese perifeerse vere lümfotsüütide testis kutsus adefoviir esile kromosoomi aberratsioonide tekke.

Adefoviirdipivoksiili pikaajalistest kartsinogeensusuuringutest rottide ja hiirtega ei ole ilmnenud raviga seotud kasvajate esinemissageduse suurenemist hiirtel ja rottidel (süsteemsete kontsentratsioonide puhul, mis olid vastavalt umbes 10 ja 4 korda suuremad kui inimestele soovitatava raviannuse 10 mg/ööpäevas manustamise järgselt).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Eelželatiniseeritud tärklis  
Kroskarmelloosnaatrium  
Laktoosmonohüdraat  
Talk  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalmahutis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kõrgtihedast polüetüleenist (*high-density polyethylene - HDPE*) pudelis, mis on varustatud lastekindla korgiga. Pudelis on 30 tabletti koos kuivatusaine (silikageel) ja kiudtäitematerjaliga.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 tabletiga ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 6. märts 2003  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 6. märts 2008

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riski juhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Müügiloa hoidja hindab järjepidevalt adefoviiri ristuvat resistentsust kindlaksmääratud ja uute nukleosiidi analoogidega ning annab neist hinnangutest ülevaateid uute andmete ilmnemisel. Adefoviiri ning lamivudiini+adevoviirravi rolli HBV ravistrateegias peab uue teabe ilmnemisel regulaarselt läbi arutama.	Andmete kättesaadavusel

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKENDI JA PUDELI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Hepsera 10 mg tabletid  
adefoviirdipivoksiil

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Tablett sisaldab 10 mg adefoviirdipivoksiili.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisateabe saamiseks vaadake pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti  
90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalmahutis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/03/251/001 30 tabletti  
EU/1/03/251/002 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Hepsera  
[Ainult välispakendil]

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC {number}  
SN {number}  
NN {number}

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Hepsera 10 mg tabletid adefoviirdipivoksiil

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Hepsera ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hepsera võtmist
3. Kuidas Hepsera't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Hepsera't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Hepsera ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Hepsera

Hepsera sisaldab toimeainet adefoviirdipivoksiili ja kuulub ravimirühma, mida nimetatakse viirusvastasteks ravimiteks.

##### Milleks seda kasutatakse

Hepsera't kasutatakse kroonilise B-hepatiidi, B-hepatiidiviirusnakkuse (HBV) raviks täiskasvanutel. B-hepatiidiviiruse nakkus kahjustab maksa. Hepsera vähendab viiruse hulka teie organismis ja on tõendatud, et see vähendab ka maksakahjustusi.

#### 2. Mida on vaja teada enne Hepsera võtmist

##### Hepsera't ei tohi võtta

- **kui olete** adefoviiri, adefoviirdipivoksiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- **Teatage kohe oma arstile**, kui võite olla allergiline adefoviiri, adefoviirdipivoksiili või Hepsera mis tahes koostisosa suhtes.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Hepsera kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Informeerige oma arsti sellest, kui te olete põdenud neeruhaigust** või teil on esinenud neeruprobleemidele viitavaid analüüsitulemusi. Hepsera võib mõjutada teie neerutalitlust. See risk suureneb Hepsera pikaajalise kasutamisega. Teie arst peab enne ravi ja ravi ajal määrama teile analüüsid neeru ja maksatalitluse kontrollimiseks. Sõltuvalt nende analüüside vastustest võib arst soovitada teil muuta Hepsera manustamise sagedust.
- Kui te olete üle 65-aastane, võib teie arst tähelepanelikumalt jälgida teie tervislikku seisundit.
- **Ärge lõpetage Hepsera** võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

- **Pärast ravi lõpetamist teavitage oma arsti otsekohe** kõigist uutest, ebatavalistest või halvenevatest sümptomitest, mida märkate. Mõnel patsiendil on tekkinud sümptomid või muutused vereanalüüsides, mis näitavad, et nende maksapõletik on pärast Hepsera'ga ravi lõpetamist halvenenud. Seetõttu on soovitatav, et arst jälgib ravi lõpetamise järgselt teie tervislikku seisundit. Te võite vajada vereanalüüsi mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.
- **Pärast ravi alustamist Hepseraga:**
  - **jälgige end võimalike laktatsidoosi tunnuste suhtes** – vt lõik 4 Võimalikud kõrvaltoimed;
  - **peab arst tegema teile iga kolme kuu järel vereanalüüsi**, et kontrollida, kas see preparaat hoiab teie kroonilist B-hepatiidinakkust kontrolli all.
- **Vältige teiste inimeste nakatamist.** Hepsera ei vähenda HBV leviku riski sugulisel teel või nakatunud vere kaudu. Selle vältimiseks peate jätkuvalt tarvitama kohaseid ettevaatusabinõusid. Nakatumise eest aitab kaitsta vaktsineerimine B-hepatiidi vastu.
- Kui te olete HIV-positiivne, ei ravi see preparaat teie HIV-infektsiooni.

### Lapsed ja noorukid

- **Hepsera't ei tohi kasutada lastel** ega alla 18 aastastel noorukitel.

### Muud ravimid ja Hepsera

- Ärge võtke Hepsera't kui te võtate mis tahes ravimeid, mis sisaldavad tenofoviiri.
- **Teatage oma arstile või apteekrile**, kui te võtate, või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid ja ravimtaimepreparaate.
- **Eriti tähtis on informeerida oma arsti**, kui te võtate või olete hiljuti võtnud järgmisi ravimeid, mis võivad kahjustada neerusid või omada koostoimeid Hepseraga:
  - vankomütsiin ja aminoglükosiidid (bakteriaalsete nakkuste ravimid)
  - amfoteritsiin B (seeneravim)
  - foskarnet, tsidofoviir ja tenofoviirdisoproksiilfumaraat (viiruseravimid)
  - pentamidiin (muude nakkuste ravim)

### Hepsera koos toidu, joogi ja alkoholiga

Hepsera't võib võtta söögiaegadest sõltumatult (vt lõik 3).

### Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- **Teatage kohe oma arstile, kui olete rase** või plaanite rasestuda. Hepsera ohutus raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud.
- Kui olete viljastumisvõimelises eas naine ja võtate Hepserat, kasutage rasestumise vältimiseks **tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.**

- **Hepsera võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita.** Ei ole teada, kas ravimi toimeaine eritub inimese rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Hepsera ei tohiks mõjutada teie autojuhtimise või tööriistade ja masinatega töötamise võimet.

### **Hepsera sisaldab laktoosi**

Kui te ei talu laktoosi või kui teile on öeldud, et te ei talu teatud suhkruid, peate enne Hepsera võtmist arstiga nõu pidama.

### **Hepsera sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Hepsera't võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. See tagab ravimi täieliku toime ja vähendab ravimresistentsuse teket. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Soovitatav annus on üks 10 mg tablett kord ööpäevas suu kaudu, söögiaegadest sõltumatult.
- **Neeruprobleemidega** patsientidele võidakse määrata **teistsugune annus**.

### **Kui te võtate Hepsera't rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate Hepsera tablette kogemata rohkem, kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti või lähima haigla poole.

### **Kui te unustate Hepsera't võtta**

On tähtis, et te ei jäta ühtegi annust võtmata.

- **Kui Hepsera annus jääb vahele**, võtke see niipea, kui võimalik ning seejärel võtke järgmine ettenähtud annus tavalisel raviskeemis määratud ajal.
- **Juhul, kui järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu saabunud**, jätke vahele jäänud annus võtmata. Oodake ja võtke järgnev annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata (kaht annust lühikese vaheajaga).
- **Kui te oksendate vähem kui 1 tund pärast Hepsera võtmist**, võtke uus tablett. Ärge võtke uut tabletti, kui oksendate rohkem kui 1 tund pärast Hepsera võtmist.

### **Kui te lõpetate Hepsera võtmise**

- Pärast ravi lõpetamist **teavitage oma arsti otsekohe kõigist uutest**, ebataavalistest või halvenevatest sümptomitest, mida märkate. Täpsemalt vt lõik 2.
- **Ärge lõpetage Hepsera võtmist ilma arstiga nõu pidamata.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Väga harva esinevad kõrvaltoimed**

*(võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000 inimese kohta)*

- **Hepsera tõsine, kuid väga harva esinev kõrvaltoime on laktatsidoos.** See võib põhjustada liigset piimhappe sisaldust veres ja maksa suurenemist. Laktatsidoos tekib sagedamini naistel, eriti kui nad on tugevalt ülekaalulised. Ohustatud võivad olla ka maksahaigusega patsiendid.

### **Mõned laktatsidoosi tunnused on järgmised**

- iiveldus ja oksendamine
- kõhuvalu

→**Pöörduge otsekohe arsti poole** kui teil mõni neist sümptomitest ilmneb. Need sarnanevad Hepsera sagedaste kõrvaltoimetega. Kui teil mõni selline sümptom ilmneb, ei ole see tõenäoliselt midagi tõsist, kuid teid tuleb kontrollida. Hepsera-ravi ajal jälgib arst teid hoolikalt.

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed**

*(võivad esineda kuni 1 inimesel 100 inimese kohta)*

- neerutuubulite rakkude kahjustus

### **Sagedased kõrvaltoimed**

*(võivad esineda kuni 1 inimesel 10 inimese kohta)*

- peavalu
- iiveldus
- kõhulahtisus
- seedehäired, sh kõhugaasid ja ebamugavustunne pärast sööki
- kõhuvalu
- neerutalitluse häirele viitavad muutused vereanalüüsides

→Kui mõni neist teile muret teeb, rääkige sellest arstile või apteekrile.

### **Väga sagedased kõrvaltoimed**

*(võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10 inimese kohta)*

- nõrkus

→Kui see teile muret teeb, rääkige sellest arstile või apteekrile.

### **Kõrvaltoimed enne või pärast maksasiirdamist**

Mõnel patsiendil on esinenud:

- lööve ja sügelus - sage
- iiveldus või oksendamine - sage
- neerupuudulikkus - sage
- neerutalitluse häired - väga sage

→Kui mõni neist teile muret teeb, rääkige sellest arstile või apteekrile.

- Vereanalüüsidest võidakse täheldada fosfaadisalduse vähenemist (sage) või kreatiniinisalduse suurenemist (väga sage).

### **Muud võimalikud kõrvaltoimed**

Järgnevate kõrvaltoimete sagedus pole teada (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- neerupuudulikkus
- neeruprobleemid võivad põhjustada luude pehmenemist (mis põhjustab luuvalu ning võib lõppeda luumurruga) ning lihasvalu või -nõrkust.
- kõhunäärme põletik (pankreatiit)

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Hepsera't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil { Kõlblik kuni }. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalmahutis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Hepsera sisaldab**

- Hepsera toimeaine on adefoviirdipivoksiil. Tablett sisaldab 10 mg adefoviirdipivoksiili.
- Teised koostisosad on eelželatiniseeritud tärklis, kroskarmelloosnaatrium, laktoosmonohüdraat, talk ja magneesiumstearaat.

### **Kuidas Hepsera välja näeb ja pakendi sisu**

Hepsera 10 mg tabletid on ümmargused valged kuni tuhmvalged tabletid. Tableti ühele küljele on märgitud „GILEAD“ ja „10“ ning tableti teisel küljel on maksa kujutis. Pudelil on 30 Hepsera 10 mg tabletti koos silikageelkuivatusainega. Silikageel on kas eraldi kotikeses või väikeses pakendis ning seda ei tohi sisse võtta.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 tabletiga ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **Müügiloa hoidja ja tootja**

### **Müügiloa hoidja**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

### **Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **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

**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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.