

van serum-HBV DNA-spiegels < 1.000 kopieën/ml en normale ALAT-spiegels bereikten. In de adolescentenpopulatie (n=83) (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) bereikten significant meer patiënten die met adefovirdipivoxil werden behandeld het primaire eindpunt voor de werkzaamheid en behaalden significante reducties van serum-HBV DNA (23%) ten opzichte van de met placebo behandelde patiënten (0%). De percentages personen die in week 48 HBeAg-seroconversie bereikten, waren bij adolescente patiënten echter vergelijkbaar (11%) tussen de placebogroep en de groep die adefovirdipivoxil 10 mg kreeg.

Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel van adefovirdipivoxil bij kinderen consistent met het bekende veiligheidsprofiel bij volwassen patiënten. Er werd echter een aanwijzing voor een hogere mate van verminderde eetlust en/of voedselinname waargenomen bij de groep die adefovir kreeg ten opzichte van de placebogroep. In week 48 en 96 vertoonden de gemiddelde veranderingen in de Z-scores van gewicht en BMI ten opzichte van de beginperiode een trend tot afname bij de met adefovirdipivoxil behandelde patiënten. In week 48 werd aan alle met placebo behandelde personen die geen HBeAg- of HBsAg-seroconversie vertoonden plus aan alle met adefovirdipivoxil behandelde personen de mogelijkheid geboden om open-label adefovirdipivoxil te krijgen vanaf onderzoeksweek 49 tot en met week 240. Er werd een hoog percentage (30%) hepatische opvlammingen gemeld na staking van de behandeling met adefovirdipivoxil tijdens de 3 jaar durende open-label fase van het onderzoek. Bovendien was bij de weinige patiënten die het geneesmiddel in week 240 nog gebruikten (n=12) de Z-score van de BMI lager dan gebruikelijk is voor hun leeftijd en geslacht. Zeer weinig patiënten ontwikkelden na maximaal 5 jaar adefovir-geassocieerde mutaties; het aantal patiënten dat na 96 weken het geneesmiddel bleef gebruiken, was echter beperkt. Op grond van de beperkingen van de beschikbare klinische gegevens kunnen geen definitieve conclusies worden getrokken omtrent de voordeel/risico-verhouding van de adefovirbehandeling bij kinderen met chronische hepatitis B (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Adefovirdipivoxil is een dipivaloyloxymethylester-prodrug van de werkzame stof adefovir, een acyclische nucleotide-analoog die actief wordt getransporteerd in cellen waar hij door gastheerenzymen wordt geconverteerd in adefovirdifosfaat.

Absorptie

De orale biobeschikbaarheid van adefovir uit 10 mg adefovirdipivoxil is 59%. Na orale toediening van één enkele dosis 10 mg adefovirdipivoxil aan patiënten met chronische hepatitis B werd de mediane piek-serumconcentratie (C_{max}) bereikt na 1,75 uur (0,58-4,0 uur). Mediane C_{max} en $AUC_{0-\infty}$ waarden waren respectievelijk 16,70 (9,66-30,56) ng/ml en 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml. Systemische blootstelling aan adefovir werd niet beïnvloed toen 10 mg adefovirdipivoxil werd ingenomen met zeer vetrijk voedsel. De t_{max} werd twee uur vertraagd.

Distributie

Preklinische onderzoeken tonen dat na orale toediening van adefovirdipivoxil adefovir wordt gedistribueerd naar de meeste weefsels waarbij de hoogste concentraties zich voordoen in nier-, lever- en intestinale weefsels. *In vitro* binding van adefovir aan humane plasma- of serumproteïnen is $\leq 4\%$, met een adefovirconcentratie van 0,1 tot 25 $\mu\text{g/ml}$. Het distributievolume bij steady-state na intraveneuze toediening van 1,0 of 3,0 mg/kg/dag is respectievelijk 392 ± 75 en 352 ± 9 ml/kg.

Biotransformatie

Na orale toediening wordt adefovirdipivoxil snel geconverteerd in adefovir. Bij aanzienlijke hogere concentraties (> 4.000-voudig) dan de *in vivo* opgemerkte remde adefovir geen van de volgende humane CYP450 isoformen, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Op basis van de resultaten van deze *in vitro* experimenten en de bekende eliminatieweg van adefovir is de kans op CYP450-gemedieerde interacties, waarbij adefovir is betrokken met andere geneesmiddelen, laag.

Eliminatie

Adefovir wordt via de nieren uitgescheiden door een combinatie van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. De mediane (min.-max.) renale klaring van adefovir bij personen met een normale

nierfunctie ($Cl_{cr} > 80$ ml/min) is 211 ml/min (172-316 ml/min), ongeveer twee keer de berekende creatinineklaring (Cockroft-Gault methode). Na herhaalde toediening van 10 mg adefovirdipivoxil wordt gedurende 24 uur 45% van de dosis in de urine teruggevonden als adefovir. Plasma-adefovirconcentraties verminderden op bi-exponentiële wijze met een mediane eindeliminatiehalfwaardetijd van 7,22 uur (4,72-10,70 uur).

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van adefovir is proportioneel ten opzichte van de dosis indien toegediend als adefovirdipivoxil over het dosisbereik van 10 tot 60 mg. Herhaalde dosering van 10 mg adefovirdipivoxil per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van adefovir.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Geslacht, leeftijd en etniciteit

De farmacokinetiek van adefovir bij manlijke en vrouwelijke patiënten was gelijk. Bij ouderen zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd. Farmacokinetische onderzoeken zijn voornamelijk uitgevoerd bij blanke patiënten. De beschikbare gegevens lijken niet op verschillen in farmacokinetiek te wijzen met betrekking tot ras.

Nierfunctiestoornis

De gemiddelde (\pm SD) farmacokinetische parameters van adefovir na toediening van één enkele dosis van 10 mg adefovirdipivoxil aan patiënten met nierfunctiestoornis in diverse gradaties worden in de onderstaande tabel beschreven:

Nierfunctiegroep	Geen nierfunctiestoornis	Licht	Matig	Ernstig
Creatinineklaring (ml/min) in beginperiode	> 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
$AUC_{0-\infty}$ (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 _{renaal} (ml/min)	231 \pm 48,9	148 \pm 39,3	83,9 \pm 27,5	37,0 \pm 18,4

Een hemodialyseperiode van vier uur verwijderde ongeveer 35% van de adefovirdosis. Het effect van peritoneale dialyse op het verwijderen van adefovir is niet geëvalueerd.

Aanbevolen wordt dat het doseringsinterval van 10 mg adefovirdipivoxil wordt aangepast bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min. Adefovirdipivoxil wordt niet aanbevolen voor patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min of dialysepatiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetische kenmerken kwamen overeen bij patiënten met matige en ernstige leverfunctiestoornis in vergelijking met gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van adefovirdipivoxil werd bestudeerd tijdens een onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van een dagelijkse dosis van 0,25 mg/kg tot 10 mg adefovirdipivoxil bij kinderen (in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar). Farmacokinetische analyse wees uit dat de adefovirblootstelling vergelijkbaar was binnen 3 leeftijdsgroepen: 2 tot 6 jaar (0,3 mg/kg), 7 tot 11 jaar (0,25 mg/kg) en 12 tot 17 jaar (10 mg). Alle leeftijdsgroepen behaalden adefovirconcentraties binnen het beoogde bereik (voor resultaten met betrekking tot de werkzaamheid, zie rubriek 5.1) dat gebaseerd was op de plasma-adefovirconcentraties bij volwassen patiënten met chronische hepatitis B met bekende veiligheids- en werkzaamheidsprofielen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het primaire dosisbeperkende toxische effect in samenhang met het toedienen van adefovirdipivoxil aan dieren (muizen, ratten en apen) was renale tubulaire nefropathie gekenmerkt door histologische veranderingen en/of verhogingen in bloedureumstikstof en serumcreatinine. Nefrotoxiciteit werd opgemerkt bij dieren bij systemische blootstellingen van ten minste 3-10 keer hoger dan die werden bereikt bij de mens bij de aanbevolen therapeutische dosis van 10 mg/dag.

Bij ratten hebben zich geen effecten op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, of reproductieve prestatie, voorgedaan en er was geen embryotoxiciteit of teratogeniteit bij ratten of konijnen die adefovirdipivoxil oraal kregen toegediend.

Wanneer adefovir intraveneus werd toegediend aan drachtige ratten in doses die geassocieerd werden met aanzienlijke maternale toxiciteit (systemische blootstelling 38 keer de bij mensen bij de therapeutische dosis bereikte blootstelling) werden embryotoxiciteit en het verhoogd optreden van foetale misvormingen (anasarca, depressie van de ooglobbing, hernia umbilicalis en gekrukte staart) opgemerkt. Er werden geen ongewenste werkingen opgemerkt op de ontwikkeling bij systemische blootstellingen van ongeveer 12 keer de bij mensen bij de therapeutische dosis bereikte blootstelling.

Adefovirdipivoxil was mutageen in de *in vitro* muislymfocelassay (met of zonder metabole activering), maar was niet clastogeen in de *in vivo* muismicronucleusassay.

Adefovir was niet mutageen in microbiële mutageniteitsassays waarbij *Salmonella typhimurium* (Ames) en *Escherichia coli* waren betrokken in aanwezigheid en bij het ontbreken van metabole activering. Adefovir induceerde chromosomale aberraties in de *in vitro* humane perifere bloedlymfocyt-assay zonder metabole activering.

Bij carcinogeniteitsonderzoeken op lange termijn bij ratten en muizen met adefovirdipivoxil werd geen aan de behandeling gerelateerde verhoging van tumorincidentie gevonden bij muizen of ratten (systemische blootstellingen ongeveer respectievelijk 10 en 4 keer de bij mensen bij de therapeutische dosis van 10 mg/dag bereikte blootstelling).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Pregelatiniseerd zetmeel
Croscarmellose natrium
Lactosemonohydraat
Talk
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hepsera wordt geleverd in flessen van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting. Elke fles bevat 30 tabletten, silicagel als droogmiddel en vezelverpakkingsmateriaal.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 tabletten en dozen met 90 (3 flessen à 30) tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 maart 2003
Datum van laatste verlenging: 06 maart 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgesteld tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
De vergunninghouder verplicht zich ertoe om een voortdurende beoordeling te garanderen van kruisresistentie van adefovir met gekende en nieuwe nucleoside/nucleotide-analogen, en overzichten van deze beoordelingen te verschaffen zodra er nieuwe gegevens beschikbaar komen. De rol van adefovir en aanvullend lamivudine+adefovir in de behandelingsstrategie bij HBV dient regelmatig te worden besproken in het licht van nieuwe beschikbaar gekomen gegevens.	Zodra gegevens beschikbaar komen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKETTERING VAN DOOS EN FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hepsera 10 mg tabletten
adefovirdipivoxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg adefovirdipivoxil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten
90 (3 flessen à 30) tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/251/001 30 tabletten
EU/1/03/251/002 90 (3 flessen à 30) tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Hepsera
[alleen op de buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Hepsera 10 mg tabletten adefovirdipivoxil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Hepsera en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Hepsera en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Hepsera

Hepsera bevat de werkzame stof adefovirdipivoxil en behoort tot de groep antivirale geneesmiddelen (geneesmiddelen tegen virussen).

Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Hepsera wordt gebruikt voor de behandeling van chronische hepatitis B, een infectie met hepatitis-B-virus (HBV), bij volwassenen.

Infectie met het hepatitis-B-virus leidt tot schade aan de lever. Hepsera vermindert de hoeveelheid virus in uw lichaam en heeft aantoonbaar geleid tot vermindering van leverbeschadiging.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **Vertel het uw arts direct** als u allergisch zou kunnen zijn voor adefovir, adefovirdipivoxil of voor een van de andere stoffen die in Hepsera zitten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

- **Vertel het uw arts als u een nierziekte heeft gehad** of als uit tests is gebleken dat u nierproblemen heeft. Hepsera kan de werking van uw nieren beïnvloeden. Het risico dat dit gebeurt, is hoger wanneer u Hepsera gedurende een lange tijd gebruikt. Uw arts moet onderzoek laten doen om vóór en tijdens uw behandeling te controleren of uw nieren en lever goed werken. Afhankelijk van de resultaten kan uw arts besluiten dat u Hepsera vaker of minder vaak dient in te nemen.

- Als u ouder bent dan 65 jaar, kan het zijn dat uw arts uw gezondheid nauwgezet zal controleren.
- **Stop niet met het innemen van Hepsera** zonder uw arts te raadplegen.
- **Nadat u bent gestopt met het innemen van Hepsera moet u uw arts onmiddellijk inlichten** over elk nieuw, ongewoon of erger wordend verschijnsel dat u opmerkt na het stoppen van de behandeling. Sommige patiënten hebben verschijnselen of bloedonderzoeken gehad die erop wijzen dat hun hepatitis erger was geworden na het stoppen van de behandeling met Hepsera. Het is het beste als uw arts uw gezondheid bewaakt nadat de behandeling met Hepsera is gestopt. Het kan nodig zijn gedurende een aantal maanden na de behandeling uw bloed te laten onderzoeken.
- **Als u bent begonnen met het innemen van Hepsera:**
 - **moet u letten op mogelijke tekenen van melkzuuracidose** – zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen.
 - **moet uw arts om de drie maanden bloedonderzoeken laten doen** om te controleren of uw geneesmiddel uw chronische hepatitis B-infectie onder controle houdt.
- **Let erop dat u geen andere mensen besmet.** Hepsera geeft geen verlaging van het risico dat u HBV via seksueel contact of bloedbesmetting overdraagt aan anderen. U moet voorzorgsmaatregelen blijven nemen om dit te voorkomen. Er is een vaccin beschikbaar om personen die risico lopen om besmet te worden met HBV hiertegen te beschermen.
- Als u HIV-positief bent, krijgt dit geneesmiddel uw HIV-infectie niet onder controle.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- **Gebruik Hepsera niet bij kinderen** of jongeren tot 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

- Neem Hepsera niet in als u geneesmiddelen gebruikt die tenofovir bevatten.
- Neemt u naast Hepsera nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Dit geldt ook voor geneesmiddelen en kruidenpreparaten die u zonder voorschrift kunt krijgen.
- **Het is vooral belangrijk dat u het uw arts vertelt** als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt, omdat deze middelen uw nieren kunnen beschadigen of een wisselwerking hebben met Hepsera:
 - vancomycine en aminoglycosiden, gebruikt tegen bacteriële infecties
 - amfotericine B, tegen schimmelinfecties
 - foscarnet, cidofovir of tenofovirdisoproxilfumaraat, tegen virale infecties
 - pentamidine, tegen andere typen infecties.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

U kunt Hepsera met of zonder voedsel innemen (zie rubriek 3).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent** of als u van plan bent om zwanger te worden. Het is niet bekend of het veilig is voor mensen om Hepsera te gebruiken tijdens de zwangerschap.
- **Gebruik een effectieve anticonceptiemethode** om te voorkomen dat u zwanger wordt als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent en Hepsera inneemt.
- **Geef geen borstvoeding als u Hepsera gebruikt.** Het is niet bekend of de werkzame stof in dit geneesmiddel in de moedermelk terecht komt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Hepsera dient geen invloed te hebben op uw vermogen om te rijden of machines te gebruiken.

Hepsera bevat lactose

Indien u een lactose-intolerantie heeft of indien u bepaalde suikers niet verdraagt, overleg dan met uw arts voordat u Hepsera inneemt.

Hepsera bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Dit is nodig om zeker te stellen dat uw geneesmiddel volledig werkzaam is en om de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- De aanbevolen dosering is elke dag één tablet van 10 mg, die met of zonder voedsel via de mond kan worden ingenomen.
- **Een andere dosis** kan worden gegeven aan patiënten met **nierproblemen**.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel Hepsera-tabletten heeft ingenomen, moet u onmiddellijk uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis raadplegen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis overslaat.

- **Wanneer u een dosis Hepsera heeft overgeslagen**, neem deze dan zo spoedig mogelijk en neem uw volgende geplande dosis op het normale tijdstip.
- **Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis**, sla de gemiste dosis dan over. Wacht en neem de volgende dosis op het normale tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen (twee doses vlak na elkaar).

- **Wanneer u minder dan 1 uur na het innemen van Hepsera heeft gebraakt**, moet u een nieuwe tablet innemen. U hoeft geen andere tablet in te nemen wanneer u meer dan 1 uur na het innemen van Hepsera heeft gebraakt.

Als u stopt met het innemen van dit middel

- **U moet uw arts onmiddellijk inlichten over elk nieuw**, ongewoon of erger wordend verschijnsel dat u opmerkt na het stoppen van de behandeling. Zie rubriek 2 voor meer bijzonderheden.
- **Stop niet met het innemen van Hepsera** zonder uw arts te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (*komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers*)

- **Melkzuuracidose is een ernstige maar zeer zelden voorkomende bijwerking bij het innemen van Hepsera.** Het kan te veel melkzuur in het bloed en vergroting van de lever veroorzaken. Melkzuuracidose komt vaker voor bij vrouwen, vooral bij vrouwen met overgewicht. Bij mensen met leverziekten kan dit risico ook bestaan.

Enkele tekenen van melkzuuracidose zijn:

- Misselijkheid en braken
- Buikpijn

→ **Neem direct contact op met uw arts** als u een van deze verschijnselen krijgt. Het zijn dezelfde verschijnselen als sommige van de vaak voorkomende bijwerkingen van Hepsera. Als u een van deze verschijnselen krijgt, is het onwaarschijnlijk dat het ernstig is, maar u moet het wel laten controleren. Uw arts zal u regelmatig controleren in de periode dat u Hepsera inneemt.

Soms voorkomende bijwerkingen (*komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers*)

- Beschadiging van de tubulussellen van de nieren

Vaak voorkomende bijwerkingen (*komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers*)

- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Diarree
- Spijsverteringsproblemen, waaronder winderigheid of een onbehaaglijk gevoel na de maaltijd
- Buikpijn
- Nierproblemen, zoals aangetoond door bloedonderzoek

→Vertel het een arts of apotheker wanneer u zich over een van deze bijwerkingen zorgen maakt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Zwakte

→Vertel het een arts of apotheker wanneer u zich hierover zorgen maakt.

Bijwerkingen vóór of na het ondergaan van een levertransplantatie

Sommige patiënten ondervonden:

- Huiduitslag en jeuk - vaak
- Misselijkheid of braken - vaak
- Nierfalen - vaak
- Nierproblemen - zeer vaak

→Vertel het een arts of apotheker wanneer u zich over een van deze bijwerkingen zorgen maakt.

- Bij onderzoek kan ook verlaging van de fosfaatspiegel (vaak) of verhoging van de creatininespiegel (zeer vaak) in het bloed worden gevonden.

Andere mogelijke bijwerkingen

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Nierfalen
- Nierproblemen kunnen leiden tot het zachter worden van de botten (dit veroorzaakt botpijn en heeft soms botbreuken tot gevolg) en tot spierpijn of -zwakheid.
- Ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is adefovirdipivoxil. Elke tablet bevat 10 mg adefovirdipivoxil.
- De andere stoffen in dit middel zijn pregelatiniseerd zetmeel, croscarmellose natrium, lactosemonohydraat, talk en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Hepsera eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Hepsera 10 mg tabletten zijn ronde, witte tot gebroken witte tabletten. Op de tabletten staat aan de ene kant "GILEAD" en "10" en aan de andere kant een gestileerde vorm van een lever. Hepsera 10 mg tabletten worden geleverd in flessen met 30 tabletten met silicagel als droogmiddel. Het silicageldroogmiddel bevindt zich òf in een afzonderlijk zakje òf in een klein buisje en mag niet worden ingeslikt.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 tabletten en dozen met 90 (3 flessen à 30) tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsoorten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd