

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hepsera 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg adefovirdipivoksil.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 113 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite eller off-white, runde, flate tabletter med avfasede kanter, 7 mm i diameter, med "GILEAD" og "10" preget på den ene siden, og et stilisert omriss av en lever på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hepsera er indisert for behandling av kronisk hepatitt B hos voksne med:

- kompensert leversykdom med tegn på aktiv virusreplisering, tilbakevendende forhøyede serumalaninaminotransferase-nivåer (ALAT) og histologiske tegn på aktiv leverinflammasjon og fibrose. Det skal bare vurderes å starte en Hepsera-behandling når bruk av et alternativt antiviralt middel med høyere genetisk barriere mot resistens ikke er tilgjengelig eller egnet (se pkt. 5.1).
- dekompensert leversykdom i kombinasjon med et annet middel uten kryssresistens mot Hepsera.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal innledes av en lege med erfaringer fra behandling av kronisk hepatitt B.

Dosering

Voksne: Anbefalt dose av Hepsera er 10 mg (én tablett) én gang daglig, gitt oralt samtidig med eller utenom mat.

Høyere doser må ikke gis.

Optimal behandlingsvarighet er ukjent. Forholdet mellom behandlingsrespons og langsiktige resultater, som ved hepatocellulært carcinom eller dekompensert cirrhose er ukjent.

Hos pasienter med dekompensert leversykdom, skal adefovir alltid brukes i kombinasjon med et annet middel, uten kryssresistens mot adefovir, for å redusere risikoen for resistens og oppnå rask viral hemming.

Pasientene skal overvåkes hver 6. måned for biokjemiske, virologiske og serologiske hepatitt B-markører.

Seponering av behandlingen kan vurderes som følger:

- Hos HBeAg-positive pasienter uten cirrhose bør behandlingen administreres i minst 6-12 måneder etter at HBe-serokonvertering (HBeAg-tap og HBV DNA-tap med anti-HBe-konstatering) er bekreftet, eller frem til HBs-serokonvertering eller tap av effekt (se pkt. 4.4). Nivåene av serum-ALAT og HBV DNA bør følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan oppdages.
- Hos HBeAg-negative pasienter uten cirrhose bør behandlingen minst administreres frem til HBs-serokonvertering eller tap av effekt. Ved forlenget behandling i mer enn 2 år anbefales regelmessig revurdering for å kontrollere at en fortsettelse av den valgte behandlingen fortsatt er egnet for pasienten.

Det anbefales ikke at behandlingen avsluttes hos pasienter med dekompensert leversykdom eller cirrhose (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre: Ingen data er tilgjengelig for å støtte en doseanbefaling for pasienter over 65 år (se pkt. 4.4).

Redusert nyrefunksjon: Adefovir utskilles i nyrene, og det er nødvendig å justere doseintervallene hos pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min eller som får dialysebehandling. Anbefalt dosehyppighet i samsvar med nyrefunksjon må ikke overstiges (se pkt. 4.4 og 5.2). Foreslått doseintervallendring er basert på en ekstrapolering av begrensede data fra pasienter med nyresykdom i siste stadium (*End Stage Renal Disease, ESRD*), og er muligens ikke optimal.

Pasienter med kreatininclearance mellom 30 og 49 ml/min:

Det anbefales å administrere adefovirdipivoksil (en 10 mg tablett) hver 48. time hos disse pasientene. Det finnes bare begrensede opplysninger om sikkerhet og effekt ved disse retningslinjene for justering av doseintervall. Derfor må den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min og dialysepasienter:

Det finnes ikke data vedrørende sikkerhet og effekt som støtter bruken av adefovirdipivoksil hos pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min eller som får dialysebehandling. Derfor er bruk av adefovirdipivoksil ikke anbefalt hos disse pasientene, og det bør bare vurderes dersom de potensielle fordelene er større enn de potensielle risikoene. I så fall tyder de begrensede mengder data på at til pasienter med kreatininclearance mellom 10 og 29 ml/min kan adefovirdipivoksil (en 10 mg tablett) administreres hver 72. time; til hemodialysepasienter kan adefovirdipivoksil (en 10 mg tablett) administreres hver 7. dag etter 12 timers kontinuerlig dialyse (eller 3 dialyseeøkter, hver med 4 timers varighet). Disse pasientene skal overvåkes nøye for mulige bivirkninger og for å sikre at effektiviteten vedvarer (se pkt. 4.4 og 4.8). Ingen doseanbefalinger foreligger for andre dialysepasienter (f.eks. peritoneale dialysepasienter som behandles ambulant) eller pasienter med kreatininclearance under 10 ml/min som ikke får hemodialysebehandling.

Svekket leverfunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med svekket leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Klinisk resistens: For å redusere risikoen for resistens mot adefovir bør lamivudin-refraktære pasienter og pasienter med HBV med tegn på resistens mot lamivudin (mutasjoner ved rtL180M, rtA181T og/eller rtM204I/V) ikke behandles med adefovirdipivoksil som monoterapi. Adefovir kan brukes i kombinasjon med lamivudin hos lamivudin-refraktære pasienter og hos pasienter med HBV med mutasjoner ved rtL180M og/eller rtM204I/V. Men alternative behandlingsregimer bør vurderes for pasienter med HBV som inneholder rtA181T-mutasjonen grunnet risikoen for redusert følsomhet for adefovir (se pkt. 5.1).

For å redusere risikoen for resistens hos pasienter som får adefovirdipivoksil som monoterapi, bør en justering av behandlingen vurderes hvis serum-HBV DNA forblir over 1 000 kopier/ml etter 1 års behandling eller lengre.

Pediatrik populasjon: Hepsera anbefales ikke til bruk hos barn under 18 år fordi tilgjengelige data om sikkerhet og effekt er begrensede (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Hepsera tabletter skal tas én gang daglig, oralt samtidig med eller utenom mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt: Pasientene må opplyses om at behandling med adefovirdipivoksil ikke har vist seg å redusere risikoen for overføring av hepatitt B-virus til andre, og at egnede forholdsregler derfor fremdeles må tas.

Nyrefunksjon: Adefovir utskilles i nyrene, ved en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Behandling med adefovirdipivoksil kan føre til redusert nyrefunksjon. Langvarig behandling med adefovirdipivoksil kan øke risikoen for nyresvekkelse. Den generelle risikoen for nyresvekkelse hos pasienter med tilstrekkelig nyrefunksjon er lav, men faren er av spesiell betydning både for pasienter som er i risikogruppen for eller som har latent nyredysfunksjon, og også hos pasienter som bruker legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen.

Det anbefales at kreatininclearance beregnes hos alle pasienter før terapi med adefovirdipivoksil innledes, og at nyrefunksjonen (kreatininclearance og serumfosfat) overvåkes hver fjerde uke i løpet av det første året og deretter hver tredje måned. Hos pasienter med risiko for nyresvekkelse bør det vurderes å overvåke nyrefunksjonen oftere.

Hos pasienter som utvikler nyreinsuffisiens og har fremskredet leversykdom eller cirrhose, bør man vurdere å justere doseintervallene for adefovir eller å gå over til en alternativ behandling av hepatitt B. Det anbefales ikke å avslutte behandlingen av kronisk hepatitt B hos disse pasientene.

Pasienter med kreatininclearance mellom 30 og 49 ml/min:

Doseintervallene for adefovirdipivoksil skal justeres hos disse pasientene (se pkt. 4.2). I tillegg bør nyrefunksjonen overvåkes nøye, med en hyppighet som er tilpasset helsetilstanden til den enkelte pasienten.

Pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min og dialysepasienter:

Adefovirdipivoksil anbefales ikke hos pasienter med kreatininclearance på < 30 ml/min eller som får dialysebehandling. Administrering av adefovirdipivoksil hos disse pasientene bør bare vurderes dersom de potensielle fordelene er større enn de potensielle risikoene. Dersom behandling med adefovirdipivoksil vurderes å være av avgjørende betydning, bør doseintervallet justeres (se pkt. 4.2). Disse pasientene skal overvåkes nøye for mulige bivirkninger og for å sikre at effektiviteten vedvarer.

Pasienter som får legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen:

Adefovirdipivoksil må ikke administreres samtidig med tenofoviridisoproksilfumarat (Viread).

En bør utvise forsiktighet hos pasienter som får andre legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen eller som utskilles renalt (f.eks. cyclosporin og tacrolimus, intravenøse aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, pentamidin, vankomycin eller legemidler som utskilles via samme renale transportør, human Organisk Anion Transportør 1 (hOAT1), som cidofovir). Samtidig administrering av 10 mg adefovirdipivoksil med disse legemidlene kan hos disse pasientene føre til en økning i

serumkonsentrasjonene av enten adefovir eller et av de legemidlene som administreres samtidig. Nyrefunksjonen til disse pasientene bør overvåkes nøye, med en hyppighet som er tilpasset helsetilstanden til den enkelte pasienten.

For nyresikkerheten hos pasienter med lamivudinresistent HBV før og etter transplantasjon, se pkt. 4.8.

Leverfunksjon: Spontane eksaserbasjoner ved kronisk hepatitt B er relativt vanlig, og karakteriseres ved forbigående økninger i serum ALAT. Etter innledet antiviralbehandling kan serum ALAT øke hos noen pasienter samtidig som serum-HBV DNA-nivåene synker. Hos pasienter med kompensert leversykdom følges disse økningene i serum ALAT vanligvis ikke av en økning i serum bilirubinkonsentrasjonene eller leverdekompenasjon (se pkt. 4.8).

Pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose kan ha høyere risiko for leverdekompenasjon etter hepatitteksaserbasjon, hvilket kan være dødelig. Det anbefales ikke å avslutte behandlingen av disse pasientene, herunder også pasienter med dekompenert leversykdom, og disse pasientene bør overvåkes nøye under behandlingen.

Dersom disse pasientene utvikler nyreinsuffisiens, se *Nyrefunksjon* over.

Dersom det er nødvendig å avslutte behandlingen, bør pasientene overvåkes nøye i flere måneder etter avsluttet behandling, da eksaserbasjoner av hepatitt har oppstått etter at behandlingen med 10 mg adefovirdipivoksil er seponert. Disse eksaserbasjonene oppsto ved fravær av HBeAg-serokonvertering og viste seg som serum ALAT-forhøyninger og økninger i serum-HBV DNA. Forhøyninger i serum ALAT som oppsto hos pasienter med kompensert leverfunksjon som er behandlet med 10 mg adefovirdipivoksil, ble ikke fulgt av kliniske endringer eller laboratorieendringer assosiert med leverdekompenasjon. Pasientene bør overvåkes nøye etter behandlingsslutt. De fleste eksaserbasjoner av hepatitt etter behandling ble sett innen 12 uker etter avsluttet behandling med 10 mg adefovirdipivoksil.

Laktacidose og alvorlig hepatomegali med steatose: Det har vært rapportert om forekomst av laktacidose (ved fravær av hypoksemi) ved bruk av nukleoside analoger, noen ganger med dødelig utfall, vanligvis assosiert med alvorlig hepatomegali og leversteatose. Fordi adefovir strukturelt er relatert til nukleoside analoger kan ikke denne risikoen utelukkes. Behandling med nukleoside analoger bør seponeres når det forekommer raskt stigende aminotransferasenivåer, progressiv hepatomegali, eller metabolsk acidose/laktacidose av ukjent etiologi. Benigne fordøyelsessymptomer som kvalme, oppkast, og magesmerter kan være tegn på utvikling av laktacidose. Alvorlige tilfeller, noen ganger med dødelig utfall, ble assosiert med pankreatitt, leversvikt/leversteatose, nyresvikt og høyere nivåer av serumlaktat. En bør utvise forsiktighet hvis en foreskriver nukleoside analoger til pasienter (særlig overvektige kvinner) med hepatomegali, hepatitt eller andre kjente risikofaktorer for leverlidelser. Disse pasientene bør følges nøye opp.

For å skille mellom forhøyet transaminase på grunn av behandlingsrespons og økninger potensielt assosiert med laktacidose bør legen forsikre seg om at endringene i ALAT er assosiert med forbedringer i andre laboratoriemarkører for kronisk hepatitt B.

Samtidig infeksjon med hepatitt C eller D: Det foreligger ingen data om adefovirdipivoksils effekt hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt C eller hepatitt D.

Samtidig infeksjon med HIV: Det foreligger begrensede data vedrørende sikkerhet og effekt av 10 mg adefovirdipivoksil til pasienter med kronisk hepatitt B som samtidig er infisert med HIV. Hittil er det ingen tegn på at daglig dosering med 10 mg adefovirdipivoksil fører til forekomst av adefovir-assosierte resistens-mutasjoner i HIV revers transkriptase. Likevel foreligger det en potensiell risiko for seleksjon av HIV-stammer som er resistente mot adefovir med mulig kryssresistens for andre antivirale legemidler.

Så vidt mulig bør behandling av hepatitt B med adefovirdipivoksil hos pasienter som samtidig er infisert med HIV, reserveres for pasienter med kontrollert HIV RNA. Behandling med 10 mg adefovirdipivoksil har ikke vist seg å ha effekt mot HIV-replisering, og bør derfor ikke brukes til å kontrollere HIV-infeksjon.

Eldre: Det foreligger kun begrensede kliniske erfaringer fra bruk hos pasienter > 65 år. En bør utvise forsiktighet ved foreskriving av adefovirdipivoksil til eldre og huske på den høyere hyppigheten av redusert nyre- eller hjertefunksjon hos disse pasientene og økningen i forekomsten av samtidige lidelser, eller hyppigere samtidig bruk av andre legemidler.

Resistens: Resistens mot adefovirdipivoksil (se pkt. 5.1) kan føre til forverring av viral belastning, som igjen kan føre til eksaserbasjon av hepatitt B og, i tilfeller med nedsatt leverfunksjon, føre til leverdekompenasjon og mulig dødelig utfall. Virologisk respons bør overvåkes nøye hos pasienter behandlet med adefovirdipivoksil, med HBV DNA målt hver 3. måned. Hvis det oppstår forverring av viral belastning, bør resistenstesting utføres. I tilfeller med forekomst av resistens, bør behandling justeres.

Hepsera inneholder laktosemonohydrat. Derfor bør ikke pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (*Lapp lactase deficiency*) eller glukosegalaktose malabsorpsjon ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensialet for CYP450-medierte interaksjoner med adefovir og andre legemidler er lavt, sett på grunnlag av resultat fra eksperimenter *in vitro* der adefovir ikke påvirket noen av de vanlige CYP-isoformene som er kjent for å være involvert i den humane legemiddelmetabolismen og av den kjente elimineringsveien til adefovir. En klinisk studie av levertransplanterte pasienter viste ingen forekomst av farmakokinetiske interaksjoner når 10 mg adefovirdipivoksil én gang daglig administreres samtidig med tacrolimus, et immunsuppressiv som hovedsaklig metaboliseres via CYP450-systemet. En farmakokinetisk interaksjon mellom adefovir og immunsuppressivet cyclosporin, vurderes også som lite sannsynlig ettersom cyclosporin har samme metabolisme som tacrolimus. Nøye overvåking anbefales likevel når et av disse legemidlene administreres samtidig med adefovirdipivoksil ettersom tacrolimus og cyclosporin kan påvirke nyrefunksjonen (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av 10 mg adefovirdipivoksil og 100 mg lamivudin påvirket ikke den farmakokinetiske profilen til noen av legemidlene.

Adefovir utskilles renalt ved en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Samtidig administrering av 10 mg adefovirdipivoksil med andre legemidler som utskilles ved tubulær sekresjon eller endrer den tubulære funksjonen, kan øke serumkonsentrasjonene av enten adefovir eller legemiddelet som gis samtidig (se pkt. 4.4).

På grunn av den store farmakokinetiske variabiliteten av pegylert interferon kan det ikke trekkes konklusjoner vedrørende effekten av samtidig administrering av adefovir og pegylert interferon på den farmakokinetiske profilen til noen av legemidlene. Selv om en farmakokinetisk interaksjon er lite sannsynlig ettersom de to produktene har forskjellige elimineringsveier, anbefales det å utvise forsiktighet dersom de to produktene gis samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Bruk av adefovirdipivoksil må ledsages av bruk av sikker prevensjon.

Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av adefovirdipivoksil hos gravide kvinner.

Studier der adefovir ble administrert intravenøst på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Studier med oral dosering på dyr viste ingen teratogene eller føtotoksiske effekter.

Adefovirdipivoksil er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Adefovirdipivoksil skal kun brukes under graviditet hvis de potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Det foreligger ingen data om virkningen av adefovirdipivoksil på overføring av HBV fra mor til barn. Derfor skal standard anbefalt prosedyre for immunisering av barnet følges for å forhindre neonatal overføring av HBV.

Amming

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det anbefales at mødre under behandling med adefovirdipivoksil ikke ammer sine spedbarn.

Fertilitet

Ingen data vedrørende effekten av adefovirdipivoksil på fertilitet er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av adefovirdipivoksil med hensyn på mannlig og kvinnelig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ut fra sikkerhetsprofilen og virkemekanismen forventes imidlertid adefovirdipivoksil å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på disse evnene.

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hos pasienter med kompensert leversykdom var de hyppigst rapporterte bivirkningene i løpet av 48 ukers behandling med adefovirdipivoksil asteni (13 %), hodepine (9 %), abdominalsmerter (9 %) og kvalme (5 %).

Hos pasienter med dekompensert leversykdom var de hyppigst rapporterte bivirkningene, i løpet av en behandling med adefovirdipivoksil på inntil 203 uker, økt kreatinin (7 %) og asteni (5 %).

b. Tabulert oppsummering av bivirkninger

Vurderingen av bivirkninger er basert på erfaringer fra overvåkning etter markedsføring og fra tre kliniske hovedstudier hos pasienter med kronisk hepatitt B:

- to placebokontrollerte studier der 522 pasienter med kronisk hepatitt B og kompensert leversykdom fikk dobbeltblindet behandling med 10 mg adefovirdipivoksil (n=294) eller placebo (n=228) i 48 uker.
- en åpen studie der pasienter med lamivudinresistent HBV ble behandlet med 10 mg adefovirdipivoksil én gang om dagen før (n=226) og etter levertransplantasjon (n=241) i inntil 203 uker (median behandlingstid på henholdsvis 51 og 99 uker).

Nedenfor følger en liste over alle bivirkninger som ble ansett som i det minste muligens relatert til behandlingen. Bivirkningene er oppført etter systemorganklasse og hyppighet (se tabell 1). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Hyppigheten defineres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) eller ikke kjent (identifisert gjennom sikkerhetsovervåkning etter markedsføring, og frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Tabulert oppsummering av bivirkninger forbundet med adefovirdipivoksil basert på erfaring fra kliniske studier og etter markedsføring

Frekvens	Adefovirdipivoksil
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Vanlige:	Hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Vanlige:	Diaré, oppkast, abdominalsmerter, dyspepsi, kvalme, flatulens
Ikke kjent:	Pankreatitt
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Vanlige:	Utslett, pruritus
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Ikke kjent:	Osteomalasi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) og myopati, begge assosiert med proksimal tubulopati
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	
Svært vanlige:	Økning i kreatinin
Vanlige:	Nyresvikt, abnormal nyrefunksjon, hypofosfatemi
Mindre vanlige:	Proksimal tubulopati (inkludert Fanconi-syndrom)
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige:	Asteni

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Eksaserbasjon av hepatitt:

Kliniske og laboratoriebaserte tegn på eksaserbasjoner av hepatitt har forekommet etter seponering av behandling med 10 mg adefovirdipivoksil (se pkt. 4.4).

Langtidssikkerhetsdata hos pasienter med kompensert sykdom:

I en langtidssikkerhetsstudie av 125 HBeAg-negative pasienter med kompensert leversykdom var bivirkningsprofilen generelt uendret etter en medianeksponering på 226 uker. Det ble ikke observert klinisk signifikante endringer av nyrefunksjonen. Ved forlenget behandling ble det imidlertid rapportert milde til moderate økninger i serumkreatininkonsentrasjonene, hypofosfatemi og en reduksjon i karnitinkonsentrasjonene hos henholdsvis 3 %, 4 % og 6 % av pasientene.

I en langtidssikkerhetsstudie av 65 HBeAg-positive pasienter med kompensert leversykdom (etter en medianeksponering på 234 uker) ble det hos 6 pasienter (9 %) bekreftet en økning i serumkreatinin på minst 0,5 mg/dl fra baseline, og 2 pasienter avbrøt deltakelsen i studien på grunn av økningen i serumkreatininkonsentrasjonen. Pasienter med bekreftet økning i kreatinin på $\geq 0,3$ mg/dl i uke 48 hadde en statistisk signifikant høyere risiko for etterfølgende bekreftet økning i kreatinin på $\geq 0,5$ mg/dl. Det ble rapportert hypofosfatemi og en reduksjon i karnitinkonsentrasjonene hos henholdsvis 3 % av pasientene som fikk forlenget behandling.

Basert på data etter markedsføring kan langvarig behandling med adefovirdipivoksil føre til progressiv endring av nyrefunksjonen og gi nyresvekkelse (se pkt 4.4).

Sikkerhet hos pasienter med dekompensert sykdom:

Nyretoksisitet er et viktig aspekt ved sikkerhetsprofilen til adefovirdipivoksil hos pasienter med dekompensert leversykdom. I kliniske studier med pasienter som venter på eller har gjennomført levertransplantasjon, seponerte fire prosent (19/467) av pasientene behandlingen med adefovirdipivoksil på grunn av renale bivirkninger.

d. Pediatrisk populasjon

På grunn av utilstrekkelige data om sikkerhet og effekt skal Hepsera ikke brukes til barn under 18 år (se pkt. 4.2 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Administrering av 500 mg adefovirdipivoksil daglig i 2 uker og 250 mg daglig i 12 uker har vært assosiert med de gastrointestinale lidelsene oppført ovenfor og anoreksi.

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet og standard støttebehandling gis om nødvendig.

Adefovir kan fjernes ved hemodialyse. Median hemodialyseclearance for adefovir er 104 ml/min. Eliminering av adefovir ved peritoneal dialyse er ikke undersøkt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Nukleosid og nukleotid reverstranskriptasehemmere, ATC-kode: J05AF08.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter:

Adefovirdipivoksil er et oralt prodrug av adefovir, en asyklisk nukleotid fosfonatanalog av adenosinmonofosfat, som transporteres aktivt inn i celler hos pattedyr der det omdannes av vertsenzymene til adefovirdifosfat. Adefovirdifosfat hemmer viruspolymerase ved å konkurrere om direkte binding til det naturlige substratet (deoksyadenosintrifosfat) og, etter innlemming i virus-DNA, fører til DNA-kjedeterminering. Adefovirdifosfat hemmer selektivt HBV DNA-polymerasen ved konsentrasjoner som er 12, 700 og 10 ganger lavere enn det som er nødvendig for å hemme henholdsvis human DNA-polymerase α , β og γ . Adefovirdifosfat har en intracellulær halveringstid på 12 til 36 timer i aktiverte og hvilende lymfocytter.

Adefovir er aktiv mot hepadnavirus *in vitro*, inkludert alle vanlige former for lamivudinresistent HBV (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), famciclovir-assosierte mutasjoner (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S eller rtV207I) og hepatitt B-immunoglobulinerstatningsmutasjoner (rtT128N og rtW153Q), og i dyremodeller *in vivo* av hepadnavirusreplisering.

Klinisk effekt og sikkerhet:

Påvisning av fordelene med adefovirdipivoksil er basert på histologisk, virologisk, biokjemisk og serologisk respons hos voksne med:

- HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitt B med kompensert leversykdom
- lamivudinresistent HBV med enten kompensert eller dekompensert leversykdom, inkludert pasienter før og etter levertransplantasjon eller som samtidig er infisert med HIV. Ved hoveddelen av disse studiene ble adefovirdipivoksil 10 mg gitt i tillegg til pågående lamivudinbehandling hos pasienter som ikke reagerte på lamivudinbehandling.

Ved disse kliniske studiene hadde pasientene aktiv virusreplisering (HBV DNA \geq 100 000 kopier/ml) og forhøyede ALAT-nivåer (\geq 1,2 x øvre normalgrense (*Upper Limit of Normal, ULN*)).

Erfaringer fra pasienter med kompensert leversykdom: Ved to placebokontrollerte studier (totalt n=522) hos HBeAg-positive eller hos HBeAg-negative pasienter med kronisk hepatitt B med kompensert leversykdom, opplevde signifikant flere pasienter ($p < 0,001$) i gruppen som fikk 10 mg

adefovirdipivoksil (henholdsvis 53 og 64 %) histologiske forbedringer fra baseline ved uke 48 enn placebogruppen (25 og 33 %). Forbedring ble definert som en reduksjon fra baseline på to poeng eller mer på Knodells nekroinflammasjonsskår, uten samtidig forverring på Knodells fibroseskår. Histologiske forbedringer ble sett uten hensyn til demografi og hepatitt B-status ved baseline, inkludert tidligere interferon-alfa-behandling. Høye ALAT-nivåer ved baseline ($\geq 2 \times \text{ULN}$) og poeng på Knodells histologiske aktivitetsindeks (*Knodell Histology Activity Index, HAI*) skår (≥ 10) samt lavt HBV DNA ($< 7,6 \log_{10}$ kopier/ml) var forbundet med større histologisk forbedring. Blindede, rangerte vurderinger av både nekroinflammatorisk aktivitet og fibrose ved baseline og uke 48 viste at pasienter behandlet med 10 mg adefovirdipivoksil hadde forbedret nekroinflammatorisk- og fibrose-skår i forhold til placebobehandlede pasienter.

En vurdering av endringen i fibrose etter 48 ukers behandling ved bruk av Knodells skår bekrefter at pasienter behandlet med adefovirdipivoksil 10 mg hadde mer regresjon og mindre progresjon av fibrosen enn pasienter som ble behandlet med placebo.

Ved de to ovenfornevnte studiene ble behandling med 10 mg adefovirdipivoksil assosiert med signifikante reduksjoner i serum-HBV DNA (henholdsvis 3,52 og 3,91 \log_{10} kopier/ml *kontra* 0,55 og 1,35 \log_{10} kopier/ml), økt andel av pasienter med normalisering av ALAT (48 og 72 % *kontra* 16 og 29 %) eller økt andel av pasienter med serum-HBV DNA under kvantifiseringsgrensene (< 400 kopier/ml Roche Amplicor PCR-overvåkningsanalyse) (21 og 51 % *kontra* 0 %) ved sammenligning med placebo. Ved studien av HBeAg-positive pasienter ble HBeAg-serokonvertering (12 %) og HBeAg-tap (24 %) observert signifikant hyppigere hos pasienter som fikk 10 mg adefovirdipivoksil enn hos pasienter som fikk placebo (henholdsvis 6 % og 11 %) etter 48 ukers behandling.

I studien av HBeAg-positive pasienter resulterte behandling ut over 48 uker i ytterligere reduksjoner av serum-HBV DNA-nivåene og økte andeler av pasienter med ALAT-normalisering, HBeAg-tap og serokonvertering.

I studien av HBeAg-negative pasienter ble pasienter på adefovirdipivoksil (0-48 uker) rerandomisert på blindet måte til å fortsette enten med adefovirdipivoksil eller placebo i nye 48 uker. Ved uke 96 hadde pasienter som fortsatte med adefovirdipivoksil 10 mg vedvarende hemming av serum-HBV med opprettholdelse av den reduksjon man så ved uke 48. Hos mer enn to tredjedeler av pasientene var hemmingen av serum-HBV DNA forbundet med en normalisering av ALAT-nivåene. Hos de fleste pasientene som stoppet behandlingen med adefovirdipivoksil, vendte nivåene for serum-HBV DNA og ALAT seg i retning mot baseline.

Behandling med adefovirdipivoksil i 96 uker resulterte i forbedring av leverfibrosen fra baseline dersom analysert ved bruk av Ishak-skår (median forandring: $\Delta = -1$). Det ble ikke sett noen forskjeller i median fibroseskåren mellom gruppene ved bruk av Knodell fibroseskår.

Pasienter som fullførte de første 96 ukene av studien av HBeAg-negative pasienter og fikk adefovirdipivoksilbehandling i løpet av uke 49 til 96, fikk tilbud om å få en åpen behandling med adefovirdipivoksil fra studieuke 97 til og med uke 240. Serum-HBV DNA-nivåene ble værende ikke-registrerbare, og ALAT-nivåene normaliserte seg hos ca. to tredjedeler av pasientene etter behandling med adefovirdipivoksil i inntil 240 uker. Det ble sett klinisk og statistisk signifikante forbedringer av fibrose i endringene av Ishak-skår fra starten av behandlingen med adefovirdipivoksil til slutten av studien (uke 240) (median forandring: $\Delta = -1$). Ved slutten av studien hadde 7 av 12 pasienter (58 %) med brodannende fibrose eller cirrhose ved baseline en forbedret Ishak-fibroseskår på ≥ 2 poeng. Fem pasienter oppnådde og vedlikeholdt HBsAg-serokonvertering (HBsAg-negativ/HBsAb-positiv).

Erfaringer fra pasienter med lamivudinresistent HBV før og etter levertransplantasjon: Ved en klinisk studie av 394 pasienter med kronisk hepatitt B og lamivudinresistent HBV (før levertransplantasjon (n=186) og etter levertransplantasjon (n=208)) førte behandling med 10 mg adefovirdipivoksil til en median reduksjon i serum-HBV DNA på henholdsvis 4,1 og 4,2 \log_{10} kopier/ml ved uke 48. I gruppene med pasienter før levertransplantasjon og etter levertransplantasjon oppnådde henholdsvis 77 av 109 (71 %) pasienter og 64 av 159 (40 %) pasienter ikke-registrerbare HBV DNA-nivåer ved

uke 48 (< 1 000 kopier/ml Roche Amplicor PCR-overvåkningsanalyse). Behandling med 10 mg adefovirdipivoksil viste en lignende effekt uten hensyn til mønstrene av lamivudinresistent HBV DNA polymerasemutasjoner ved baseline. Forbedringer eller stabilisering ble sett på Child-Pugh-Turcottes skår. Normalisering av ALAT, albumin, bilirubin og protrombintid ble sett ved uke 48 hos 51-85 % av pasientene.

I gruppen "før levertransplantasjon" oppnådde 25 av 33 (76 %) pasienter ikke registrerbare HBV DNA-nivåer, og 84 % av pasientene fikk en normalisering av ALAT ved uke 96. I gruppen "etter levertransplantasjon" oppnådde 61 av 94 (65 %) pasienter og 35 av 45 (78 %) pasienter ikke registrerbare HBV DNA-nivåer ved hhv. uke 96 og 144, og 70 % og 58 % av pasientene fikk en normalisering av ALAT ved disse studiebesøkene. Den kliniske signifikansen av disse funnene i forbindelse med histologiske forbedringer er ikke kjent.

Erfaringer fra pasienter med kompensert leversykdom og lamivudinresistent HBV: Ved en dobbeltblindet sammenlignende studie av pasienter med kronisk hepatitt B og lamivudinresistent HBV (n=58) var det ingen median reduksjon i HBV DNA fra baseline etter 48 ukers behandling med lamivudin. Behandling i 48 uker med adefovirdipivoksil 10 mg alene eller i kombinasjon med lamivudin førte til en lignende signifikant reduksjon i median serum-HBV DNA-nivåer fra baseline (henholdsvis 4,04 log₁₀ kopier/ml og 3,59 log₁₀ kopier/ml). Den kliniske signifikansen av disse observerte endringene i HBV DNA er ikke påvist.

Erfaringer fra pasienter med dekompensert leversykdom og lamivudinresistent HBV: Hos 40 HBeAg-positive eller HBeAg-negative pasienter med lamivudinresistent HBV og dekompensert leversykdom som fikk behandling med 100 mg lamivudin, førte ytterligere behandling med 10 mg adefovirdipivoksil i 52 uker til en median reduksjon i HBV DNA på 4,6 log₁₀ kopier/ml. Forbedringer i leverfunksjonen ble også sett etter ett års behandling.

Erfaringer fra pasienter med samtidig HIV-infeksjon og lamivudinresistent HBV: Ved en åpen studie med 35 pasienter med kronisk hepatitt B og lamivudinresistent HBV som samtidig var infisert med HIV, førte fortsatt behandling med 10 mg adefovirdipivoksil til tiltagende reduksjoner i serum-HBV DNA-nivåer og ALAT-nivåer gjennom hele behandlingsforløpet opptil 144 uker.

Ved en annen åpen, enkeltarmet studie ble det tilføyd 10 mg adefovirdipivoksil og pegylert interferon alfa-2a under den pågående behandlingen med lamivudin hos 18 pasienter med samtidig HIV- og lamivudinresistent HBV-infeksjon. Alle pasientene var HBeAg-positive og hadde et median antall CD4-blodceller på 441 celler/mm³ (ingen pasienter hadde et antall CD4-blodceller < 200 celler/mm³). Under behandlingen var serum-HBV DNA-nivåene signifikant lavere enn baseline i inntil 48 uker av behandlingen, mens ALAT-nivåene avtok progressivt fra uke 12. Men HBV DNA-responsen under behandlingen ble ikke beholdt etter behandlingsslutt, ettersom alle pasientene fikk et tilbakefall i HBV DNA etter seponering av adefovirdipivoksil og pegylert interferon alfa-2a. Ingen pasienter ble HBsAg- eller HBeAg-negative i løpet av studien. På grunn av den begrensede utvalgsstørrelsen og studiets utforming, særlig mangelen på behandlingsgrupper med monobehandling med pegylert interferon alfa-2a og monobehandling med adefovir, er det ikke mulig å trekke noen formelle konklusjoner om den beste behandlingsstrategien av pasienter med samtidig HIV-infeksjon og lamivudinresistent HBV.

Klinisk resistens hos pasienter som fikk adefovirdipivoksil som monoterapi og i kombinasjon med lamivudin: I flere kliniske studier (HBeAg-positive, HBeAg-negative pasienter, pasienter med lamivudinresistent HBV før og etter levertransplantasjon, og pasienter med lamivudinresistent HBV som samtidig var infisert med HIV) ble det utført genotypiske analyser på HBV-isolater fra 379 av totalt 629 pasienter som ble behandlet med adefovirdipivoksil i 48 uker. Ingen HBV DNA-polymerasemutasjoner assosiert med resistens mot adefovir ble identifisert da pasientene ble genotypebestemt ved baseline og ved uke 48. Etter 96, 144, 192 og 240 uker med adefovirdipivoksil-behandling ble det utført resistenskontroll på henholdsvis 293, 221, 116 og 64 pasienter. To hittil ukjente mutasjoner i en konservert region, som gav klinisk resistens mot adefovirdipivoksil, ble identifisert i HBV-polymerasegenet (rtN236T og rtA181V). De kumulative sannsynlighetene for utvikling av disse adefovir-assosierte resistens-mutasjonene hos alle pasienter

som behandles med adefovirdipivoksil var 0 % etter 48 uker, og ca. 2 %, 7 %, 14 % og 25 % etter henholdsvis 96, 144, 192 og 240 uker.

Klinisk resistens i monoterapi studier hos nukleosidnaive pasienter: Hos pasienter som fikk adefovirdipivoksil som monoterapi (studie av HBeAg-negative pasienter) var den kumulative sannsynligheten for å utvikle adefovir-assosierte resistens-mutasjoner 0 %, 3 %, 11 %, 18 % og 29 % ved hhv. 48, 96, 144, 192 og 240 uker. I tillegg var den langsiktige (4 til 5 år) utviklingen av resistens overfor adefovirdipivoksil signifikant lavere hos pasienter som hadde serum-HBV DNA under kvantifiseringsgrensen (< 1 000 kopier/ml) ved uke 48 sammenlignet med pasienter med serum-HBV DNA over 1 000 kopier/ml ved uke 48. Hos HBeAg-positive pasienter var forekomsten av adefovir-assosierte resistens-mutasjoner 3 % (2/65), 17 % (11/65) og 20 % (13/65) etter en median behandlingstid på hhv. 135, 189 og 235 uker.

Klinisk resistens i studier hvor adefovirdipivoksil ble gitt i tillegg til pågående lamivudinbehandling hos pasienter med lamivudinresistens: I en åpen studie av pasienter med kliniske tegn på lamivudinresistent HBV før og etter levertransplantasjon, ble det ikke observert adefovir-assosierte resistens-mutasjoner ved uke 48. Ved inntil 3 års eksponering utviklet ingen pasienter som fikk både adefovirdipivoksil og lamivudinresistens overfor adefovirdipivoksil. Men 4 pasienter som seponerte behandlingen med lamivudin, utviklet rtN236T-mutasjon mens de fikk adefovirdipivoksil monoterapi, og alle fikk tilbakefall mht. serum-HBV.

De aktuelle tilgjengelige data både *in vitro* og hos pasienter tyder på at HBV med adefovir-assosiert resistens-mutasjon rtN236T er følsom for lamivudin. Innledende kliniske data tyder på at den adefovir-assosierte resistens-mutasjonen rtA181V kan medføre en nedsatt følsomhet for lamivudin, og den lamivudin-assosierte mutasjonen rtA181T kan gi en redusert følsomhet for adefovirdipivoksil.

Pediatrisk populasjon:

Effektivitet og sikkerhet ved en daglig dose på 0,25 mg/kg til 10 mg adefovirdipivoksil hos barn (i alderen fra 2 til < 18 år) ble studert i en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie av 173 barn (115 på adefovirdipivoksil, 58 på placebo) som hadde HBeAg-positiv kronisk hepatitt B, serum-ALAT-nivå $\geq 1,5$ x øvre normalgrense (ULN) og kompensert leversykdom. Ved uke 48, ble det hos barn i alderen 2 til 11 år ikke funnet noen signifikant forskjell i andelen pasienter som oppnådde det primære endepunktet serum-HBV DNA < 1 000 kopier/ml og normal ALAT-nivå mellom placeboarmen og adefovirdipivoksilarmen. Hos ungdom (n=83) (i alderen fra 12 til < 18 år), oppnådde en signifikant større andel pasientene som ble behandlet med adefovirdipivoksil det primære effektive endepunktet for serum-HBV DNA (23 %) sammenlignet med placebobehandlede pasienter (0 %). Imidlertid var andelen av pasienter som oppnådde HBeAg-serokonvertering ved uke 48 sammenlignbare (11 %) mellom placeboarmen og adefovirdipivoksilarmen med 10 mg hos ungdom

Til sammen var sikkerhetsprofilen for adefovirdipivoksil hos barn sammenlignbar med den kjente sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter. Det ble imidlertid observert tegn til en høyere rate av minkende appetitt og/eller matinntak i adefovirarmen i sammenlikning med placeboarmen. Ved uke 48 og 96 hadde gjennomsnittlige endringer fra baseline i vekt- og BMI Z-verdier en tendens til å synke hos pasienter behandlet med adefovirdipivoksil. Ved uke 48 ble alle placebobehandlede pasienter som ikke viste HBeAg- eller HbsAg-serokonvertering, pluss alle pasienter som ble behandlet med adefovirdipivoksil, tilbudt en åpen behandling med adefovirdipivoksil fra studieuke 49 til 240. Forverring av sykdommen ble rapportert for et høyt antall (30 %) pasienter etter seponering av behandlingen med adefovirdipivoksil i løpet av den 3 år lange åpne fasen av studien. Videre var BMI-Z-verdiene lavere enn vanlig etter alder og kjønn for de få pasientene som fortsatt stod på legemidlet ved uke 240 (n=12). Svært få pasienter utviklet adefovir-assosierte mutasjoner opp til 5 år. Antallet pasienter som fortsatte på legemiddel etter uke 96 var imidlertid begrenset. På grunn av at de er begrensede, gir de kliniske data som er tilgjengelige ikke anledning til å trekke definitive slutninger med hensyn til nytte/risiko-forholdet ved adefovirbehandling hos barn med kronisk hepatitt B (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Adefovirdipivoksil er et dipivaloyloksymetylesterprodrug av virkestoffet adefovir, en asyklisk nukleotid analog som transporteres aktivt inn i celler der det omdannes av vertsenzymene til adefovirdifosfat.

Absorpsjon: Den orale biotilgjengeligheten til adefovir fra 10 mg adefovirdipivoksil er 59 %. Etter oral administrering av en enkeltdose 10 mg adefovirdipivoksil til pasienter med kronisk hepatitt B, ble median (range) peak-serumkonsentrasjon (C_{max}) oppnådd etter 1,75 t (0,58-4,0 t). Median C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ -verdier var henholdsvis 16,70 (9,66-30,56) ng/ml og 204,40 (109,75-356,05) ng·t/ml. Den systemiske eksponeringen for adefovir ble ikke påvirket da 10 mg adefovirdipivoksil ble tatt samtidig med et måltid med høyt fettinnhold. T_{max} ble forsinket med to timer.

Distribusjon: Prekliniske studier viser at etter oral administrering av adefovirdipivoksil distribueres adefovir til de fleste vev, med de høyeste konsentrasjonene forekommende i nyre-, lever- og tarm-vev. *In vitro*-binding av adefovir til humane plasma- eller serum-proteiner er $\leq 4\%$ over adefovirkonsentrasjonsområdet på 0,1 til 25 $\mu\text{g/ml}$. Distribusjonsvolumet ved likevekt etter intravenøs administrering av 1,0 eller 3,0 mg/kg/dag er henholdsvis 392 ± 75 og 352 ± 9 ml/kg.

Biotransformasjon: Etter oral administrering omdannes adefovirdipivoksil raskt til adefovir. Ved konsentrasjoner som var betydelig høyere ($> 4\ 000$ ganger) enn de som ble observert *in vivo*, hemmet ikke adefovir noen av følgende humane CYP450-isoformer: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Med utgangspunkt i resultatene fra disse forsøkene *in vitro* og den kjente elimineringsveien til adefovir, er potensialet lavt for CYP450-medierte interaksjoner mellom adefovir og andre legemidler.

Eliminasjon: Adefovir utskilles renalt ved en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Median (min-maks) renal clearance for adefovir hos pasienter med normal nyrefunksjon ($Cl_{cr} > 80$ ml/min) er 211 ml/min (172-316 ml/min), omtrent to ganger beregnet kreatininclearance (Cockroft-Gaults metode). Etter gjentatt administrering av 10 mg adefovirdipivoksil, gjenfinnes 45 % av dosen som adefovir i urinen i løpet av 24 timer. Adefovirkonsentrasjonene i plasma ble redusert på en biekspontiell måte, med en median endelig halveringstid på 7,22 t (4,72-10,70 t).

Linearitet/ikke-linearitet: Farmakokinetikken til adefovir er proporsjonal med dosen når det gis som adefovirdipivoksil over doseområdet 10 til 60 mg. Gjentatt dosering med adefovirdipivoksil 10 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til adefovir.

Kjønn, alder og etniske kriterier: Farmakokinetikken til adefovir var tilsvarende hos mannlige og kvinnelige pasienter. Farmakokinetikkstudier er ikke utført hos eldre. Farmakokinetikkstudier ble hovedsakelig utført på kaukasiske pasienter. De tilgjengelige dataene ser ikke ut til å antyde noen forskjell i farmakokinetikken med hensyn til rase.

Redusert nyrefunksjon: Gjennomsnittlige (\pm SD) farmakokinetiske parametere for adefovir etter administrering av en enkelt dose 10 mg adefovirdipivoksil til pasienter med varierende grad av redusert nyrefunksjon beskrives i tabellen nedenfor:

Nyrefunksjonsgruppe	Ikke svekket	Mild	Moderat	Alvorlig
Baseline kreatininclearance (ml/min)	> 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·t/ml)	201 \pm 40,8	266 \pm 55,7	455 \pm 176	1240 \pm 629
CL/F (ml/min)	469 \pm 99,0	356 \pm 85,6	237 \pm 118	91,7 \pm 51,3
CL_{renal} (ml/min)	231 \pm 48,9	148 \pm 39,3	83,9 \pm 27,5	37,0 \pm 18,4

Ved en firetimers hemodialyseperiode ble omtrent 35 % av adefovirdosen fjernet. Virkningen av peritoneal dialyse på fjerningen av adefovir er ikke vurdert.

Det anbefales at doseintervallet for 10 mg adefovirdipivoksil justeres for pasienter med kreatininclearance mellom 30 og 49 ml/min. Adefovirdipivoksil anbefales ikke hos pasienter med kreatininclearance på < 30 ml/min eller hos pasienter som får dialysebehandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Svekket leverfunksjon: Farmakokinetikkegenskapene var liknende hos pasienter med moderat og alvorlig svekket leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon: Farmakokinetikken til adefovirdipivoksil ble studert i en effektivitets- og sikkerhetsstudie der dosen var 0,25 mg/kg til 10 mg adefovirdipivoksil hos barn (i alderen fra 2 til < 18 år). Farmakokinetiske analyser avdekket at adefovireksponering var sammenlignbar mellom tre grupper, 2 til 6 åringer (0,3 mg/kg), 7 til 11 åringer (0,25 mg/kg) og 12 til 17 åringer (10 mg) og alle aldersgrupper oppnådde adefovireksponering i målområdet (for effektivitetsresultater se pkt. 5.1) som var basert på adefovirplasmakonsentrasjoner hos voksne pasienter med kronisk hepatitt B med etablerte sikkerhets- og effektivitetsprofiler.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Primær dosebegrensende toksisk effekt assosiert med administrering av adefovirdipivoksil hos dyr (mus, rotter og aper) var renal tubulær nefropati karakterisert ved histologiske endringer og/eller økninger i blodureanitrogen og serumkreatinin. Nefrotoksisitet ble observert hos dyr ved systemiske eksponeringer som var minst 3-10 ganger høyere enn det som ble oppnådd hos mennesker ved anbefalt terapeutisk dose på 10 mg/dag.

Det oppsto ingen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet eller evnen til reproduksjon hos rotter, og det var ingen embryotoksisitet eller teratogenisitet hos rotter eller kaniner når adefovirdipivoksil ble administrert oralt.

Når adefovir ble administrert intravenøst til drektige rotter i doser assosiert med merkbar toksisitet hos moren (systemisk eksponering 38 ganger det som oppnås hos mennesker ved terapeutisk dose), ble embryotoksisitet og økt forekomst av misdannelser hos fosteret (anasarka, innfallen øyehule, umbilikal hernie og knekk på halen) observert. Det ble ikke sett bivirkninger på utviklingen ved systemiske eksponeringer på omtrent 12 ganger det som oppnås hos mennesker ved terapeutisk dose.

Adefovirdipivoksil var mutagent ved lymfomcelle-forsøk *in vitro* hos mus (med eller uten metabolsk aktivering), men var ikke klastogent ved mikronukleus-forsøk *in vivo* hos mus.

Adefovir var ikke mutagent ved mikrobielle mutagenitetsvurderinger som omfattet *Salmonella typhimurium* (Ames) og *Escherichia coli* i nærvær og fravær av metabolsk aktivering. Adefovir induerte kromosomavvik ved *in vitro* humant perifer blodlymfocyt-forsøk uten metabolsk aktivering.

Ved langsiktige karsinogenitetsstudier hos rotter og mus med adefovirdipivoksil ble det ikke funnet noen behandlingsrelatert økning i forekomsten av tumorer hos mus eller rotter (systemiske eksponeringer på henholdsvis omtrent 10 og 4 ganger det som oppnås hos mennesker ved en terapeutisk dose på 10 mg/dag).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pregelatinisert stivelse
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Talkum
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hepsera leveres i flasker av HDPE (polyetylen med høy tetthet) med barnesikret lukkeanordning. Hver flaske inneholder 30 tabletter, silikageltørkemiddel og emballeringsmateriale av fiber.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 flaske med 30 tabletter og kartong som inneholder 90 (3 flasker med 30) tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06. mars 03
Dato for siste fornyelse: 18. mars 08

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å sørge for kontinuerlig vurdering av kryssresistens mellom adeforvir og etablerte og nye nukleos(t)ide analoger, og gi anmeldelser av disse vurderingene ettersom nye data blir tilgjengelig. Rollen til adeforvir og tillegg av lamivudin + adeforvir i HBV-behandlingsstrategi skal diskuteres jevnlig i lys av nye data.	Ettersom data blir tilgjengelig

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

MERKING AV ESKE OG BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hepsera 10 mg tablett
Adefovirdipivoksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg adefovirdipivoksil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat, se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tablett.
90 (3 bokser med 30) tablett.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Hepsera
[kun på ytre emballasje]

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Hepsera 10 mg tabletter Adefovirdipivoksil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Hepsera er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Hepsera
3. Hvordan du bruker Hepsera
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Hepsera
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Hepsera er og hva det brukes mot

Hva Hepsera er

Hepsera tilhører en gruppe legemidler som kalles antivirale legemidler.

Hva det brukes mot

Hepsera brukes til å behandle kronisk hepatitt B, en infeksjon med hepatitt B-virus (HBV), hos voksne.

Infeksjon med hepatitt B-virus fører til leverskade. Hepsera reduserer mengden virus i kroppen, og er påvist å redusere leverskader.

2. Hva du må vite før du bruker Hepsera

Bruk ikke Hepsera

- **Dersom du er allergisk** overfor adefovir, adefovirdipivoksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **Informér omgående legen** dersom du er allergisk overfor adefovir, adefovirdipivoksil eller noen av de andre innholdsstoffene i Hepsera.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Hepsera.

- **Informér legen din hvis du har hatt nyrelidelser**, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene dine. Hepsera kan påvirke nyrefunksjonen. Risikoen for at dette skjer, øker når Hepsera brukes over lang tid. Legen din bør ta prøver for å sjekke om nyrene og leveren fungerer som de skal før og under behandlingen. Avhengig av resultatene kan legen din be deg om å endre hvor ofte du skal ta Hepsera.
- Hvis du er over 65 år gammel, kan det hende at din lege vil overvåke din helse nøyer.

- **Ikke slutt å bruke Hepsera** uten å rådføre deg med lege.
- **Etter at du har sluttet å bruke Hepsera, må du omgående informere legen** om nye, uvanlige eller sterkere symptomer som du legger merke til etter avsluttet behandling. Noen pasienter har opplevd symptomer på eller hatt blodprøver som har vist at hepatitten har blitt verre etter avsluttet behandling med Hepsera. Legen bør overvåke helsetilstanden din etter at du har avsluttet behandling med Hepsera. Det kan være nødvendig å ta blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling.
- **Når du begynner å bruke Hepsera:**
 - **må du være oppmerksom på mulige tegn på melkesyreacidose** – se pkt. 4, Mulige bivirkninger.
 - **bør legen din be om blodprøver hver tredje måned** for å kontrollere at legemiddelet holder den kroniske hepatitt B-infeksjonen under kontroll.
- **Vær forsiktig så du ikke infiserer andre mennesker.** Hepsera reduserer ikke risikoen for å smitte andre med HBV via seksuell kontakt eller blodsmitte. Du må fortsatt ta egnede forholdsregler for å unngå dette. Det finnes en vaksine som beskytter dem som er i risikozonen for å bli smittet med HBV.
- Hvis du er HIV-positiv, kan ikke dette legemiddelet kontrollere din HIV-infeksjon.

Barn og ungdom

- **Bruk ikke Hepsera til barn** eller ungdom som er under 18 år.

Andre legemidler og Hepsera

- Bruk ikke Hepsera dersom du bruker andre legemidler som inneholder tenofovir.
- **Rådfør deg med lege eller apotek** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også naturlegemidler og reseptfrie legemidler.
- **Det er spesielt viktig å informere legen** hvis du bruker eller nettopp har brukt noen av de legemidler som er angitt nedenfor, som kan skade nyrene eller interagere med Hepsera:
 - vankomycin og aminoglykosider, som brukes mot bakterielle infeksjoner
 - amfotericin B, som brukes mot soppinfeksjoner
 - foscarnet, cidofovir eller tenofovirdisoproksilfumarat, som brukes mot virale infeksjoner
 - pentamidin, som brukes mot andre typer infeksjoner.

Inntak av Hepsera sammen med mat og drikke

Hepsera kan tas sammen med eller uten mat.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Informert omgående legen om det hvis du er gravid** eller planlegger å bli gravid. Det er ikke kjent om det er sikkert å bruke Hepsera under graviditet hos mennesker.
- **Du må bruke en effektiv prevensjonsmetode** for å unngå å bli gravid, dersom du er en kvinne i fertil alder som bruker Hepsera.

- **Du må ikke amme mens du bruker Hepsera.** Det er ikke kjent om virkestoffet i dette legemidlet utskilles i morsmelk.

Hepsera inneholder laktose

Dersom du har laktoseintoleranse, eller dersom du er blitt fortalt at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar Hepsera.

3. Hvordan du bruker Hepsera

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Dette er for å sikre full effekt av legemidlet og redusere utviklingen av resistens mot behandlingen. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- **Den anbefalte dosen** er en 10 mg tablett daglig. Denne tas sammen med eller uten mat.
- **En annen dose** kan bli gitt til pasienter med **nyreproblemer**.

Dersom du tar for mye av Hepsera

Dersom du ved et uhell tar for mange Hepsera-tabletter, må du omgående kontakte din lege eller nærmeste sykehus.

Dersom du har glemt å ta Hepsera eller kaster opp

Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser.

- **Hvis du glemmer å ta en dose** Hepsera, må du ta den glemte dosen så raskt som mulig, og deretter ta neste dose som planlagt.
- **Dersom det nesten er på tide å ta neste dose**, må du ikke ta den glemte dosen. Vent og ta neste dose til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose (to doser nær inntil hverandre i tid).
- **Dersom du blir syk (kaster opp) mindre enn 1 time etter at du har tatt Hepsera**, må du ta en ny tablett. Du behøver ikke ta en ny tablett dersom du kaster opp mer enn 1 time etter å ha tatt Hepsera.

Dersom du avbryter behandling med Hepsera

- **Du må omgående informere legen** om nye, uvanlige eller sterkere symptomer som du legger merke til etter avsluttet behandling. Du finner detaljert informasjon i pkt. 2.
- **Ikke slutt å bruke Hepsera** uten å rådføre deg med lege.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært sjeldne bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 000 personer)

- **Melkesyreacidose er en alvorlig, men svært sjelden bivirkning ved bruk av Hepsera.** Den kan forårsake for mye melkesyre i blodet og føre til forstørrelse av leveren. Melkesyreacidose

oppstår hyppigere hos kvinner, særlig dersom de er meget overvektige. Personer med leversykdommer kan også være utsatt for høyere risiko.

Noen av symptomene på melkesyreacidose er:

- Kvalme og oppkast
- Magesmerter

→**Kontakt omgående lege** dersom du får noen av disse symptomene. De er de samme som noen av de vanlige bivirkningene av Hepsera. Dersom du får noen av dem, er det lite sannsynlig at det er noe alvorlig, men du må gå til kontroll. Din lege vil kontrollere deg regelmessig så lenge du tar Hepsera.

Mindre vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- Skade på nyrenes tubulære celler

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- Hodepine
- Kvalme
- Diaré
- Fordøyelsesproblemer, herunder luft i magen eller ubehag etter et måltid
- Magesmerter
- Nyreproblemer, som fremgår av blodprøver

→ Informer lege eller apotek dersom noen av disse bekymrer deg.

Svært vanlige bivirkninger

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- Slapphet

→ Informer lege eller apotek dersom dette bekymrer deg.

Bivirkninger før eller etter en levertransplantasjon

Noen pasienter har opplevd:

- Utslett og kløe - vanlig
- Kvalme eller oppkast - vanlig
- Nyresvikt - vanlig
- Nyreproblemer - svært vanlig

→ Informer lege eller apotek dersom noen av disse bekymrer deg.

- Prøver kan også vise nedgang av fosfat (vanlig) eller økning av kreatinin (svært vanlig) i blodet.

Andre mulige bivirkninger

Hyppigheten av de følgende bivirkningene er ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- Nyresvikt
- Nyreproblemer kan føre til oppmykning av benbygning (som forårsaker bensmerter og som enkelte ganger fører til benbrudd) og muskelsmerter eller -svakhet.
- Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hepsera

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter {EXP}. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C (86 °F). Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

Lever ubrukte tabletter inn til apoteket. Du må bare ta vare på dem dersom legen sier at du skal gjøre dette. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Hepsera

- **Virkestoff** i Hepsera er adefovirdipivoksil. Hver tablett inneholder 10 mg adefovirdipivoksil.
- Andre innholdsstoffer er: pregelatinisert stivelse, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, talkum og magnesiumstearat.

Hvordan Hepsera ser ut og innholdet i pakningen

Hepsera 10 mg tabletter er runde, hvite eller off-white tabletter. Tablettene leveres med stemplet "GILEAD" og "10" på den ene siden og et stilisert omriss av en lever på den andre siden. Hepsera 10 mg tabletter leveres i bokser som inneholder 30 tabletter og silikagel som tørkemiddel. Tørkemiddelet silikagel finnes enten i egen pose eller i en liten boks og skal ikke svelges.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 tabletter og kartong som inneholder 90 (3 bokser med 30) tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker:

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) for adefovir har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på en anmodning fra PRAC har innehaver av markedsføringstillatelsen revurdert frekvenskategoriene for Fanconi-syndrom og proksimal tubulopati i preparatomtalen for Hepsera. Sikkerhetsdataene utledet fra 5 sentrale, randomiserte, kontrollerte studier, inkludert 1174 pasienter totalt, ble evaluert. Basert på algoritmen som definerer mulig proksimal tubulopati og/eller Fanconi-syndrom som bekreftede abnormiteter, ble 28 tilfeller av proksimal tubulopati (inkludert mulig Fanconi-syndrom) avdekket i det kliniske sikkerhetsdatasettet. Etter å ha evaluert beskrivelsen av tilfellene, var 5 tilfeller av mulig proksimal tubulopati og/eller Fanconi-syndrom tilstrekkelig dokumenterte uten alternativ etiologi og/eller med en temporal forbindelse med Hepsera-behandling. Basert på disse dataene er frekvensen for disse bivirkningene beregnet å være 0,4 % tilsvarende til frekvenskategorien mindre vanlige. Som et resultat av dette, er frekvenskategorien for proksimal tubulopati og Fanconi-syndrom endret fra ikke kjent til mindre vanlige i pkt. 4.8 i preparatomtalen for Hepsera og i tilsvarende avsnitt i pakningsvedlegget. For å understreke at frekvensen er mer drevet av den mer vanlige bivirkningen proksimal tubulopati, er betegnelsene i tillegg kombinert på følgende måte: "Proksimal tubulopati (inkludert Fanconi-syndrom)" i stedet for å være to separerte betegnelser.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for adefovir mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder adefovir er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)