

De patienter som slutförde de första 96 veckorna av den HBeAg-negativa studien och behandlades med adefovirdipivoxil under vecka 49 till 96 erbjöds möjligheten att få öppen behandling med adefovirdipivoxil från studievecka 97 till vecka 240. Efter behandling med adefovirdipivoxil i upp till 240 veckor var nivåerna av serum-HBV-DNA fortfarande ej detekterbara och ALAT-nivåerna normaliserade, hos ungefär två tredjedelar av patienterna. Kliniskt och statistiskt signifikanta förbättringar av fibros observerades i förändringarna av Ishak-score från behandlingsstart med adefovirdipivoxil till studiens slut (vecka 240) (medianförändring: $\Delta = -1$). Vid studiens slut hade 7 av 12 patienter (58 %) med överbryggande fibros eller cirros vid baseline en förbättrad Ishak-score för fibros på ≥ 2 poäng. Fem patienter uppnådde och bibehöll HBsAg-serokonversion (HBsAg-negativ/anti-HBs-positiv).

Erfarenhet från patienter med lamivudinresistent HBV före och efter levertransplantation

I en klinisk studie med 394 patienter med kronisk hepatit B och lamivudinresistent HBV (före levertransplantation (n=186) och efter levertransplantation (n=208)), resulterade behandling med 10 mg adefovirdipivoxil i en medianreduktion av serum-HBV-DNA med 4,1 respektive 4,2 log₁₀ kopior/ml, vid vecka 48. I kohorten med patienter före levertransplantation och i kohorten med patienter efter levertransplantation uppnådde 77 av 109 (71 %) respektive 64 av 151 (40 %) ej detekterbara HBV-DNA-nivåer vid vecka 48 (< 1 000 kopior/ml Roche Amplifor Monitor PCR-analys). Behandling med 10 mg adefovirdipivoxil uppvisade liknande effekt oavsett mönster av lamivudinresistenta HBV-DNA-polymerasmutationer vid baseline. Förbättringar eller stabilisering observerades i Child-Pugh-Turcotte-scores. Normalisering av ALAT, albumin, bilirubin och protrombintid sågs vid vecka 48 hos 51-85 % av patienterna.

I kohorten med patienter före levertransplantation uppnådde 89 av 113 (76 %) patienter ej detekterbara HBV-DNA-nivåer vid vecka 96 och hos 84 % av patienterna hade ALAT då normaliserats. I kohorten med patienter efter levertransplantation uppnådde 61 av 93 (65 %) och 35 av 45 (78 %) av patienterna ej detekterbara HBV-DNA-nivåer vid vecka 96 respektive vecka 144, och hos 70 % och 58 % av patienterna hade ALAT normaliserats vid dessa besök hos studieläkaren. Den kliniska betydelsen av dessa resultat med avseende på histologisk förbättring är inte känd.

Erfarenhet från patienter med kompenserad leversjukdom och lamivudinresistent HBV

Vid en dubbel-blind jämförande studie på patienter med kronisk hepatit B och lamivudinresistent HBV (n=58), uppvisades ingen reduktion av medianvärdet för HBV-DNA från baseline efter 48 veckors behandling med lamivudin. Behandling med enbart adefovirdipivoxil 10 mg eller i kombination med lamivudin i 48 veckor ledde till en liknande signifikant reduktion av medianvärdet för HBV-DNA-nivån i serum från baseline (4,04 log₁₀ kopior/ml respektive 3,59 log₁₀ kopior/ml). Den kliniska betydelsen av de observerade ändringarna i HBV-DNA har inte fastställts.

Erfarenhet från patienter med dekompenenserad leversjukdom och lamivudinresistent HBV

Hos 40 HBeAg-positiva eller HBeAg-negativa patienter med lamivudinresistent HBV och dekompenenserad leversjukdom behandlade med 100 mg lamivudin, ledde tillägg av behandling med 10 mg adefovirdipivoxil i 52 veckor till en medianreduktion av HBV-DNA med 4,6 log₁₀ kopior/ml. Även förbättrad leverfunktion observerades efter ett års behandling.

Erfarenhet från patienter med samtidig hiv-infektion och lamivudinresistent HBV

Vid en öppen studie med 35 patienter med kronisk hepatit B med lamivudinresistent HBV och samtidig hiv-infektion, resulterade fortsatt behandling med 10 mg adefovirdipivoxil i en fortskridande sänkning av HBV-DNA-nivån i serum samt ALAT-nivåer under hela behandlingen på upp till 144 veckor.

I en andra, öppen, enarmad studie lades 10 mg adefovirdipivoxil och pegylerat interferon-alfa-2a till pågående lamivudinbehandling hos 18 patienter med samtidig hiv-infektion och lamivudinresistent HBV. Alla patienter var HBeAg-positiva, och medianvärdet för CD4-celldatalet var 441 celler/mm³ (ingen patient hade CD4-celldatalet < 200 celler/mm³). Under behandlingen var HBV-DNA-nivån i serum signifikant lägre jämfört med baseline under upp till 48 veckors behandling, medan ALAT-nivåerna sjönk fortskridande från vecka 12. Det HBV-DNA-svar som erhöles under behandling upprätthölls

dock inte efter behandlingen; när adefovirdipivoxil och pegylerat interferon-alfa-2a sattes ut, drabbades samtliga patienter av återfall av HBV-DNA. Inga patienter blev HBsAg- eller HBeAg-negativa under studien. På grund av studiens upplägg och det lilla urvalet, i synnerhet avsaknaden av behandlingsarmar med interferon-alfa-2a respektive adefovirdipivoxil som monoterapi, är det inte möjligt att dra formella slutsatser om den bästa behandlingsstrategin för patienter med samtidig hiv-infektion och lamivudinresistent HBV.

Klinisk resistens hos patienter som får adefovirdipivoxil som monoterapi och i kombination med lamivudin

Vid flera kliniska studier (patienter som var HBeAg-positiva, HBeAg-negativa, med lamivudinresistent HBV före och efter levertransplantation samt med lamivudinresistent HBV och samtidig hiv-infektion) genomfördes genotypiska analyser på HBV-isolat från 379 av totalt 629 patienter som behandlades med adefovirdipivoxil i 48 veckor. Inga HBV-DNA-polymerasmutationer associerade med resistens mot adefovir identifierades, när patienter genotypanalyserades vid baseline och vid vecka 48. Efter 96, 144, 192 och 240 veckors behandling med adefovirdipivoxil genomfördes resistenskontroll för 293, 221, 116 respektive 64 patienter. Två nya punktmutationer i en konserverad region identifierades i HBV-polymerasgenen (rtN236T och rtA181V), som medförde klinisk resistens mot adefovirdipivoxil. Den kumulativa sannolikheten för utveckling av dessa adefovir-associerade resistensmutationer var för samtliga patienter som behandlades med adefovirdipivoxil 0 % efter 48 veckor och cirka 2 %, 7 %, 14 % och 25 % efter 96, 144, 192 respektive 240 veckor.

Klinisk resistens i monoterapistudier med nukleosidnaiva patienter

Hos patienter som fick adefovirdipivoxil som monoterapi (HBeAg-negativ studie) var den kumulativa sannolikheten för utveckling av adefovir-associerade resistensmutationer 0 %, 3 %, 11 %, 18 % och 29 % vid vecka 48, 96, 144, 192 respektive 240. Dessutom var den långsiktiga (4–5 år) utvecklingen av resistens mot adefovirdipivoxil signifikant lägre hos patienter som hade serum-HBV-DNA under analysgränsen (< 1 000 kopior/ml) vid vecka 48 jämfört med patienter med serum-HBV-DNA över 1 000 kopior/ml vid vecka 48. Hos HBeAg-positiva patienter var förekomsten av adefovir-associerade resistensmutationer 3 % (2/65), 17 % (11/65) och 20 % (13/65) efter exponering med medianduration på 135, 189 respektive 235 veckor.

Klinisk resistens i studier där adefovirdipivoxil gavs som tillägg till lamivudin hos patienter med lamivudinresistens

I en öppen studie med patienter före och efter levertransplantation med kliniskt belagd lamivudinresistent HBV, observerades inga adefovir-associerade resistensmutationer vid vecka 48. Efter upp till 3 års exponering hade ingen patient som fick både adefovirdipivoxil och lamivudin utvecklat resistens mot adefovirdipivoxil. Fyra patienter som avbröt behandlingen med lamivudin utvecklade emellertid rtN236T-mutationen under monoterapi med adefovirdipivoxil och alla drabbades av återfall av serum-HBV-nivåerna.

Tillgängliga data såväl *in vitro* som för patienter tyder på att HBV som uttrycker den adefovir-associerade resistensmutationen rtN236T är känsligt för lamivudin. Preliminära kliniska data tyder på att den adefovir-associerade resistensmutationen rtA181V kan medföra minskad känslighet för lamivudin, och att den lamivudin-associerade mutationen rtA181T kan medföra minskad känslighet för adefovirdipivoxil.

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet av en daglig dos på 0,25 mg/kg till 10 mg adefovirdipivoxil hos barn (i åldern 2 till < 18 år) undersöktes i en dubbel-blind, randomiserad, placebokontrollerad studie på 173 pediatrika patienter (115 fick adefovirdipivoxil, 58 fick placebo) som hade HBeAg-positiv kronisk hepatit B, serum ALT-nivåer $\geq 1,5$ x övre normalgräns (ULN) och kompenserad leversjukdom. Vid vecka 48 observerades hos barn i åldern 2 till 11 år ingen statistiskt signifikant skillnad mellan placeboarmen och adefovirdipivoxilarmen när det gällde andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet HBV-DNA < 1 000 kopior/ml i serum och normala ALAT-nivåer. I ungdomspopulationen (n=83) (i åldern 12 till < 18 år) uppnådde signifikant fler patienter som behandlades med adefovirdipivoxil det primära effektmåttet och fick signifikant sänkta nivåer av

HBV-DNA i serum (23 %) jämfört med placebobehandlade patienter (0 %). Andelen personer som uppnådde HBeAg-serokonversion vid vecka 48 var dock likartad (11 %) i placeboarmen och 10 mg adefovirdipivoxilarmen för ungdomar.

Totalt sett överensstämde säkerhetsprofilen för adefovirdipivoxil hos barn med den kända säkerhetsprofilen hos vuxna patienter. Hos adefovirarmen observerades dock i jämförelse med placeboarmen en tendens av högre andel med minskad aptit och/eller ett minskat intag av föda. Vid vecka 48 och 96 tenderade genomsnittliga förändringar från baseline vad gäller vikt- och BMI Z-poäng att minska hos adefovirdipivoxilbehandlade patienter. Vecka 48 erbjöds alla placebobehandlade personer som inte uppvisade HBeAg- eller HbsAg-serokonversion och alla adefovirdipivoxilbehandlade personer möjligheten att få öppen behandling med adefovirdipivoxil från studievecka 49 till vecka 240. En hög frekvens (30 %) av uppblående leversjukdom rapporterades efter avbrytande av behandling med adefovirdipivoxil under den 3 år långa öppna fasen av studien. För de få patienter som stod kvar på läkemedelsbehandling vecka 240 (n=12) var dessutom BMI Z-poängen lägre än den poäng som är typisk för deras ålder och kön. Mycket få patienter utvecklade adefovir-associerade mutationer fram till 5 år. Det antal patienter som stod kvar på läkemedel efter vecka 96 var emellertid begränsat. På grund av begränsningarna av tillgängliga kliniska data är det omöjligt att dra några definitiva slutsatser om nytta/risk-förhållandet för behandlingen med adefovir hos barn med kronisk hepatit B (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Adefovirdipivoxil är en dipivaloyloxymetylerester-prodrug av det aktiva innehållsämnet adefovir, en acyklisk nukleotidanalog som aktivt transporteras in i celler där det konverteras av värdens enzymer till adefovirdifosfat.

Absorption

Den orala biotillgängligheten hos adefovir från 10 mg adefovirdipivoxil är 59 %. Efter oral administrering av en enstaka dos på 10 mg adefovirdipivoxil till patienter med kronisk hepatit B, uppnåddes medianen (intervall) för max. serumkoncentration (C_{max}) efter 1,75 timmar (0,58-4,0 tim). Medianvärdena för C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ var 16,70 (9,66-30,56) ng/ml respektive 204,40 (109,75-356,05) ng*tim/ml. Systemisk exponering för adefovir påverkades inte när 10 mg adefovirdipivoxil intogs med en fettrik måltid, medan t_{max} fördröjdes med två timmar.

Distribution

Prekliniska studier visar att adefovir fördelas till de flesta vävnader efter oral administrering av adefovirdipivoxil. De högsta koncentrationerna uppvisas i njure, lever och tarmvävnader. Bindning av adefovir till humana plasma- eller serumproteiner *in vitro* är ≤ 4 % vid en adefovir-koncentration från 0,1 till 25 $\mu\text{g/ml}$. Distributionsvolymen vid steady-state efter intravenös administrering av 1,0 eller 3,0 mg/kg/dag är 392 ± 75 respektive 352 ± 9 ml/kg.

Metabolism

Efter oral administrering omvandlas adefovirdipivoxil snabbt till adefovir. Vid koncentrationer betydligt högre ($> 4\,000$ gånger) än de som observerats *in vivo*, hämmade inte adefovir någon av följande humana CYP450-isoformer, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Med tanke på resultaten från dessa *in vitro*-experiment och adefovirs kända eliminationsväg är risken för CYP450-relaterade interaktioner mellan adefovir och andra läkemedel låg.

Eliminering

Adefovir utsöndras via njurarna genom en kombination av glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Medianen för (min. - max.) njurclearance av adefovir hos personer med normal njurfunktion ($Cl_{cr} > 80$ ml/min) är 211 ml/min (172-316 ml/min), ungefär två gånger beräknad kreatininclearance (Cockroft-Gault-metoden). Efter upprepad administrering av 10 mg adefovirdipivoxil återfinns 45 % av dosen som adefovir i urinen under 24 timmar. Adefovirkoncentrationen i plasma minskade biexponentiellt med ett medianvärde för halveringstiden för slutlig eliminering på 7,22 timmar (4,72-10,70 tim).

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken hos adefovir är proportionell mot dosen, när ämnet ges som adefovirdipivoxil i dosområdet 10 till 60 mg. Upprepade doser av adefovirdipivoxil 10 mg dagligen påverkade inte adefovirs farmakokinetik.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Kön, ålder och etnicitet

Adefovirs farmakokinetik var densamma hos manliga och kvinnliga patienter. Farmakokinetiska studier har inte utförts på äldre. Farmakokinetiska studier har huvudsakligen utförts på kaukasiska patienter. Tillgängliga data tycks inte tyda på skillnader i farmakokinetik med avseende på ras.

Nedsatt njurfunktion

Medelvärdet (\pm SD) för adefovirs farmakokinetiska parametrar efter administrering av en enstaka dos på 10 mg adefovirdipivoxil till patienter med olika grader av njurfunktionsnedsättning anges i tabellen nedan:

Njurfunktionsgrupp	Normal	Lindrigt nedsatt	Måttligt nedsatt	Svårt nedsatt
Kreatininclearance (ml/min) vid baseline	> 80 (n=7)	50-80 (n=8)	30-49 (n=7)	10-29 (n=10)
C _{max} (ng/ml)	17,8 \pm 3,2	22,4 \pm 4,0	28,5 \pm 8,6	51,6 \pm 10,3
AUC _{0-∞} (ng*tim/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

Vid fyra timmars hemodialys eliminerades ca 35 % av adefovirdosen. Effekten av peritonealdialys på utsöndringen av adefovir har inte utvärderats.

Det rekommenderas att dosintervallet för 10 mg adefovirdipivoxil justeras för patienter med kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min. Adefovirdipivoxil rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance < 30 ml/min eller till patienter som står på dialys (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

De farmakokinetiska egenskaperna var ungefär desamma hos patienter med måttligt och svårt nedsatt leverfunktion som hos friska försökspersoner (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Farmakokinetiken hos adefovirdipivoxil studerades i en effekt- och säkerhetsstudie med en daglig dos av 0,25 mg/kg till 10 mg adefovirdipivoxil hos barn (i åldern 2 till < 18 år). Den farmakokinetiska analysen visade att adefovirkoncentrationen var likartad i 3 åldersgrupper, 2 till 6 år (0,3 mg/kg), 7 till 11 år (0,25 mg/kg) och 12 till 17 år (10 mg) och att alla åldersgrupper uppnådde målkoncentrationen av adefovir (för effektresultat se avsnitt 5.1). Målkoncentrationen baserades på plasmakoncentrationer av adefovir hos vuxna patienter med kronisk hepatit B med etablerade säkerhets- och effektprofiler.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den primära, dosbegränsande toxiska effekten som associerades med administrering av adefovirdipivoxil hos djur (mus, råttor och apa) var renal tubulär nefropati, kännetecknad av histologiska förändringar och/eller ökning av BUN [blood urea nitrogen] och serumkreatinin. Nefrotoxicitet observerades hos djur vid systemisk exponering minst 3-10 gånger högre än de som uppnås hos människa vid den rekommenderade behandlingsdosen på 10 mg/dag.

Inga effekter på fertilitet hos hon- eller handjur, eller reproduktionsförmåga, noterades hos råttor och ingen embryotoxicitet eller teratogenicitet uppvisades hos råttor eller kanin efter oral administrering av adefovirdipivoxil.

Vid intravenös administrering av adefovir till dräktig råtta i doser associerade med märkbar modertoxicitet (systemisk exponering 38 gånger den som uppnås hos människa med den terapeutiska dosen), observerades embryotoxicitet och en ökad frekvens av fostermissbildningar (anasarka, reducerad ögonkurvatur, navelbråck och skarpt böjd svans). Inga negativa effekter på utvecklingen noterades vid systemiska exponeringar ca 12 gånger den som uppnås hos människa med den terapeutiska dosen.

Adefovirdipivoxil var mutagent i ett *in vitro*-test på muslymfomceller (med eller utan metabolisk aktivering), men var inte klastogent i ett musmikrokärn-test *in vivo*.

Adefovir var inte mutagent i ett mikrobiellt mutagenicitets-testsystem med *Salmonella typhimurium* (Ames) och *Escherichia coli* med eller utan metabolisk aktivering. Adefovir gav upphov till kromosomavvikelser i ett *in vitro*-test utan metabolisk aktivering med humana perifera lymfocyter.

Ingen behandlingsrelaterad ökning av tumörfrekvensen hos vare sig mus eller råtta (systemiska exponeringar ca 10 respektive 4 gånger dem som uppnås hos människa med behandlingsdosen på 10 mg/dag) noterades i karcinogenicitets-studier med adefovirdipivoxil.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pregelatiniserad stärkelse
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Hepsera tillhandahålls i HDPE-burkar med barnskyddande förslutning. Varje burk innehåller 30 tabletter, kiselgel som torkmedel och fiberförpackningsmaterial.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 tabletter och ytterkartonger som innehåller 90 (3 burkar med 30) tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06 mars 2003
Datum för den senaste förnyelsen: 06 mars 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning åtar sig att säkerställa kontinuerlig bedömning av adefovirrelaterad korsresistens mot etablerade och nya nukleos(t)idanaloger och lämna in genomgångar av sådana bedömningar när nya data blir tillgängliga. Adefovirs roll och tillägg av lamivudin+adefovir i strategin för HBV-behandling ska regelbundet diskuteras mot bakgrund av nya data.	När data blir tillgängliga

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ KARTONG OCH BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Hepsera 10 mg tabletter
adefovirdipivoxil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 10 mg adefovirdipivoxil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat, se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter
90 (3 burkar med 30) tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Hepsera
[bara på yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Hepsera 10 mg tabletter adefovirdipivoxil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Hepsera är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Hepsera
3. Hur du tar Hepsera
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Hepsera ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Hepsera är och vad det används för

Vad Hepsera är

Hepsera innehåller den aktiva substansen adefovirdipivoxil och tillhör en grupp läkemedel som kallas antivirala läkemedel.

Vad det används för

Hepsera används för att behandla kronisk hepatit B hos vuxna, en infektion orsakad av hepatit B-virus (HBV).

Infektion med hepatit B-virus leder till att levern skadas. Hepsera minskar mängden virus i kroppen och har visats minska leverskadan.

2. Vad du behöver veta innan du tar Hepsera

Ta inte Hepsera

- **Om du är allergisk** mot adefovir, adefovirdipivoxil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- **Tala omedelbart om för din läkare** om du kan vara allergisk mot adefovir, adefovirdipivoxil eller något annat innehållsämne i Hepsera.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Hepsera.

- **Tala om för din läkare om du har haft en njursjukdom**, eller om prover har visat att du har problem med njurarna. Hepsera kan påverka njurfunktionen. Risken för att detta sker ökar vid långvarig användning av Hepsera. Din läkare bör ta prover för att kontrollera att njurarna och levern fungerar som de ska, före och under behandlingen. Beroende på resultaten kan din läkare ändra på hur ofta du ska ta Hepsera.
- Om du är över 65 år kan din läkare kontrollera ditt hälsotillstånd noggrannare.

- **Sluta inte att ta Hepsera** utan att rådgöra med din läkare.
- **När du har slutat att ta Hepsera ska du omedelbart tala om för din läkare** om du får några nya, ovanliga eller förvärrade symtom som du märker efter avslutad behandling. Vissa patienter har haft symtom eller blodprovresultat som har visat att deras hepatit har förvärrats efter avslutad behandling med Hepsera. Det är därför bäst att din läkare kontrollerar ditt hälsotillstånd även efter avslutad behandling med Hepsera. Du kan behöva lämna blodprover i flera månader efter behandling.
- **När du har börjat behandlingen med Hepsera:**
 - **ska du vara uppmärksam på eventuella tecken på mjölksyraacidosis** – se avsnitt 4. Eventuella biverkningar.
 - **ska din läkare ordna med blodprover var tredje månad** för att kontrollera att läkemedlet håller din kroniska infektion med hepatit B under kontroll.
- **Var noga med att inte smitta andra människor.** Hepsera minskar inte risken för att du ska smitta andra med HBV via sexuell kontakt eller blodsmitta. Du måste fortsätta att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika detta. Det finns ett vaccin som skyddar dem som riskerar att bli smittade med HBV.
- Om du är hiv-positiv, kommer detta läkemedel inte att hålla din hiv-infektion under kontroll.

Barn och ungdomar

- **Hepsera ska inte användas till barn** eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Hepsera

- Ta inte Hepsera om du tar något annat läkemedel som innehåller tenofovir.
- **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria läkemedel och naturläkemedel.
- **Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare** om du tar eller nyligen har tagit något av följande läkemedel som kan skada njurarna eller interagera med Hepsera:
 - vankomycin och aminoglykosider, mot bakteriella infektioner
 - amfotericin B, mot svampinfektioner
 - foskarnet, cidofovir eller tenofovirdisoproxilfumarat, mot virusinfektioner
 - pentamidin, mot andra typer av infektioner.

Hepsera med mat, dryck och alkohol

Hepsera kan tas med eller utan mat (se avsnitt 3).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- **Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid** eller planerar att bli gravid. Det är inte känt om Hepsera är säkert att använda under graviditet hos människor.
- **Använd en effektiv preventivmetod** för att undvika att bli gravid, om du är en fertil kvinna som tar Hepsera.

- **Amma inte medan du tar Hepsera.** Det är inte känt om den aktiva substansen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Hepsera bör inte påverka körförmågan eller förmågan att använda verktyg och maskiner.

Hepsera innehåller laktos

Om du är laktosintolerant, eller om du har fått veta att du inte tål vissa sockerarter, ska du berätta det för din läkare innan du tar Hepsera.

Hepsera innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Hepsera

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Detta för att vara säker på att ditt läkemedel ger full effekt och för att minska utvecklingen av resistens mot behandlingen. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Rekommenderad dos är en 10 mg tablett varje dag, som sväljs med eller utan mat.
- **Annand dos** kan ges till patienter med **njurproblem**.

Om du har tagit för stor mängd av Hepsera

Om du oavsiktligt tar för många Hepsera-tabletter, kontakta omedelbart din läkare eller närmaste sjukhus.

Om du har glömt att ta Hepsera

Det är viktigt att du inte glömmet någon dos.

- **Om du glömmet en dos** Hepsera, ta den så snart du kan och ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- **Om det snart är dags att ta nästa dos**, ska du hoppa över den glömda dosen. Vänta och ta nästa dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett (två doser nära efter varandra).
- **Om du kräks mindre än 1 timme efter det att du har tagit Hepsera**, ska du ta en ny tablett. Du behöver inte ta någon ny tablett om du kräks mer än 1 timme efter det att du har tagit Hepsera.

Om du slutar att ta Hepsera

- **Tala omedelbart om för din läkare om du får några nya**, ovanliga eller förvärrade symtom som du märker efter avslutad behandling. Se avsnitt 2 för mer information.
- **Sluta inte att ta Hepsera** utan att rådfråga din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket sällsynta biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- **Mjölksyraacidosis är en allvarlig men mycket sällsynt biverkan av att ta Hepsera.** Hepsera kan orsaka för mycket mjölksyra i blodet och förstoring av levern. Mjölksyraacidosis uppträder oftare hos kvinnor, särskilt om de är mycket överviktiga. Människor med leversjukdom kan också löpa risk.

Några av tecknen på mjölksyraacidosis är:

- Illamående och kräkningar
- Magont

→ **Kontakta omedelbart din läkare** om du får något av dessa symtom. De är desamma som några av Hepseras vanliga biverkningar. Om du får något av dem är det sannolikt inte allvarligt, men du måste kontrollera det. Din läkare kommer att kontrollera dig regelbundet medan du tar Hepsera.

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Skada i njuren (cellerna i njurtubuli).

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Huvudvärk
- Illamående
- Diarré
- Matsmältningsbesvär, inklusive gasbildning eller obehag efter måltider
- Magont
- Njurproblem, som visar sig i blodprover

→ Tala med läkare eller apotekspersonal om du oroar dig för något av dessa symtom.

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Svaghet

→ Tala med läkare eller apotekspersonal om du oroar dig för detta.

Biverkningar före eller efter levertransplantation

Vissa patienter har upplevt:

- Hudutslag och klåda – vanligt
 - Illamående eller kräkning – vanligt
 - Njursvikt – vanligt
 - Njurproblem – mycket vanligt
- Tala med läkare eller apotekspersonal om du oroar dig för något av detta.
- Blodprover kan också visa sänkta fosfatnivåer (vanligt) eller förhöjda kreatininnivåer (mycket vanligt) i blodet.

Andra eventuella biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal personer):

- Njursvikt
- Njurproblem kan leda till nedsatt benhårdhet (som orsakar skelettsmärta och ibland frakturer) och muskelsmärta eller muskelsvaghet
- Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Hepsera ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter {EXP}. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Hepsera är adefovirdipivoxil. Varje tablett innehåller 10 mg adefovirdipivoxil.
- Övriga innehållsämnen är: pregelatiniserad stärkelse, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, talk och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hepsera 10 mg tabletter är runda, vita till benvita tabletter. Tabletterna är präglade med "GILEAD" och "10" på ena sidan och en stiliserad kontur av en lever på den andra sidan. Hepsera 10 mg tabletter tillhandahålls i burkar som innehåller 30 tabletter och med kiselgel som torkmedel. Torkmedlet finns antingen i en separat påse eller en liten dosa och får ej sväljas.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 tabletter och ytterkartonger som innehåller 90 (3 burkar med 30) tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

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

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
Pub/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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.