

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hepsera 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg adefovirdipivoxil.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 107,4 mg (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte tot gebroken witte, ronde tabletten met plat oppervlak en schuine rand, met een diameter van 7 mm, met aan de ene kant "GILEAD" en "10" en aan de andere kant de gestileerde vorm van een lever ingestanst.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hepsera is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van chronische hepatitis B met:

- gecompenseerde leverziekte met tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-alanineaminotransferase (ALAT)-spiegels en histologische tekenen van actieve leverontsteking en fibrose. Het starten van een behandeling met Hepsera mag alleen worden overwogen wanneer het gebruik van een alternatief antiviraal middel, met een hogere genetische barrière voor resistentie, niet beschikbaar of niet passend is (zie rubriek 5.1).
- gedecompenseerde leverziekte in combinatie met een tweede middel zonder kruisresistentie tegen Hepsera.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts die ervaring heeft in de behandeling van chronische hepatitis B.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis Hepsera is 10 mg (één tablet) eenmaal daags oraal in te nemen met of zonder voedsel.

Hogere doses mogen niet worden toegediend.

De optimale behandelingsduur is onbekend. De relatie tussen reactie op behandeling en resultaten op de lange termijn zoals hepatocellulair carcinoom of gedecompenseerde cirrose is niet bekend.

Bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte dient adefovir altijd in combinatie met een tweede middel zonder kruisresistentie tegen adefovir te worden gebruikt, om de kans op resistentie te verkleinen en snelle virussuppressie te bereiken.

Patiënten dienen om de zes maanden gecontroleerd te worden op biochemische, virologische en serologische markers van hepatitis B.

Onderbreking van de behandeling kan eventueel overwogen worden:

- Bij HBeAg-positieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling ten minste gedurende 6-12 maanden nadat HBe-seroconversie (HBeAg-verlies en HBV DNA-verlies met detectie van anti-HBe) is bevestigd, of tot HBs-seroconversie, of tot verlies van de werkzaamheid (zie rubriek 4.4) te worden toegediend. Serum-ALAT- en serum-HBV DNA-spiegels moeten na onderbreking van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om een eventuele late virologische terugval te kunnen waarnemen.
- Bij HBeAg-negatieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling ten minste tot HBs-seroconversie of tot er tekenen zijn van verlies van de werkzaamheid te worden toegediend. Bij verlengde behandeling gedurende meer dan 2 jaar wordt regelmatige herbeoordeling aanbevolen om te bevestigen dat het voortzetten van de gekozen behandeling passend blijft voor de patiënt.

Bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte of cirrose wordt staking van de behandeling niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten

Er is geen informatie beschikbaar die een dosisaanbeveling voor patiënten boven 65 jaar ondersteunt (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Adefovir wordt via nierexcretie uitgescheiden en aanpassingen van het doseringsinterval zijn noodzakelijk bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min en bij dialysepatiënten. De aanbevolen doseringsfrequentie overeenkomstig de nierfunctie mag niet worden overschreden (zie rubrieken 4.4 en 5.2). De voorgestelde aanpassing van het doseringsinterval is gebaseerd op een extrapolatie van beperkte gegevens bij patiënten met terminale nieraandoening (*End Stage Renal Disease, ESRD*) en is mogelijk niet optimaal.

Patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min

Bij deze patiënten wordt toediening van adefovirdipivoxil (één tablet van 10 mg) om de 48 uur aanbevolen. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van deze richtlijn voor het aanpassen van het doseringsinterval. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min en dialysepatiënten

Er zijn geen gegevens over de veiligheid en werkzaamheid die het gebruik van adefovirdipivoxil bij patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min of bij dialysepatiënten ondersteunen. Daarom wordt het gebruik van adefovirdipivoxil bij deze patiënten niet aanbevolen en dient toediening alleen te worden overwogen als de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's. In dat geval duiden de beperkte gegevens die beschikbaar zijn erop dat bij patiënten met een creatinineklaring tussen 10 en 29 ml/min adefovirdipivoxil (één tablet van 10 mg) om de 72 uur kan worden toegediend; bij hemodialysepatiënten kan adefovirdipivoxil (één tablet van 10 mg) om de 7 dagen worden toegediend na 12 uur continue dialyse (of na 3 dialysesessies die elk 4 uur hebben geduurd). Deze patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op mogelijke bijwerkingen en om zeker te stellen dat de werkzaamheid wordt gehandhaafd (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Er zijn geen aanbevelingen voor het doseringsinterval beschikbaar voor andere dialysepatiënten (bv. patiënten met ambulante peritoneale dialyse) of patiënten die geen hemodialyse ondergaan en een creatinineklaring van minder dan 10 ml/min hebben.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Voor patiënten met leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Patiënten met klinische resistentie

Lamivudine-refractaire patiënten en patiënten met HBV met aangetoonde lamivudineresistentie (mutaties op rtL180M, rtA181T en/of rtM204I/V) mogen niet worden behandeld met adefovirdipivoxil als monotherapie om de kans op resistentie tegen adefovir te verkleinen. Adefovir kan in combinatie met lamivudine worden gebruikt bij lamivudine-refractaire patiënten en bij patiënten met HBV met mutaties op rtL180M en/of rtM204I/V. Voor patiënten met HBV dat de rtA181T-mutatie bevat, dienen echter alternatieve behandelingsschema's te worden overwogen, vanwege de kans op een verminderde gevoeligheid voor adefovir (zie rubriek 5.1).

Om de kans op resistentie te verkleinen bij patiënten die adefovirdipivoxil als monotherapie krijgen, moet een aanpassing van de behandeling worden overwogen als de serum-HBV DNA-spiegels na minimaal 1 jaar behandeling boven de 1.000 kopieën/ml blijven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Hepsera bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1. Hepsera wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Hepsera tabletten dienen eenmaal daags, oraal, met of zonder voedsel te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat het niet is aangetoond dat een behandeling met adefovirdipivoxil het risico van overdragen van het hepatitis-B-virus aan anderen vermindert en dat daarom toch passende voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen.

Nierfunctie

Adefovir wordt via de nieren uitgescheiden door een combinatie van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. Behandeling met adefovirdipivoxil kan resulteren in nierfunctiestoornis. Langdurige behandeling met adefovirdipivoxil kan het risico van nierfunctiestoornis verhogen. Terwijl in het algemeen het risico van nierfunctiestoornis bij patiënten met adequate nierfunctie klein is, is dit bijzonder belangrijk voor patiënten die het risico van een onderliggende renale dysfunctie lopen of deze reeds hebben, en ook voor patiënten die geneesmiddelen ontvangen die de nierfunctie kunnen aantasten.

Het wordt aanbevolen om bij alle patiënten vóór aanvang van de behandeling met adefovirdipivoxil de creatinineklaring te berekenen en om de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) te controleren, in het eerste jaar om de vier weken en daarna om de drie maanden. Bij patiënten die het risico op nierfunctiestoornis lopen, dient te worden overwogen de nierfunctie vaker te controleren.

Bij patiënten die nierinsufficiëntie ontwikkelen en een gevorderde leverziekte of cirrose hebben, moet worden overwogen het doseringsinterval van adefovir aan te passen of over te gaan op een alternatieve behandeling voor hepatitis B. Staken van de behandeling van chronische hepatitis B bij deze patiënten wordt niet aanbevolen.

Patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min

Het doseringsinterval van adefovirdipivoxil dient bij deze patiënten te worden aangepast (zie rubriek 4.2). Bovendien dient de nierfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden met een frequentie die is aangepast aan de medische conditie van de individuele patiënt.

Patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min en dialysepatiënten

Adefovirdipivoxil wordt niet aanbevolen voor patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min of dialysepatiënten. Het toedienen van adefovirdipivoxil aan deze patiënten dient alleen te worden overwogen als de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's. Als behandeling met adefovirdipivoxil essentieel wordt geacht, dient het doseringsinterval te worden aangepast (zie rubriek 4.2). Deze patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op mogelijke bijwerkingen en om zeker te stellen dat de werkzaamheid wordt gehandhaafd.

Patiënten die geneesmiddelen ontvangen die de nierfunctie kunnen aantasten

Adefovirdipivoxil dient niet gelijktijdig met tenofovirdisoproxilfumaraat (Viread) te worden toegediend.

Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten die andere geneesmiddelen krijgen die de nierfunctie kunnen aantasten of die via de nieren worden uitgescheiden (bv. cyclosporine en tacrolimus, intraveneuze aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, pentamidine, vancomycine of geneesmiddelen die door dezelfde renale transporteur, *human Organic Anion Transporter 1* (hOAT1), worden uitgescheiden, zoals cidofovir). Gelijktijdige toediening van 10 mg adefovirdipivoxil met deze geneesmiddelen aan patiënten kan leiden tot een verhoging van serumconcentraties van of adefovir of een gelijktijdig toegediend geneesmiddel. De nierfunctie van deze patiënten dient nauwlettend gecontroleerd te worden met een frequentie die is aangepast aan de medische conditie van de individuele patiënt.

Zie rubriek 4.8 wat betreft de veiligheid voor de nieren bij pre- en post-transplantatiepatiënten met lamivudineresistent HBV.

Leverfunctie

Spontane exacerbaties bij chronische hepatitis B komen relatief vaak voor en worden gekenmerkt door kortstondige verhogingen van serum-ALAT. Na het starten van een antivirale behandeling kan serum-ALAT bij sommige patiënten toenemen terwijl de serum-HBV DNA-spiegels afnemen. Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gaan deze verhogingen van serum-ALAT over het algemeen niet gepaard met een verhoging van serumbilirubineconcentraties of hepatische decompensatie (zie rubriek 4.8).

Patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose kunnen na een hepatitisexacerbatie meer kans hebben op hepatische decompensatie, die fataal kan zijn. Bij deze patiënten, inclusief patiënten met gedecompenseerde leverziekte, wordt staken van de behandeling niet aanbevolen en deze patiënten dienen tijdens de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden.

Zie in het geval dat deze patiënten nierinsufficiëntie ontwikkelen, hierboven bij *Nierfunctie*.

Wanneer het noodzakelijk is de behandeling te staken, dienen patiënten gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling nauwlettend geobserveerd te worden, daar exacerbaties van hepatitis zijn opgetreden na het stoppen met 10 mg adefovirdipivoxil. Deze exacerbaties zijn opgetreden in afwezigheid van HBeAg-seroconversie en werden weergegeven als serum-ALAT-verhogingen en stijgingen in serum-HBV DNA. Verhogingen in serum-ALAT die zijn opgetreden bij patiënten met gecompenseerde leverfunctie die werden behandeld met 10 mg adefovirdipivoxil, gingen niet gepaard met klinische en laboratoriumveranderingen in samenhang met leverdecompensatie. Patiënten dienen na het stoppen met de behandeling nauwlettend te worden geobserveerd. De meeste exacerbaties van hepatitis na de behandeling werden binnen de 12 weken na het stoppen met 10 mg adefovirdipivoxil opgemerkt.

Lactaatacidose en ernstige hepatomegalie met steatosis

Voorvallen van lactaatacidose (in afwezigheid van hypoxemie), soms fataal, gewoonlijk samengaand met ernstige hepatomegalie en hepatische steatosis, zijn gemeld bij het gebruik van nucleoside-analogen. Aangezien adefovir structureel verwant is aan nucleoside-analogen, kan dit risico niet uitgesloten worden. De behandeling met nucleoside-analogen dient gestopt te worden, wanneer snel stijgende aminotransferasespiegels, progressieve hepatomegalie of metabole acidose/lactaatacidose van onbekende etiologie optreden. Goedaardige digestieve symptomen, zoals misselijkheid, braken en abdominale pijn, kunnen een aanwijzing zijn voor de ontwikkeling van lactaatacidose. Ernstige gevallen, soms met een fatale afloop, werden geassocieerd met pancreatitis, leverfalen/hepatische steatosis, nierfalen en hogere serumlactaatspiegels. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het voorschrijven van nucleoside-analogen aan patiënten (met name aan vrouwen met obesitas) met hepatomegalie, hepatitis of andere bekende risicofactoren voor leverziekte. Deze patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden.

Om onderscheid te maken tussen verhogingen in transaminasen als gevolg van reactie op behandeling en verhogingen mogelijk gerelateerd aan lactaatacidose, dienen artsen zich ervan te overtuigen dat veranderingen in ALAT geassocieerd zijn met verbeteringen in andere laboratoriummarkers van chronische hepatitis B.

Gelijktijdige infectie met hepatitis C of D

Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van adefovirdipivoxil bij patiënten die tevens zijn geïnfecteerd met hepatitis C of hepatitis D.

Gelijktijdige infectie met HIV

Er is beperkte informatie beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van 10 mg adefovirdipivoxil bij patiënten met chronische hepatitis B, tevens geïnfecteerd met HIV. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen dat dagelijkse dosering van 10 mg adefovirdipivoxil resulteert in het optreden van adefovir-geassocieerde resistentiemutaties in de HIV reverse-transcriptase. Toch bestaat er een mogelijk risico van selectie van HIV-stammen die resistent zijn tegen adefovir met een mogelijke kruisresistentie tegen andere antivirale geneesmiddelen.

Behandeling van hepatitis B met adefovirdipivoxil bij een patiënt die tevens HIV-besmet is, moet zoveel mogelijk worden beperkt tot patiënten bij wie de HIV RNA onder controle is. Behandeling met 10 mg adefovirdipivoxil is niet effectief gebleken tegen HIV-replicatie en dient daarom niet gebruikt te worden om de HIV-infectie onder controle te brengen.

Ouderen

De klinische ervaring bij patiënten > 65 jaar oud is zeer beperkt. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van adefovirdipivoxil aan ouderen, waarbij men rekening moet houden met de hogere frequentie van verminderde nier- of hartfunctie bij deze patiënten en de toename van gelijktijdige ziektes of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen door ouderen.

Resistentie

Resistentie tegen adefovirdipivoxil (zie rubriek 5.1) kan leiden tot *rebound* van de virusbelasting, wat kan resulteren in exacerbaties van hepatitis B en, bij verminderde leverfunctie, leverdecompensatie en een mogelijke fatale afloop tot gevolg kan hebben. De virologische respons dient nauwgezet te worden bewaakt bij patiënten die worden behandeld met adefovirdipivoxil, waarbij de HBV DNA-spiegels om de drie maanden moeten worden bepaald. Bij optreden van een virale *rebound* moet worden getest op resistentie. Wanneer resistentie wordt ontwikkeld, moet de behandeling worden aangepast.

Hepsera bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel derhalve niet te gebruiken.

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De kans op CYP450-gemedieerde interacties waarbij adefovir is betrokken met andere geneesmiddelen, is laag; dit is gebaseerd op de resultaten van *in vitro* experimenten waarin adefovir geen invloed had op de gewone CYP-isoformen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij humaan geneesmiddelmetabolisme en gebaseerd op de bekende eliminatieweg van adefovir. Een klinisch onderzoek bij levertransplantatiepatiënten heeft aangetoond dat er geen farmacokinetische interactie optreedt als adefovirdipivoxil 10 mg eenmaal daags gelijktijdig met tacrolimus wordt toegediend, een immunosuppressivum dat hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd via het CYP450-systeem. Een farmacokinetische interactie tussen adefovir en het immunosuppressivum cyclosporine wordt ook onwaarschijnlijk geacht, omdat cyclosporine dezelfde metabole weg volgt als tacrolimus. Desondanks wordt, gezien het feit dat tacrolimus en cyclosporine de nierfunctie kunnen aantasten, aanbevolen de patiënt nauwlettend te controleren als een van deze middelen gelijktijdig met adefovirdipivoxil wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van 10 mg adefovirdipivoxil en 100 mg lamivudine heeft het farmacokinetische profiel van geen van beide geneesmiddelen veranderd.

Adefovir wordt via de nieren uitgescheiden, door een combinatie van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. Gelijktijdige toediening van 10 mg adefovirdipivoxil met andere geneesmiddelen die worden uitgescheiden via tubulaire secretie of de tubulaire functie veranderen, kan serumconcentraties van of adefovir of het gelijktijdig toegediende geneesmiddel verhogen (zie rubriek 4.4).

Vanwege de hoge farmacokinetische variabiliteit van gepegyleerd interferon kan geen definitieve conclusie worden getrokken met betrekking tot het effect van gelijktijdige toediening van adefovir en gepegyleerd interferon op het farmacokinetische profiel van een van de geneesmiddelen. Hoewel een farmacokinetische interactie onwaarschijnlijk is vanwege het feit dat de twee geneesmiddelen via verschillende wegen worden geëlimineerd, is voorzichtigheid toch geboden als beide geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van adefovirdipivoxil moet gepaard gaan met het gebruik van effectieve anticonceptie.

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van adefovirdipivoxil bij zwangere vrouwen.

Uit onderzoek bij dieren die adefovir intraveneus kregen toegediend bij toxische doses, is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Onderzoek bij dieren die de doses oraal kregen toegediend, wijst niet op teratogene of foetotoxische effecten.

Adefovirdipivoxil wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Adefovirdipivoxil dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Er zijn geen gegevens over het effect van adefovirdipivoxil op de overdracht van HBV van moeder naar kind. Daarom dienen de standaard aanbevolen procedures voor immunisatie van zuigelingen te worden gevolgd om te voorkomen dat pasgeborenen het HB-virus krijgen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of adefovirdipivoxil in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Het wordt aanbevolen dat moeders die met adefovirdipivoxil worden behandeld geen borstvoeding geven aan hun zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van adefovirdipivoxil op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van adefovirdipivoxil op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er wordt verwacht dat Hepsera geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte waren de meest gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met adefovirdipivoxil gedurende 48 weken asthenie (13%), hoofdpijn (9%), abdominale pijn (9%) en misselijkheid (5%).

Bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte waren de meest gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met adefovirdipivoxil gedurende maximaal 203 weken een creatinestijging (7%) en asthenie (5%).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op ervaring uit post-marketing bewaking en ervaring in drie belangrijke klinische onderzoeken bij patiënten met chronische hepatitis B:

- twee placebogecontroleerde onderzoeken waarin 522 patiënten met chronische hepatitis B en gecompenseerde leverziekte gedurende 48 weken dubbelblinde behandeling ontvingen met 10 mg adefovirdipivoxil (n=294) of placebo (n=228).
- een open-label onderzoek waarbij pre- (n=226) en post-levertransplantatiepatiënten (n=241) met lamivudineresistent HBV werden behandeld met eenmaal daags 10 mg adefovirdipivoxil gedurende maximaal 203 weken (mediaan respectievelijk 51 en 99 weken).

De bijwerkingen waarvan het ten minste mogelijk wordt geacht, dat zij betrekking hebben op de behandeling, worden hieronder vermeld, op lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie (zie tabel 1). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) of niet bekend (vastgesteld door post-marketing bewaking van de veiligheid en frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen die in verband gebracht worden met adefovirdipivoxil op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik

Frequentie	Adefovirdipivoxil
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Vaak:	Hoofdpijn
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>	
Vaak:	Diarree, braken, abdominale pijn, dyspepsie, misselijkheid, flatulentie
Niet bekend:	Pancreatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Vaak:	Uitslag, jeuk
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	
Niet bekend:	Osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) en myopathie, beide geassocieerd met proximale niertubulopathie
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	Creatinineverhogingen
Vaak:	Nierfalen, abnormale nierfunctie, hypofosfatemie
Soms:	Proximale niertubulopathie (waaronder het syndroom van Fanconi)
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	Asthenie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Exacerbatie van hepatitis

Klinische en laboratoriumaanwijzingen van exacerbaties van hepatitis hebben zich voorgedaan na het stoppen van de behandeling met 10 mg adefovirdipivoxil (zie rubriek 4.4).

Langetermijngegevens over de veiligheid bij patiënten met gecompenseerde ziekte

In een veiligheidsonderzoek op lange termijn met 125 HBeAg-negatieve patiënten met gecompenseerde leverziekte was het profiel van bijwerkingen over het algemeen onveranderd na een mediane blootstelling van 226 weken. Er werden geen klinisch significante veranderingen in nierfunctie waargenomen. Er werden echter bij de verlengde behandeling wel lichte tot matige verhogingen in serumcreatinineconcentraties, hypofosfatemie en een afname in carnitineconcentraties gemeld bij respectievelijk 3%, 4% en 6% van de patiënten.

In een veiligheidsonderzoek op lange termijn hadden van de 65 HBeAg-positieve patiënten met gecompenseerde leverziekte (na een mediane blootstelling van 234 weken) 6 patiënten (9%) een bevestigde stijging van het serumcreatinine van ten minste 0,5 mg/dl vanaf de beginperiode, waarbij 2 patiënten stopten met deelname aan het onderzoek vanwege de verhoogde serumcreatinineconcentratie. Patiënten met een bevestigde creatininstijging van $\geq 0,3$ mg/dl tot week 48 liepen een statistisch significant hoger risico om vervolgens een bevestigde creatininstijging van $\geq 0,5$ mg/dl te krijgen. Hypofosfatemie en een afname in carnitineconcentraties werden elk gemeld bij 3% van de patiënten die de verlengde behandeling kregen.

Op basis van postmarketinggegevens kan langdurige behandeling met adefovirdipivoxil leiden tot progressieve verandering van de nierfunctie, wat kan resulteren in nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Veiligheid bij patiënten met gedecompenseerde ziekte

Niertoxiciteit is een belangrijk kenmerk van het veiligheidsprofiel van adefovirdipivoxil bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte. In klinische onderzoeken onder patiënten op de wachtlijst en post-levertransplantatiepatiënten stopte vier procent (19/467) van de patiënten met de behandeling met adefovirdipivoxil vanwege nierbijwerkingen.

Pediatrische patiënten

Omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid, mag Hepsera niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 18 jaar (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Toediening van dagelijks 500 mg adefovirdipivoxil gedurende 2 weken en dagelijks 250 mg gedurende 12 weken is geassocieerd met bovenvermelde aandoeningen van het maagdarmsstelsel en met anorexia.

Bij overdosering moet de patiënt worden gecontroleerd op tekenen van toxiciteit en dient, indien nodig, standaard ondersteunende behandeling te worden gegeven.

Adefovir kan worden verwijderd door middel van hemodialyse; de mediane hemodialyseklaring van adefovir is 104 ml/min. Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de eliminatie van adefovir door middel van peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Nucleoside en nucleotide reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AF08.

Werkingsmechanisme

Adefovirdipivoxil is een orale prodrug van adefovir, een acyclische nucleotidofosfonaatanaalogue van adenosinemonofosfaat, die actief wordt getransporteerd in cellen van zoogdieren waar hij door gastheerenzymen wordt geconverteerd in adefovirdifosfaat. Adefovirdifosfaat remt virale polymerasen door te concurreren voor directe binding met het natuurlijke substraat (deoxyadenosinetrifosfaat) en veroorzaakt, na incorporatie in virale DNA, DNA-keten-terminatie.

Farmacodynamische effecten

Adefovirdifosfaat remt selectief HBV DNA-polymerasen bij concentraties van 12, 700 en 10 keer lager dan die men nodig heeft om respectievelijk menselijke DNA-polymerasen α , β , en γ te remmen. Adefovirdifosfaat heeft een intracellulaire halfwaardetijd van 12 tot 36 uur in geactiveerde en rustende lymfocyten.

Adefovir is actief tegen hepadnavirussen *in vitro*, inclusief alle gebruikelijke vormen van lamivudineresistent HBV (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), famciclovir-geassocieerde mutaties (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S of rtV207I) en hepatitis B immunoglobuline-ontsnappingsmutaties (rtT128N en rtW153Q), en bij *in vivo* diermodellen van hepadnavirusrepliatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het bewijs van het voordeel van adefovirdipivoxil is gebaseerd op histologische, virologische, biochemische en serologische reacties bij volwassenen met:

- HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve chronische hepatitis B met gecompenseerde leverziekte.
- lamivudineresistent HBV met gecompenseerde of gedecompenseerde leverziekte, waaronder pre- en post-levertransplantatiepatiënten of patiënten die tevens geïnficeerd zijn met HIV. In de meerderheid van deze onderzoeken werd adefovirdipivoxil 10 mg toegevoegd aan de lopende behandeling met lamivudine bij patiënten bij wie de behandeling met lamivudine niet aansloeg.

In deze klinische onderzoeken hadden patiënten een actieve virale replicatie (HBV DNA \geq 100.000 kopieën/ml) en verhoogde ALAT-spiegels (\geq 1,2 x de normale bovenlimiet).

Ervaring bij patiënten met gecompenseerde leverziekte

In twee placebogecontroleerde onderzoeken (totaal n=522) bij patiënten met HBeAg-positieve of HBeAg-negatieve chronische hepatitis B met gecompenseerde leverziekte hadden significant meer patiënten ($p < 0,001$) in de groepen met 10 mg adefovirdipivoxil (respectievelijk 53 en 64%) histologische verbetering vanaf de beginperiode in week 48 dan bij de met placebo behandelde groepen (25 en 33%). Verbetering werd gedefinieerd als een reductie vanaf de beginperiode van twee punten of meer in de Knodell-necro-ontstekingscore zonder gelijktijdige verslechtering in de Knodell-fibrosescore. De histologische verbetering werd opgemerkt ongeacht demografische en hepatitis-B-kenmerken in de beginperiode, inclusief eerdere interferon-alfatherapie. Hoge ALAT-spiegels (\geq 2 x de normale bovenlimiet) en hoge scores op de Knodell Histologische Activiteit Index (HAI) (\geq 10) in de beginperiode en laag HBV DNA ($< 7,6 \log_{10}$ kopieën/ml) werden in verband gebracht met grotere histologische verbetering. Geblindeerde, gerangschikte beoordelingen van zowel necro-inflammatoire activiteit als van fibrose in de beginperiode en in week 48 hebben aangetoond dat patiënten behandeld met 10 mg adefovirdipivoxil betere necro-inflammatoire en fibrosescores hadden dan de met placebo behandelde patiënten.

Beoordeling van de verandering in fibrose na een 48 weken durende behandeling met behulp van Knodell-scores bevestigt dat patiënten behandeld met adefovirdipivoxil 10 mg meer regressie en minder progressie van fibrose hadden dan patiënten behandeld met placebo.

In de twee bovengenoemde onderzoeken werd behandeling met 10 mg adefovirdipivoxil geassocieerd met significante reducties van serum-HBV DNA (respectievelijk 3,52 en 3,91 \log_{10} kopieën/ml *versus* 0,55 en 1,35 \log_{10} kopieën/ml), toegenomen aandeel van patiënten met normalisatie van ALAT (48 en 72% *versus* 16 en 29%) of toegenomen aandeel van patiënten met serum-HBV DNA onder de grenzen voor kwantificering (< 400 kopieën/ml Roche Amplicor Monitor PCR-test) (21 en 51% *versus* 0%) in vergelijking met placebo. In het onderzoek bij HBeAg-positieve patiënten, na een behandelingsduur van 48 weken, werd HBeAg-seroconversie (12%) en HBeAg-verlies (24%) significant vaker opgemerkt bij patiënten die 10 mg adefovirdipivoxil ontvingen dan bij patiënten die placebo ontvingen (respectievelijk 6% en 11%).

In het HBeAg-positieve onderzoek resulteerde behandeling langer dan 48 weken in een verdere reductie van de serum-HBV DNA-spiegels en een stijging van het aantal patiënten met ALAT-normalisatie, HBeAg-verlies en seroconversie.

In het HBeAg-negatieve onderzoek werden patiënten die adefovirdipivoxil gebruikten (0-48 weken), opnieuw blind gerandomiseerd voor voortzetting van het gebruik van adefovirdipivoxil of het ontvangen van een placebo gedurende nogmaals 48 weken. In week 96 hadden patiënten bij wie het gebruik van adefovirdipivoxil 10 mg was voortgezet een aanhoudende suppressie van serum-HBV, met behoud van de reductie die werd gezien in week 48. Bij meer dan tweederde van de patiënten ging suppressie van serum-HBV DNA samen met normalisatie van de ALAT-spiegels. Bij de meeste patiënten die met de behandeling met adefovirdipivoxil waren gestopt, keerden serum-HBV DNA- en ALAT-spiegels weer terug naar de waarden van de beginperiode.

Indien geanalyseerd met behulp van de Ishak-score resulteerde de behandeling met adefovirdipivoxil in verbetering van de leverfibrose vanaf de beginperiode tot aan 96 weken therapie (mediane wijziging: $\Delta = -1$). Met behulp van de Knodell-fibrosescore werden er tussen de groepen geen verschillen waargenomen in de mediane fibrosescore.

Patiënten die de eerste 96 weken van het HBeAg-negatieve onderzoek voltooiden en in week 49 tot 96 adefovirdipivoxil kregen, werd de mogelijkheid geboden om een open-label behandeling met adefovirdipivoxil te krijgen in week 97 tot week 240. Serum-HBV DNA-spiegels bleven niet detecteerbaar en ALAT-spiegels normaliseerden bij ongeveer tweederde van de patiënten die tot maximaal 240 weken met adefovirdipivoxil werden behandeld. Klinisch en statistisch significante

verbetering van fibrose werd gezien in de veranderingen in de Ishak-scores vanaf de start van de adefovirdipivoxilbehandeling tot het einde van het onderzoek (week 240) (mediane wijziging: $\Delta = -1$). Aan het einde van het onderzoek hadden 7 van de 12 patiënten (58%) met *bridging* fibrose of cirrose in de beginperiode een verbeterde Ishak-fibrosescore van ≥ 2 punten. Vijf patiënten bereikten en behielden HBsAg-seroconversie (HBsAg-negatief/HBsAb-positief).

Ervaring bij pre- en post-levertransplantatiepatiënten met lamivudineresistent HBV

In een klinisch onderzoek bij 394 patiënten met chronische hepatitis B met lamivudineresistent HBV (pre-levertransplantatie (n=186) en post-levertransplantatie (n=208)) resulteerde de behandeling met 10 mg adefovirdipivoxil, in week 48, in een mediane verlaging in serum-HBV DNA van respectievelijk 4,1 en 4,2 \log_{10} kopieën/ml. In de pre-levertransplantatie- en post-levertransplantatiecohorten bereikten respectievelijk 77 van de 109 patiënten (71%) en 64 van de 159 patiënten (40%) niet-detecteerbare HBV DNA-spiegels in week 48 (< 1.000 kopieën/ml in de Roche Amplicor Monitor PCR-test). Behandeling met 10 mg adefovirdipivoxil toonde een soortgelijke werkzaamheid ongeacht de patronen van lamivudineresistente HBV DNA-polymerasemutaties in de beginperiode. Verbeteringen of stabilisatie werden gezien in Child-Pugh-Turcotte-score. Normalisatie van ALAT, albumine, bilirubine en protrombinetijd werd bij 51-85% van de patiënten gezien in week 48.

In het pre-levertransplantatiecohort bereikten 25 van de 33 patiënten (76%) niet-detecteerbare HBV DNA-spiegels in week 96 en 84% van de patiënten had een genormaliseerde ALAT. In het post-levertransplantatiecohort bereikten in week 96 en week 144 respectievelijk 61 van de 94 patiënten (65%) en 35 van de 45 patiënten (78%) niet-detecteerbare HBV DNA-spiegels en 70% en 58% van de patiënten had bij deze onderzoeksafspraken een genormaliseerde ALAT. De klinische significantie van deze bevindingen waar zij betrekking hebben op histologische verbetering is niet bekend.

Ervaring bij patiënten met gecompenseerde leverziekte en lamivudineresistent HBV

In een dubbelblind vergelijkend onderzoek met lamivudine bij patiënten met chronische hepatitis B met lamivudineresistent HBV (n=58) was er na 48 weken behandeling met lamivudine geen mediane reductie in HBV DNA vanaf de beginperiode. Een behandeling van achtenveertig weken met adefovirdipivoxil 10 mg alleen of in combinatie met lamivudine resulteerde in een soortgelijke significante verlaging van mediane serum-HBV DNA-spiegels vanaf de beginperiode (respectievelijk 4,04 \log_{10} kopieën/ml en 3,59 \log_{10} kopieën/ml). De klinische significantie van deze opgemerkte veranderingen in HBV DNA is niet vastgesteld.

Ervaring bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte en lamivudineresistent HBV

Bij 40 HBeAg-positieve of HBeAg-negatieve patiënten met lamivudineresistent HBV en gedecompenseerde leverziekte die werden behandeld met 100 mg lamivudine, resulteerde de toevoeging van 10 mg adefovirdipivoxil gedurende 52 weken in een mediane verlaging in HBV DNA van 4,6 \log_{10} kopieën/ml. Verbetering van leverfunctie werd ook na een behandeling van één jaar opgemerkt.

Ervaring bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met HIV en lamivudineresistent HBV

Tijdens een open-label onderzoek, uitgevoerd door onafhankelijke onderzoekers, bij 35 patiënten met chronische hepatitis B met lamivudineresistent HBV en gelijktijdig geïnfecteerd met HIV resulteerde een voortgezette, maximaal 144 weken durende behandeling met 10 mg adefovirdipivoxil in verlagingen van serum-HBV DNA-spiegels en ALAT-spiegels.

Tijdens een tweede open-label onderzoek met één groep werden 10 mg adefovirdipivoxil en gepegyleerd interferon alfa-2a toegevoegd aan de lopende behandeling met lamivudine bij 18 patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd waren met HIV en HBV en lamivudineresistent HBV hadden. Alle patiënten waren HBeAg-positief en hadden een mediane CD4-cel-telling van 441 cellen/mm³ (geen van de patiënten had een CD4-telling < 200 cellen/mm³). Tijdens de behandeling waren de serum-HBV DNA-spiegels significant verlaagd ten opzichte van de beginperiode gedurende maximaal 48 weken behandeling, terwijl de ALAT-spiegels vanaf week 12 progressief daalden. De HBV DNA-respons bij behandeling werd echter niet gehandhaafd zonder therapie, daar alle patiënten een *rebound* van HBV DNA hadden na het stoppen met adefovirdipivoxil

en gepegyleerd interferon alfa-2a. Geen van de patiënten werd tijdens het onderzoek HBsAg- of HBeAg-negatief. Vanwege het kleine aantal patiënten en de onderzoeksopzet, met name het gebrek aan behandelgroepen met gepegyleerd interferon alfa-2a monotherapie en met adefovir monotherapie is het niet mogelijk formele conclusies te trekken met betrekking tot de beste therapeutische behandeling van patiënten met lamivudineresistent HBV die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met HIV.

Klinische resistentie bij patiënten die adefovirdipivoxil als monotherapie ontvangen en in combinatie met lamivudine

In verschillende klinische onderzoeken (HBeAg-positieve patiënten, HBeAg-negatieve patiënten, pre- en post-levertransplantatiepatiënten met lamivudineresistent HBV en patiënten met lamivudineresistent HBV die tevens met HIV zijn geïnfecteerd) werden genotypische analyses uitgevoerd op HBV-isolaten van 379 van in totaal 629 patiënten, die gedurende 48 weken werden behandeld met adefovirdipivoxil. Bij genotypische bepalingen in de beginperiode en in week 48 werden geen HBV DNA-polymerasemutaties, in samenhang met resistentie tegen adefovir, vastgesteld. Na 96, 144, 192 en 240 weken behandeling met adefovirdipivoxil werd resistentie-onderzoek uitgevoerd bij respectievelijk 293, 221, 116 en 64 patiënten. In het HBV polymerasegen werden twee nieuwe puntmutaties (rtN236T en rtA181V) in een geconserveerd gebied gevonden die klinische resistentie veroorzaakten tegen adefovirdipivoxil. De cumulatieve kansen op het ontwikkelen van deze adefovir-geassocieerde resistentiemutaties bij alle patiënten die met adefovirdipivoxil werden behandeld, waren 0% na 48 weken en ongeveer 2%, 7%, 14% en 25% na respectievelijk 96, 144, 192 en 240 weken.

Klinische resistentie in monotherapie-onderzoeken bij nog niet eerder met nucleosiden behandelde patiënten

Bij patiënten die adefovirdipivoxil als monotherapie ontvingen (HBeAg-negatief onderzoek), was de cumulatieve kans op het ontwikkelen van adefovir-geassocieerde resistentiemutaties 0%, 3%, 11%, 18% en 29% na respectievelijk 48, 96, 144, 192 en 240 weken. Verder was de ontwikkeling van resistentie tegen adefovirdipivoxil op lange termijn (4 tot 5 jaar) significant lager bij patiënten met serum-HBV DNA onder de grenzen voor kwantificering (< 1.000 kopieën/ml) in week 48, vergeleken met patiënten met serum-HBV DNA boven 1.000 kopieën/ml in week 48. Bij HBeAg-positieve patiënten was de incidentie van adefovir-geassocieerde resistentiemutaties 3% (2/65), 17% (11/65) en 20% (13/65) na een mediane blootstellingsduur van respectievelijk 135, 189 en 235 weken.

Klinische resistentie in onderzoeken waarin adefovirdipivoxil werd toegevoegd aan de lopende lamivudinebehandeling bij patiënten met lamivudineresistentie

In een open-label onderzoek van pre- en post-levertransplantatiepatiënten met klinisch aangetoond lamivudineresistent HBV werden geen adefovir-geassocieerde resistentiemutaties gevonden in week 48. Met een blootstellingsduur tot 3 jaar ontwikkelde geen van de patiënten die zowel adefovirdipivoxil als lamivudine kregen resistentie tegen adefovirdipivoxil. Bij vier patiënten die met de lamivudinebehandeling stopten, ontwikkelde zich echter de rtN236T-mutatie terwijl ze adefovirdipivoxil als monotherapie kregen en bij allen trad terugkeer van serum-HBV op.

De gegevens die zowel uit *in vitro* onderzoek als over patiënten momenteel beschikbaar zijn, duiden erop dat HBV dat de adefovir-geassocieerde resistentiemutatie rtN236T tot expressie brengt, gevoelig is voor lamivudine. Voorlopige klinische gegevens duiden erop dat de adefovir-geassocieerde resistentiemutatie rtA181V kan leiden tot een verminderde gevoeligheid voor lamivudine en dat de lamivudine-geassocieerde rtA181T-mutatie kan leiden tot een verminderde gevoeligheid voor adefovirdipivoxil.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van een dagelijkse dosis van 0,25 mg/kg tot 10 mg adefovirdipivoxil bij kinderen (in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar) werden bestudeerd tijdens een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek onder 173 pediatrische patiënten (115 kregen adefovirdipivoxil, 58 placebo) met HBeAg-positieve chronische hepatitis B, serum-ALAT-spiegels $\geq 1,5$ x de normale bovenlimiet en een gecompenseerde leverziekte. In week 48 werd bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 11 jaar geen statistisch significant verschil waargenomen tussen de placebogroep en de groep die adefovirdipivoxil kreeg wat betreft de percentages patiënten die het primaire eindpunt

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Geslacht, leeftijd en etniciteit

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

Nierfunctiestoornis

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

Nierfunctiegroep	Geen nierfunctiestoornis	Licht	Matig	Ernstig
Creatinineklaring (ml/min) in beginperiode	> 80 (n=7)	50-80 (n=8)	30-49 (n=7)	10-29 (n=10)
C_{max} (ng/ml)	17,8 \pm 3,2	22,4 \pm 4,0	28,5 \pm 8,6	51,6 \pm 10,3
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	201 \pm 40,8	266 \pm 55,7	455 \pm 176	1240 \pm 629
CL/F (ml/min)	469 \pm 99,0	356 \pm 85,6	237 \pm 118	91,7 \pm 51,3
CL _{renaal} (ml/min)	231 \pm 48,9	148 \pm 39,3	83,9 \pm 27,5	37,0 \pm 18,4

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

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

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Pregelatiniseerd zetmeel
Croscarmellose natrium
Lactosemonohydraat
Talk
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

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

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

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

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

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

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

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

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

ETIKETTERING VAN DOOS EN FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hepsera 10 mg tabletten
adefovirdipivoxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg adefovirdipivoxil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten
90 (3 flessen à 30) tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Hepsera
[alleen op de buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Hepsera 10 mg tabletten adefovirdipivoxil

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Wat is Hepsera

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

Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

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

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

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

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

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

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Hepsera bevat lactose

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

Hepsera bevat natrium

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

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

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

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

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis overslaat.

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

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

Als u stopt met het innemen van dit middel

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

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

Enkele tekenen van melkzuuracidose zijn:

- Misselijkheid en braken
- Buikpijn

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

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

- Beschadiging van de tubulussellen van de nieren

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

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

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

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

- Zwakte

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

Bijwerkingen vóór of na het ondergaan van een levertransplantatie

Sommige patiënten ondervonden:

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

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

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

Andere mogelijke bijwerkingen

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

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

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

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

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

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Andere informatiebronnen

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

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd