

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hepsera 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Adefovirdipivoxil.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 113 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis grauweiße, runde, flache Tabletten mit abgeschrägtem Rand und einem Durchmesser von 7 mm. Auf einer Seite der Tabletten ist „GILEAD“ sowie „10“ und auf der anderen Seite der Umriss einer Leber aufgeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hepsera wird für die Behandlung der chronischen Hepatitis B angewendet bei Erwachsenen mit:

- kompensierter Lebererkrankung mit nachgewiesener aktiver Virusreplikation, kontinuierlich erhöhten Serum-Alanin-Aminotransferase-(ALT)-Werten sowie histologischem Nachweis einer aktiven Leberentzündung und Fibrose. Die Einleitung einer Therapie mit Hepsera sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein alternativer antiviraler Wirkstoff mit einer höheren genetischen Resistenz-Barriere nicht verfügbar oder nicht geeignet ist. (siehe Abschnitt 5.1).
- dekomensierter Lebererkrankung in Kombination mit einem zweiten Wirkstoff ohne Kreuzresistenz gegenüber Hepsera.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der chronischen Hepatitis B erfahren ist.

Dosierung

Erwachsene: Die empfohlene Dosis von Hepsera beträgt 10 mg (eine Tablette) einmal täglich zum Einnehmen. Das Arzneimittel kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Es dürfen keine höheren Dosen eingenommen werden.

Es liegen keine Erkenntnisse zur optimalen Therapiedauer vor. Der Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Therapie und Spätfolgen wie etwa hepatozellulärem Karzinom oder dekomensierter Leberzirrhose ist nicht bekannt.

Bei Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung sollte Adefovir immer in Kombination mit einem zweiten Wirkstoff ohne Kreuzresistenz gegenüber Adefovir angewendet werden, um das Risiko einer Resistenz zu reduzieren und eine schnelle virale Suppression zu erreichen.

Die Patienten sollten alle sechs Monate auf biochemische, virologische und serologische Hepatitis-B-Marker untersucht werden.

Ein Absetzen der Behandlung kann in den folgenden Fällen erwogen werden:

- Bei HBeAg-positiven Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung für mindestens 6-12 Monate nach einer bestätigten HBe-Serokonversion (HBeAg-Verlust und HBV-DNA-Verlust mit Nachweis von anti-HBe-Ak) oder bis zu einer HBs-Serokonversion oder bis zu einem Verlust der Wirksamkeit (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt werden. Die ALT- und HBV-DNA-Werte im Serum sollten nach Beendigung der Behandlung regelmäßig bestimmt werden, um einen späten virologischen Rückfall erkennen zu können.
- Bei HBeAg-negativen Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens bis zu einer HBs-Serokonversion oder bis zu einem nachgewiesenen Verlust der Wirksamkeit durchgeführt werden. Bei einer längerfristigen Behandlungsdauer von mehr als 2 Jahren wird eine regelmäßige Überprüfung des Behandlungsschemas empfohlen, um sicher zu stellen, dass die gewählte Behandlung für den Patienten weiterhin angemessen ist.

Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung oder Zirrhose wird ein Absetzen der Behandlung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisempfehlung für Patienten über 65 Jahre erlauben (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung: Da Adefovir renal ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min oder unter Dialyse die Anpassung des Dosierungsintervalls erforderlich. Dabei darf die empfohlene Dosierung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die vorgeschlagene Anpassung des Dosierungsintervalls beruht auf einer Extrapolation begrenzter Daten von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und ist möglicherweise nicht optimal.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min:

Es wird empfohlen, diesen Patienten alle 48 Stunden Adefovirdipivoxil (eine 10 mg Tablette) zu verabreichen. Zu dieser Dosierungsintervallempfehlung stehen nur begrenzt Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit zur Verfügung. Deshalb sollte das klinische Therapieansprechen sowie die Nierenfunktion bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und Dialyse-Patienten:

Es stehen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit zu Verfügung, die eine Anwendung von Adefovirdipivoxil bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min oder bei dialysepflichtigen Patienten unterstützen. Die Anwendung von Adefovirdipivoxil wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen und sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. In solchen Fällen legen die begrenzten Daten nahe, dass bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 29 ml/min Adefovirdipivoxil (eine 10 mg Tablette) alle 72 Stunden verabreicht werden kann; bei Hämodialyse-Patienten kann Adefovirdipivoxil (eine 10 mg Tablette) alle 7 Tage nach 12 Stunden kontinuierlicher Dialyse (oder 3 Dialysesitzungen von jeweils 4 Stunden Dauer) verabreicht werden. Diese Patienten müssen sorgfältig überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen zu erkennen und um ein Aufrechterhalten der Wirksamkeit sicherzustellen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Für andere Dialysepatienten (z.B. ambulante Peritonealdialyse) oder für nicht-hämodialysierte Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min liegen keine Dosierungsempfehlungen vor.

Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Klinische Resistenz: Lamivudin-refraktäre Patienten und HBV-Patienten mit nachgewiesener Lamivudin-Resistenz (Mutationen rtL180M, rtA181T und/oder rtM204I/V) sollten nicht mit einer Adefovirdipivoxil Monotherapie behandelt werden, um das Risiko einer Resistenz gegenüber Adefovir zu reduzieren. Adefovir kann in Kombination mit Lamivudin bei Lamivudin-refraktären Patienten und bei HBV-Patienten mit rtL180M- und/oder rtM204I/V-Mutationen angewendet werden. Jedoch sollte bei HBV-Patienten mit einer rtA181T-Mutation wegen des Risikos einer reduzierten Empfindlichkeit auf Adefovir eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Um das Risiko von Resistenzen bei Patienten, die eine Adefovirdipivoxil Monotherapie erhalten, zu verringern, sollte eine Modifikation der Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn die HBV-DNA im Serum nach einem Jahr oder darüber hinaus über 1.000 Kopien/ml bleibt.

Kinder und Jugendliche: Die Anwendung von Hepsera bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren wird aufgrund der begrenzten Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Hepsera Tabletten müssen einmal täglich eingenommen werden. Das Arzneimittel kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein: Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass nicht nachgewiesen ist, dass Adefovirdipivoxil das Risiko einer Hepatitis-B-Übertragung auf andere reduziert. Deshalb müssen die Patienten weiterhin geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen.

Nierenfunktion: Adefovir wird über die Nieren durch eine Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden. Die Behandlung mit Adefovirdipivoxil kann zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. Eine Langzeitbehandlung mit Adefovirdipivoxil kann das Risiko einer Nierenfunktionsstörung erhöhen. Generell ist das Risiko einer Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit ausreichender Nierenfunktion gering. Bei Patienten mit gefährdeter Nierenfunktion oder bestehender Nierenfunktionsstörung sowie bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die gegebenenfalls die Nierenfunktion beeinträchtigen, muss dieses Risiko jedoch besonders berücksichtigt werden.

Es wird empfohlen, bei allen Patienten die Kreatinin-Clearance vor Beginn der Therapie mit Adefovirdipivoxil zu bestimmen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) im ersten Jahr alle vier Wochen und dann alle drei Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung sollte eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erwogen werden.

Bei Patienten, die eine Niereninsuffizienz entwickeln und eine fortgeschrittene Lebererkrankung oder Zirrhose haben, sollte eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Adefovir oder ein Wechsel zu einer anderen Hepatitis-B-Therapie überlegt werden. Von einem Abbruch der Behandlung der chronischen Hepatitis B wird bei diesen Patienten abgeraten.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min:

Das Dosierungsintervall von Adefovirdipivoxil sollte bei diesen Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Zudem muss die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden, und zwar so oft, wie es der Gesundheitszustand des jeweiligen Patienten erfordert.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und Dialyse-Patienten:

Adefovirdipivoxil wird nicht für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30ml/min oder bei dialysepflichtigen Patienten empfohlen. Die Verabreichung von Adefovirdipivoxil darf bei diesen Patienten nur in Betracht gezogen werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Wenn die Behandlung mit Adefovirdipivoxil als notwendig erachtet wird, muss das Dosierungsintervall angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Diese Patienten müssen sorgfältig überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen zu erkennen und ein Aufrechterhalten der Wirksamkeit sicherzustellen.

Patienten, die Arzneimittel mit möglicher negativer Auswirkung auf die Nierenfunktion erhalten:
Adefovirdipivoxil darf nicht gleichzeitig mit Tenofoviridisoproxilfumarat (Viread) angewendet werden.

Vorsicht ist angeraten bei Patienten, die andere Arzneimittel erhalten, die eine mögliche negative Auswirkung auf die Nierenfunktion haben oder die renal ausgeschieden werden (z. B. Ciclosporin und Tacrolimus, intravenös verabreichte Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, Pentamidin, Vancomycin oder Arzneimittel, die über denselben renalen Transporter, *human Organic Anion Transporter 1* [hOAT1], ausgeschieden werden, wie z. B. Cidofovir). Die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Adefovirdipivoxil mit den genannten Arzneimitteln kann bei diesen Patienten zur Erhöhung der Serumkonzentration von Adefovir oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Die Nierenfunktion muss bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden, und zwar so oft, wie es der Gesundheitszustand des jeweiligen Patienten erfordert.

Zur Sicherheit bzgl. der Nierenfunktion bei Patienten mit Lamivudin-resistentem HBV vor und nach der Transplantation, siehe Abschnitt 4.8.

Leberfunktion: Eine spontane Exazerbation ist bei chronischer Hepatitis B relativ häufig und äußert sich durch einen vorübergehenden Anstieg der Serum-ALT-Konzentration. Nach Einleiten der antiviralen Therapie kann der Serum-ALT-Wert bei einigen Patienten ansteigen, während die HBV-DNA-Konzentration im Serum sinkt. Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung geht dieser Anstieg der Serum-ALT-Werte normalerweise nicht mit einer Erhöhung der Serum-Bilirubin-Konzentration oder einer Leberdekompensation einher (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose neigen nach einer Hepatitis-Exazerbation möglicherweise stärker zur Leberdekompensation, die tödlich ausgehen kann. Bei diesen Patienten, einschließlich Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung, wird ein Behandlungsabbruch nicht empfohlen, und diese Patienten müssen während der Behandlung engmaschig überwacht werden.

Siehe oben unter „*Nierenfunktion*“, für den Fall, dass diese Patienten eine Niereninsuffizienz entwickeln.

Wenn ein Therapieabbruch nötig ist, müssen Patienten nach Beendigung der Therapie mehrere Monate sorgfältig überwacht werden, da es nach Absetzen von 10 mg Adefovirdipivoxil zu Exazerbationen der Hepatitis kam. Diese traten ohne HBeAg-Serokonversion auf und äußerten sich durch erhöhte Serum-ALT-Werte und einen Anstieg der HBV-DNA im Serum. Der Anstieg der Serum-ALT-Werte bei mit 10 mg Adefovirdipivoxil behandelten Patienten mit kompensierter Leberfunktion ging nicht mit den typischen Änderungen der klinischen Parameter und der Laborwerte, die sich im Zusammenhang mit einer Leberdekompensation zeigen, einher. Die Patienten müssen nach dem Absetzen der Therapie sorgfältig überwacht werden. Die meisten Fälle von Hepatitis-Exazerbationen traten innerhalb von 12 Wochen nach Absetzen von 10 mg Adefovirdipivoxil auf.

Laktatazidose und schwere Hepatomegalie mit Steatosis: Bei Anwendung von Nukleosidanaloga wurden Fälle von manchmal tödlicher Laktatazidose (ohne Vorliegen einer Hypoxämie) berichtet, die normalerweise mit schwerer Hepatomegalie und Hepatosteatose einhergingen. Da Adefovir strukturell mit Nukleosidanaloga verwandt ist, kann dieses Risiko nicht ausgeschlossen werden. Die Behandlung mit Nukleosidanaloga sollte unterbrochen werden, falls es zu einem raschen Anstieg der

Aminotransferase-Werte, einer progressiven Hepatomegalie oder einer metabolischen Azidose/Laktatazidose unbekannter Ätiologie kommt. Harmlose gastrointestinale Symptome wie etwa Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen können auf eine entstehende Laktatazidose hinweisen. Schwerwiegende Fälle, die teilweise tödlich verliefen, waren begleitet von Symptomen wie Pankreatitis, Leberversagen/Hepatossteatose, Nierenversagen und erhöhten Serumlaktat-Werten. Besondere Vorsicht ist angezeigt beim Verordnen von Nukleosidanaloga für Patienten (vor allem Adipositas-Patientinnen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen. Die betreffenden Patienten müssen sorgfältig beobachtet werden.

Um zu unterscheiden, ob die Transaminasen-Erhöhung auf einem Therapieansprechen beruht oder möglicherweise auf eine Laktatazidose zurückzuführen ist, sollte der behandelnde Arzt sicherstellen, dass die Veränderung der ALT mit Verbesserungen anderer Labormarker für chronische Hepatitis B einhergeht.

Koinfektion mit Hepatitis C oder D: Über die Wirksamkeit von Adefovirdipivoxil bei Patienten mit Hepatitis-C- oder Hepatitis-D-Koinfektion liegen keine Daten vor.

Koinfektion mit HIV: Zur Sicherheit und Wirksamkeit von 10 mg Adefovirdipivoxil bei Patienten mit chronischer Hepatitis B und HIV-Koinfektion ist die Datenlage begrenzt. Derzeit deutet nichts darauf hin, dass eine Tagesdosis von 10 mg Adefovirdipivoxil zur Entstehung von Adefovir-assoziierten Resistenzmutationen der reversen Transkriptase von HIV führt. Dennoch besteht das potentielle Risiko einer Selektion von Adefovir-resistenten HIV-Stämmen mit einer möglichen Kreuzresistenz gegen andere antivirale Arzneimittel.

Mit Adefovirdipivoxil sollten möglichst nur solche HIV-koinfizierten Hepatitis-B-Patienten behandelt werden, deren HIV-RNA unter Kontrolle ist. Da bei der Therapie mit 10 mg Adefovirdipivoxil keine Wirksamkeit gegen eine HIV-Replikation nachgewiesen werden konnte, sollte das Arzneimittel nicht zur Behandlung einer HIV-Infektion eingesetzt werden.

Ältere Patienten: Zu Patienten > 65 Jahre liegen nur unzureichende klinische Erfahrungswerte vor. Bei Verordnung von Adefovirdipivoxil an ältere Patienten ist Vorsicht geboten, weil diese häufiger eine eingeschränkte Nieren- oder Herzfunktion aufweisen und öfter an Begleiterkrankungen leiden oder eine Begleitmedikation erhalten.

Resistenz: Resistenzen gegen Adefovirdipivoxil (siehe Abschnitt 5.1) können zu einem Wiederanstieg der Viruslast führen. Dieser kann zu einer Verschlimmerung der Hepatitis B und bei bereits verminderter Leberfunktion zu einer Leberdekomensation mit möglichem tödlichen Ausgang führen. Das virologische Therapieansprechen sollte bei Patienten, die mit Adefovirdipivoxil behandelt werden, sorgfältig überwacht werden, indem man alle 3 Monate die HBV-DNA bestimmt. Sobald ein Wiederanstieg der Viruslast auftritt, sollte ein Resistenztest durchgeführt werden. Im Fall einer aufkommenden Resistenz muss die Behandlung modifiziert werden.

Hepsera enthält Lactose-Monohydrat. Deshalb sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die Ergebnisse von *In-vitro*-Tests, bei denen Adefovir keine der üblichen CYP-Isoformen beeinflusste, die am humanen Arzneimittel-Metabolismus beteiligt sind, und der bekannte Eliminationsweg von Adefovir lassen auf ein geringes Potential von CYP450-vermittelten Wechselwirkungen zwischen Adefovir und anderen Arzneimitteln schließen. Eine klinische Studie mit lebertransplantierten Patienten hat gezeigt, dass keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten, wenn Adefovirdipivoxil 10 mg einmal täglich zusammen mit Tacrolimus gegeben wird. Tacrolimus ist ein Immunsuppressivum, das hauptsächlich über das CYP450-System metabolisiert

wird. Da das Immunsuppressivum Ciclosporin über den gleichen Weg metabolisiert wird wie Tacrolimus, wird auch eine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Adefovir und Ciclosporin als unwahrscheinlich angesehen. Trotzdem wird, wenn eines dieser Arzneimittel zusammen mit Adefovirdipivoxil angewendet wird, eine engmaschige Überwachung empfohlen, da Tacrolimus und Ciclosporin die Nierenfunktion beeinträchtigen können (siehe Abschnitt 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von 10 mg Adefovirdipivoxil und 100 mg Lamivudin änderte bei keinem der beiden Arzneimittel das pharmakokinetische Profil.

Adefovir wird renal ausgeschieden, durch eine Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion. Bei gleichzeitiger Gabe von 10 mg Adefovirdipivoxil mit Arzneimitteln, welche durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden oder die tubuläre Funktion verändern, kann sich die Serumkonzentration von Adefovir oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Wegen der hohen pharmakokinetischen Variabilität von pegyliertem Interferon kann keine abschließende Bewertung über Auswirkungen auf das pharmakokinetische Profil beider Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung von Adefovir und pegyliertem Interferon abgegeben werden. Obwohl pharmakokinetische Wechselwirkungen auf Grund der unterschiedlichen Eliminationsmechanismen beider Arzneimittel unwahrscheinlich sind, sollte die gleichzeitige Gabe mit Vorsicht erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Behandlung mit Adefovirdipivoxil muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Anwendung von Adefovirdipivoxil bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien mit intravenöser Anwendung von Adefovir haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). In Studien mit oraler Anwendung des Arzneimittels an Tieren wurde keine teratogene oder fetotoxische Wirkung festgestellt.

Die Anwendung von Adefovirdipivoxil während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Adefovirdipivoxil sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus übersteigt.

Über die Auswirkung von Adefovirdipivoxil auf die HBV-Übertragung von der Mutter auf das Kind liegen keine Daten vor. Aus diesem Grund müssen die empfohlenen Standardmaßnahmen zur Immunisierung von Säuglingen angewendet werden, um eine Ansteckung des Neugeborenen mit HBV zu verhindern.

Stillzeit

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, dass Mütter, die mit Adefovirdipivoxil behandelt werden, ihre Kinder nicht stillen.

Fertilität

Daten am Menschen zum Einfluß auf die Fertilität von Adefovirdipivoxil sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Adefovirdipivoxil in Bezug auf die männliche und weibliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auf Grund des Nebenwirkungsprofils und des

Wirkmechanismus von Adefovirdipivoxil, wird jedoch kein oder ein zu vernachlässigender Einfluss auf diese Fähigkeiten erwartet.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung waren während der 48 Behandlungswochen mit Adefovirdipivoxil die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Asthenie (13 %), Kopfschmerzen (9 %), Bauchschmerzen (9 %) und Übelkeit (5 %).

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung während der Therapie mit Adefovirdipivoxil über bis zu 203 Wochen am häufigsten gemeldet wurden, waren erhöhte Kreatininwerte (7 %) und Asthenie (5 %).

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf Erfahrungen nach der Marktzulassung und aus drei zentralen klinischen Studien mit Patienten mit chronischer Hepatitis B:

- zwei placebokontrollierte, doppelblinde Studien, bei denen 522 Patienten mit chronischer Hepatitis B und kompensierter Lebererkrankung 48 Wochen 10 mg Adefovirdipivoxil (n = 294) oder Placebo (n = 228) erhielten.
- eine nicht verblindete Studie, in der Patienten mit Lamivudin-resistentem HBV vor (n = 226) und nach (n = 241) einer Lebertransplantation bis zu 203 Wochen einmal täglich 10 mg Adefovirdipivoxil (im Median 51 Wochen beziehungsweise 99 Wochen) erhielten.

Es folgt eine Aufstellung der berichteten Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit der Behandlung im Zusammenhang stehen, gegliedert nach Organsystem und Inzidenz (siehe Tabelle 1). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Inzidenz ist definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) oder nicht bekannt (im Rahmen der Überwachung der Sicherheit seit der Marktzulassung beobachtet und Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäß den Erfahrungen aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung mit Adefovirdipivoxil in Zusammenhang stehen

| Häufigkeit | Adefovirdipivoxil |
|--|---|
| <i>Erkrankungen des Nervensystems:</i> | |
| Häufig: | Kopfschmerzen |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i> | |
| Häufig: | Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Flatulenz |
| Nicht bekannt: | Pankreatitis |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i> | |
| Häufig: | Hautausschlag, Pruritus |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i> | |
| Nicht bekannt: | Osteomalazie (sich äußernd durch Knochenschmerzen und selten beitragend zu Frakturen) und Myopathie, beides im Zusammenhang mit einer proximalen renalen Tubulopathie |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i> | |
| Sehr häufig: | Erhöhung des Kreatininwerts |
| Häufig: | Nierenversagen, Veränderung der Nierenfunktion, Hypophosphatämie |
| Nicht bekannt: | Fanconi-Syndrom, proximale renale Tubulopathie |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i> | |
| Sehr häufig: | Asthenie |

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Exazerbation der Hepatitis:

Nach Absetzen der Therapie mit 10 mg Adefovirdipivoxil traten klinische und anhand von Laborwerten bestätigte Exazerbationen der Hepatitis auf (siehe Abschnitt 4.4).

Langzeitstudie zur Sicherheit bei Patienten mit kompensierter Erkrankung:

In einer Langzeitstudie zur Sicherheit war bei 125 HBeAg-negativen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung nach einer medianen Behandlungsdauer von 226 Wochen das Nebenwirkungsprofil insgesamt unverändert. Es wurden keine klinisch signifikanten Änderungen bzgl. der Nierenfunktion beobachtet. Es wurde jedoch bei längerer Therapiedauer bei 3 %, 4 % bzw. 6 % der Patienten über leichte bis mittelgradige Erhöhungen des Serumkreatinins, Hypophosphatämien bzw. verminderte Carnitin-Konzentrationen berichtet.

In einer Langzeitstudie zur Sicherheit hatten von 65 HBeAg-positiven Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (nach einer Therapiedauer im Median von 234 Wochen) 6 Patienten (9 %) einen bestätigten Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,5 mg/dl gegenüber dem Ausgangswert; davon brachen 2 Patienten die Studie aufgrund der erhöhten Serumkreatinin-Konzentration ab. Patienten mit einem bestätigten Kreatininanstieg von $\geq 0,3$ mg/dl bis Woche 48 hatten ein statistisch signifikant höheres Risiko eines nachfolgenden bestätigten Kreatininanstiegs von $\geq 0,5$ mg/dl. Hypophosphatämie und ein Abfall der Carnitin-Konzentration wurden bei 3 % der Patienten bei verlängerter Behandlung berichtet.

Basierend auf Erkenntnissen seit der Markteinführung kann eine Langzeitbehandlung mit Adefovirdipivoxil zu einer fortschreitenden Änderung der Nierenfunktion und infolge zu einer Nierenfunktionsstörung führen (siehe Abschnitt 4.4).

Sicherheit bei Patienten mit dekomensierter Erkrankung:

Renale Toxizität ist ein wichtiges Merkmal des Nebenwirkungsprofils von Adefovirdipivoxil bei Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung. In klinischen Studien mit Patienten auf einer Warteliste für eine Lebertransplantation und nach einer Lebertransplantation brachen 4 Prozent (19/467) der Patienten die Behandlung mit Adefovirdipivoxil auf Grund renaler Ereignisse ab.

d. Kinder und Jugendliche

Wegen unzureichender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit sollte Hepsera bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Gabe einer Tagesdosis von 500 mg Adefovirdipivoxil über 2 Wochen sowie bei Gabe von 250 mg täglich über 12 Wochen traten die oben genannten gastrointestinalen Beschwerden und Anorexie auf.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu beobachten, und unterstützende Standardtherapiemaßnahmen müssen gegebenenfalls eingeleitet werden.

Adefovir kann durch Hämodialyse mit einer medianen Clearance-Rate von 104 ml/min aus dem Organismus entfernt werden. Die Entfernung von Adefovir durch Peritonealdialyse wurde nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reverse Transkriptase, ATC-Code: J05AF08.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen:

Adefovirdipivoxil ist ein orales Prodrug von Adefovir, einem azyklischen Nucleotidphosphonat-Analogon von Adenosinmonophosphat, welches aktiv in Säugetierzellen transportiert wird, wo es durch Wirtsenzyme in Adefovirdiphosphat umgewandelt wird. Adefovirdiphosphat hemmt die viralen Polymerasen durch direkte Bindungskonkurrenz mit dem natürlichen Substrat (Desoxyadenosin-triphosphat) und – nach Einbau in die Virus-DNA – durch DNA-Kettenabbruch. Adefovirdiphosphat hemmt die HBV-DNA-Polymerasen selektiv bei Konzentrationen, die um das 12-, 700-, und 10-fache niedriger sind als nötig wäre, um jeweils die humanen DNA-Polymerasen α , β oder γ zu hemmen. Die intrazelluläre Halbwertszeit von Adefovirdiphosphat beträgt bei aktivierten und ruhenden Lymphozyten 12 bis 36 Stunden.

Adefovir ist *in vitro* aktiv gegen Hepadnaviren, einschließlich aller im Allgemeinen auftretenden Formen von Lamivudin-resistentem HBV (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), Famciclovir-assoziiierter Mutationen (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S oder rtV207I) und Hepatitis-B-Immunglobulin-Escape-Mutationen (rtT128N und rtW153Q); außerdem bei *In-vivo*-Tiermodellen zur Replikation von Hepadnaviren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Der Nachweis des Nutzens von Adefovirdipivoxil basiert primär auf dem histologischen, virologischen, biochemischen und serologischen Ansprechen von Erwachsenen mit:

- HBeAg-positiver und HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B mit kompensierter Lebererkrankung
- Lamivudin-resistentem HBV und kompensierter oder dekomensierter Lebererkrankung, einschließlich Patienten im Zustand vor oder nach Lebertransplantation oder mit HIV-Koinfektion. In der Mehrzahl dieser Studien wurde bei Patienten mit Therapieversagen unter Lamivudin Adefovirdipivoxil 10 mg zur laufenden Lamivudintherapie hinzugefügt.

In diesen klinischen Studien wiesen die Patienten eine aktive Virusreplikation (HBV-DNA ≥ 100.000 Kopien/ml) und erhöhte ALT-Werte ($\geq 1,2$ -fache obere Normalgrenze) auf.

Erfahrungen bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung: Bei zwei placebokontrollierten Studien (insgesamt n = 522) mit HBeAg-positiven oder HBeAg-negativen Patienten mit chronischer Hepatitis B und kompensierter Lebererkrankung verzeichneten in der Behandlungswoche 48 deutlich mehr Patienten ($p < 0,001$) der Gruppen mit 10 mg Adefovirdipivoxil (53 bzw. 64 %) eine histologische Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert als die Patienten der Placebo-Gruppen (25 bzw. 33 %). Eine Verbesserung wurde definiert als Rückgang gegenüber dem Ausgangswert um mindestens zwei Punkte auf dem nekro-inflammatorischen Knodell-Score ohne gleichzeitige Verschlechterung auf dem Knodell-Fibrose-Score. Die histologischen Verbesserungen traten unabhängig von den demographischen Daten und den Hepatitis-B-Merkmalen vor Therapiebeginn auf, auch unabhängig von einer eventuell vorangegangenen Therapie mit Interferon-alfa. Ein hoher ALT-Wert bei Baseline (≥ 2 -fache obere Normalgrenze), ein hoher Score (≥ 10) nach dem Knodell histologischen Aktivitätsindex (HAI) und ein niedriger HBV-DNA-Titer ($< 7,6 \log_{10}$ Kopien/ml) waren mit größeren histologischen Verbesserungen assoziiert. Eine verblindete und gestufte Beurteilung der nekro-inflammatorischen Aktivität und der Fibrose zum Ausgangszeitpunkt und in der Woche 48 zeigte, dass mit 10 mg Adefovirdipivoxil behandelte Patienten auf den entsprechenden Scores bessere Werte erzielten als Placeboempfänger.

Nach der 48. Behandlungswoche wurde mittels der Knodell-Scores die Änderung des Fibrosegrades beurteilt. Dabei zeigten Patienten, die mit 10 mg Adefovirdipivoxil behandelt worden waren, eine stärkere Regression und eine schwächere Progression als Placebo-Patienten.

Bei den beiden oben genannten Studien war die Behandlung mit 10 mg Adefovirdipivoxil gegenüber Placebo jeweils assoziiert mit einer deutlichen Reduktion der HBV-DNA-Werte (3,52 bzw. 3,91 log₁₀ Kopien/ml *versus* 0,55 bzw. 1,35 log₁₀ Kopien/ml), einem größeren Anteil der Patienten mit Normalisierung der ALT (48 und 72 % *versus* 16 und 29 %) und einem größeren Anteil der Patienten mit HBV-DNA-Serumtitern unterhalb der Quantifizierungsgrenze (< 400 Kopien/ml, Roche Amplicor Monitor PCR-Test) HBV-DNA im Serum (21 und 51 % *versus* 0 %). In der Studie mit HBeAg-positiven Patienten zeigten nach 48 Behandlungswochen die mit 10 mg Adefovirdipivoxil behandelten Patienten deutlich öfter eine HBeAg-Serokonversion (12 %) und einen HBeAg-Verlust (24 %) als die Placebo-Patienten (6 % bzw. 11 %).

In der Studie mit HBeAg-positiven Patienten führte eine Behandlung über 48 Wochen hinaus zu weiteren Reduktionen der HBV-DNA-Serumtiter und zu einem zunehmenden Anteil an Patienten mit normalisierten ALT-Werten, HBeAg-Verlust und Serokonversion.

In der Studie mit HBeAg-negativen Patienten wurden mit Adefovirdipivoxil behandelte Studienteilnehmer (0–48 Wochen) erneut in verblindeter Weise randomisiert, um die Behandlung mit Adefovirdipivoxil oder Placebo über weitere 48 Wochen fortzuführen. In Woche 96 zeigten Patienten, die mit Adefovirdipivoxil 10 mg weiter behandelt wurden, eine anhaltende Unterdrückung der Serum-HBV unter Erhaltung der in Woche 48 beobachteten Reduktion. Bei mehr als zwei Drittel der Patienten war die Suppression der Serum-HBV-DNA assoziiert mit einer Normalisierung der ALT-Werte. Bei den meisten Patienten, die die Behandlung mit Adefovirdipivoxil absetzten, kehrten die Serum-HBV-DNA- und die ALT-Spiegel auf die Werte bei Studienbeginn zurück.

Die Behandlung mit Adefovirdipivoxil ab Studienbeginn bis Behandlungswoche 96 führte zu einer Verbesserung der Leberfibrose, analysiert nach dem Ishak-Score (mediane Veränderung: $\Delta = -1$). Unter Verwendung des Knodell-Fibrose-Scores zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen im medianen Fibrose-Score.

Patienten der HBeAg-negativen Studie, die die ersten 96 Wochen abschlossen und die während Woche 49 und 96 Adefovirdipivoxil erhalten hatten, wurde eine weitere nicht verblindete Behandlungszeit mit Adefovirdipivoxil von Studienwoche 97 bis Woche 240 angeboten. Bei ungefähr zwei Dritteln der Patienten, die bis zu 240 Wochen mit Adefovirdipivoxil behandelt wurden, normalisierten sich die ALT-Werte und die HBV-DNA-Serumtiter blieben unter der Nachweisgrenze. Vom Beginn der Behandlung mit Adefovirdipivoxil bis zum Studienende (Woche 240) wurde eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung der Leberfibrose, analysiert nach dem Ishak-Score (mediane Veränderung: $\Delta = -1$), erzielt. Am Studienende zeigten 7 von 12 Patienten (58 %) mit anfänglicher Brückenfibrose oder Zirrhose Verbesserungen von ≥ 2 Punkten, entsprechend dem Ishak-Score. Fünf Patienten erreichten und behielten eine HBsAg-Serokonversion (HBsAg-negativ/HBsAg-positiv).

Erfahrungen bei Patienten mit Lamivudin-resistentem HBV vor und nach Lebertransplantation: In einer klinischen Studie mit 394 an chronischer Hepatitis B leidenden Patienten mit Lamivudin-resistentem HBV (vor [n = 186] und nach [n = 208] einer Lebertransplantation) wurde bei Behandlung mit 10 mg Adefovirdipivoxil in der Behandlungswoche 48 eine mediane Reduktion des HBV-DNA-Titers im Serum um 4,1 bzw. 4,2 log₁₀ Kopien/ml festgestellt. Bei den Studiengruppen vor und nach Lebertransplantation lagen in der Behandlungswoche 48 bei 77 von 109 (71 %), bzw. 64 von 159 (40 %) der Patienten die HBV-DNA-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze (< 1.000 Kopien/ml Roche Amplicor Monitor PCR-Test). Die Behandlung mit 10 mg Adefovirdipivoxil zeigte eine ähnliche Wirksamkeit auch bei unterschiedlichen Polymerase-Mutationsmustern der Lamivudin-resistenten HBV-DNA bei Studienbeginn. Die Patienten verzeichneten eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Werte gemäß der Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation. In der Behandlungswoche 48 wurde bei 51-85 % der Patienten eine Normalisierung der ALT-, Albumin- und Bilirubinwerte sowie der Prothrombinzeit nachgewiesen.

Bei der Gruppe vor Lebertransplantation lagen in der Behandlungswoche 96 bei 25 von 33 (76 %) der Patienten die HBV-DNA-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze und 84 % der Patienten zeigten normalisierte ALT-Werte. Bei der Gruppe nach Lebertransplantation lagen in der Behandlungswoche 96 bei 61 von 94 (65 %) und in der Behandlungswoche 144 bei 35 von 45 (78 %) der Patienten die HBV-DNA-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze und 70 % bzw. 58 % der Patienten zeigten bei diesen Visiten normalisierte ALT-Werte. Die klinische Signifikanz dieser Erkenntnisse bezüglich einer histologischen Verbesserung ist nicht bekannt.

Erfahrungen bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung und Lamivudin-resistentem HBV: Im Rahmen einer doppelblinden Vergleichsstudie bei Patienten mit chronischer Hepatitis B und Lamivudin-resistentem HBV (n = 58) ergab sich nach 48-wöchiger Behandlung mit Lamivudin keine Verringerung des HBV-DNA-Medians gegenüber dem Ausgangswert. Achtundvierzig Behandlungswochen mit Adefovirdipivoxil 10 mg allein oder kombiniert mit Lamivudin bewirkten eine ähnlich signifikante Verringerung des medianen Serum-HBV-DNA-Werts gegenüber dem Ausgangswert (4,04 log₁₀ Kopien/ml bzw. 3,59 log₁₀ Kopien/ml). Die klinische Signifikanz der beobachteten Änderungen der HBV-DNA ist nicht geklärt.

Erfahrungen bei Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung und Lamivudin-resistentem HBV: Bei 40 HBeAg-positiven oder -negativen Patienten mit Lamivudin-resistentem HBV und dekomensierter Lebererkrankung, die 100 mg Lamivudin erhielten, führte eine zusätzliche Behandlung mit 10 mg Adefovirdipivoxil über 52 Wochen zu einer medianen Verringerung des HBV-DNA-Titers um 4,6 log₁₀ Kopien/ml. Nach einem Behandlungsjahr konnte zudem eine Verbesserung der Leberfunktion verzeichnet werden.

Erfahrungen bei Patienten mit HIV-Koinfektion und Lamivudin-resistentem HBV: Bei einer offenen Prüfarztstudie mit 35 Patienten, die eine chronische Hepatitis B mit Lamivudin-resistentem HBV und eine HIV-Koinfektion aufwiesen, führte die fortgesetzte Behandlung mit 10 mg Adefovirdipivoxil während des Behandlungszeitraums bis zu 144 Wochen zu zunehmend verringerten HBV-DNA- und ALT-Werten.

In einer zweiten offenen, einarmigen Studie wurde bei 18 HIV/HBV-koinfizierten Patienten mit Lamivudin-Resistenz zur fortgesetzten Lamivudintherapie zusätzlich 10 mg Adefovirdipivoxil sowie pegyliertes Interferon alfa-2a verabreicht. Alle Patienten waren HBeAg-positiv und hatten eine mittlere CD4-Zellzahl von 441 Zellen/mm³ (kein Patient hatte eine CD4-Zahl < 200 Zellen/mm³). Während der Therapie mit bis zu 48 Wochen Behandlungsdauer waren die Serum-HBV-DNA-Spiegel im Vergleich zum Ausgangswert deutlich reduziert, während die ALT-Spiegel ab der zwölften Woche zunehmend abfielen. Jedoch war das Ansprechen der HBV-DNA auf die Behandlung nicht anhaltend, da nach Absetzen von Adefovirdipivoxil und pegyliertem Interferon alfa-2a alle Patienten einen erneuten Anstieg der HBV-DNA zeigten. Keiner der Patienten wurde während der Studie HBsAg- oder HBeAg-negativ. Aufgrund der geringen Fallzahl und des Studiendesigns, besonders wegen fehlender Behandlungsarme mit pegyliertem Interferon alfa-2a als Monotherapie und Adefovir als Monotherapie, ist es nicht möglich formale Schlussfolgerungen hinsichtlich der besten Therapiestrategie bei HIV-koinfizierten Patienten mit Lamivudinresistentem HBV zu ziehen.

Klinische Resistenz bei Patienten, die Adefovirdipivoxil als Monotherapie und in Kombination mit Lamivudin erhielten: An HBV-Isolaten von 379 von insgesamt 629 Patienten, die über 48 Wochen mit Adefovirdipivoxil behandelt worden waren, wurden in mehreren Studien (HBeAg-positive, HBeAg-negative Patienten, Patienten mit Lamivudin-resistentem HBV vor und nach Lebertransplantation sowie Patienten mit HIV-Koinfektion und Lamivudin-resistentem HBV) genotypische Analysen vorgenommen. Es wurden bei keinem der Patienten vor Behandlungsbeginn und in der Behandlungswoche 48 Mutationen der HBV Polymerase festgestellt, die mit einer Adefovir-Resistenz im Zusammenhang stehen. Nach 96, 144, 192 und 240 Behandlungswochen mit Adefovirdipivoxil wurde die Resistenzbildung bei 293, 221, 116 bzw. 64 Patienten überprüft. Es wurden zwei neue Mutationen in konservierten Regionen des HBV Polymerasegens (rtN236T und rtA181V) identifiziert, die eine klinische Resistenz gegen Adefovirdipivoxil verleihen. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung dieser Adefovir-assoziierten

Resistenzmutationen bei allen mit Adefovirdipivoxil behandelten Patienten betrug 0 % nach 48 Behandlungswochen und annähernd 2 %, 7 %, 14 % bzw. 25 % nach 96, 144, 192 bzw. 240 Wochen.

Klinische Resistenz bei nukleosid-naiven Patienten, die Adefovirdipivoxil als Monotherapie erhielten: Bei Patienten, die Adefovirdipivoxil als Monotherapie erhielten (Studie mit HBeAg-negativen Patienten), war die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Entstehung Adefovir-assoziiertes Resistenzmutationen 0 %, 3 %, 11 %, 18 % bzw. 29 % nach 48, 96, 144, 192 bzw. 240 Wochen. Die Langzeitentwicklung (4 bis 5 Jahre) von Resistenzen gegenüber Adefovirdipivoxil, war zudem bei Patienten mit HBV-DNA-Serumtitern unter der Quantifizierungsgrenze (<1.000 Kopien/ml) in Woche 48 signifikant geringer als bei Patienten mit HBV-DNA-Serumtitern über 1.000 Kopien/ml. Bei HBeAg-positiven Patienten betrug die Wahrscheinlichkeit für Adefovir-assoziierte Resistenzmutationen 3 % (2/65), 17 % (11/65) bzw. 20 % (13/65) nach einer medianen Therapiedauer von 135, 189 bzw. 235 Wochen.

Klinische Resistenz bei Lamivudin-resistenten Patienten in Studien, in denen Adefovirdipivoxil zusätzlich zu Lamivudin gegeben wurde: In einer offenen Studie wurden bei Patienten vor und nach Lebertransplantation mit nachgewiesenem Lamivudin-resistenten HBV in Woche 48 keine Adefovir-assoziierten Resistenzmutationen nachgewiesen. Keiner der Patienten entwickelte während der bis zu 3-jährigen Behandlung mit einer Kombination aus Adefovirdipivoxil und Lamivudin Resistenzen gegenüber Adefovirdipivoxil. Allerdings entwickelten 4 Patienten, die die Behandlung mit Lamivudin abbrachen, während der Monotherapie mit Adefovirdipivoxil die rtN236T-Mutation und alle erlitten einen Wiederanstieg des HBV-Spiegels im Blut.

Die derzeit verfügbaren Daten deuten sowohl *in vitro* als auch bei Patienten darauf hin, dass HBV, die die mit Adefovir-assoziierte Resistenzmutation rtN236T entwickeln, gegenüber Lamivudin empfindlich sind. Vorläufige klinische Daten implizieren, dass die Adefovir-assoziierte Resistenzmutation rtA181V zu einer Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Lamivudin führen kann und die Lamivudin-assoziierte Mutation rtA181T zu einer Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Adefovirdipivoxil führen kann.

Kinder und Jugendliche:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Adefovirdipivoxil bei Kindern (im Alter von 2 bis < 18 Jahren) wurde in einer doppel-blinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit 173 pädiatrischen Patienten (115 Adefovirdipivoxil, 58 Placebo) bei einer Tagesdosis zwischen 0,25 mg/kg bis 10 mg untersucht. Diese Patienten hatten eine HBeAg-positiv chronische Hepatitis B, Serum-ALT-Werte $\geq 1,5$ -fach der oberen Normalgrenze und eine kompensierte Lebererkrankung. Bei Kindern zwischen 2 und 11 Jahren war in Woche 48, bei Patienten die den primären Endpunkt für Serum-HBV-DNA von < 1.000 Kopien/ml und normalen ALT Werten erreichten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Placebo- und dem Adefovirdipivoxil-Behandlungsarm erkennbar. Bei Jugendlichen (n=83) im Alter von 12 bis < 18 Jahren erreichten signifikant mehr Patienten, die mit Adefovirdipivoxil behandelt wurden den primären Endpunkt und zeigten eine signifikante Reduktion der Serum-HBV-DNA (23 %) verglichen mit den mit Placebo behandelten Patienten (0 %). Jedoch war in der Altersgruppe der jugendlichen Patienten der Anteil der Patienten, die eine HBeAg-Serokonversion in Woche 48 erreichten zwischen dem Placebo-Behandlungsarm und dem Adefovirdipivoxil 10 mg Behandlungsarm vergleichbar (11 %).

Insgesamt war das Sicherheitsprofil für Adefovirdipivoxil bei Kindern übereinstimmend mit dem bekannten Sicherheitsprofil für erwachsene Patienten. Allerdings gab es im Adefovir-Behandlungsarm, verglichen mit dem Placebo-Behandlungsarm Anzeichen für eine höhere Rate an Patienten mit vermindertem Appetit und/oder Nahrungsaufnahme. Bei mit Adefovirdipivoxil behandelten Patienten wurden hinsichtlich des Z-Scores in Bezug auf Gewicht und BMI die mittleren Abweichungen vom Ausgangswert in Woche 48 und 96 tendenziell geringer. In Woche 48 hatten alle mit Placebo behandelten Patienten, die keine HBeAg- oder HBsAg-Serokonversion zeigten, sowie alle mit Adefovirdipivoxil behandelten Patienten die Möglichkeit, von Studienwoche 49 an bis einschließlich Woche 240 nicht verblindetes Adefovirdipivoxil zu erhalten. Nach Beendigung der Behandlung mit Adefovirdipivoxil während der dreijährigen nicht verblindeten Studienphase wurde

über eine hohe Rate (30 %) an hepatischen Entzündungsschüben berichtet. Außerdem war der BMI Z-Score bei den wenigen Patienten, die in Woche 240 (n=12) noch behandelt wurden, niedriger als es für deren Alter und Geschlecht typisch ist. Sehr wenige Patienten entwickelten bis zum Jahr 5 Adefovir-assoziierte Mutationen; jedoch war die Zahl der Patienten, die über die Woche 96 hinaus weiterhin Arzneimittel einnahmen, begrenzt. Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit erlauben die klinischen Daten keine eindeutige Schlussfolgerung zur Nutzen-Risiko-Bewertung einer Behandlung von Kindern mit Adefovir mit chronischer Hepatitis B (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Adefovirdipivoxil ist ein Dipivaloyloxymethyl-Ester-Prodrug des arzneilich wirksamen Bestandteils Adefovir, einem azyklischen Nukleotidanalogen, das aktiv in die Zellen transportiert wird, wo es durch Wirtsenzyme in Adefovirdiphosphat umgewandelt wird.

Resorption: Die orale Bioverfügbarkeit von Adefovir beträgt bei 10 mg Adefovirdipivoxil 59 %. Bei oraler Gabe einer Einzeldosis 10 mg Adefovirdipivoxil an Patienten mit chronischer Hepatitis B wurde der Medianwert (Bereich) für die maximale Serumkonzentration (C_{max}) nach 1,75 h (0,58-4,0 h) erreicht. Der Medianwert für C_{max} betrug 16,70 (9,66-30,56) ng/ml, der für die $AUC_{0-\infty}$ lag bei 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml. Die systemische Exposition gegenüber Adefovir wurde durch gleichzeitige Einnahme von 10 mg Adefovirdipivoxil mit einer stark fetthaltigen Mahlzeit nicht beeinträchtigt. Lediglich die t_{max} wurde um zwei Stunden verzögert.

Verteilung: Präklinische Studien zeigen, dass sich Adefovir nach oraler Gabe von Adefovirdipivoxil in den meisten Geweben verteilt; die höchsten Konzentrationen finden sich in den Nieren, der Leber und im Intestinalgewebe. Bei einer Adefovir-Konzentration von 0,1 bis 25 µg/ml lag die Proteinbindung von Adefovir an humane Plasmaproteine oder humane Serumproteine *in vitro* bei ≤ 4 %. Das Verteilungsvolumen im Steady-State nach intravenöser Anwendung von 1,0 mg/kg/Tag betrug 392 ± 75 , bei intravenöser Anwendung von 3,0 mg/kg/Tag lag es bei 352 ± 9 ml/kg.

Biotransformation: Nach oraler Gabe wird Adefovirdipivoxil rasch in Adefovir umgewandelt. Auch bei Konzentrationen, die wesentlich höher (> 4.000 -fach) als die *In-vivo*-Konzentrationen waren, hemmte Adefovir keine der folgenden humanen CYP450-Isoformen: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Geht man von diesen *In-vitro*-Test-Ergebnissen und dem bekannten Eliminationsweg von Adefovir aus, ist das Potential für CYP450-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Adefovir und anderen Arzneimitteln gering.

Elimination: Adefovir wird renal ausgeschieden, durch eine Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion. Die mediane (min-max) renale Clearance von Adefovir bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($Cl_{cr} > 80$ ml/min) liegt bei 211 ml/min (172-316 ml/min), etwa dem Doppelten der errechneten Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault-Formel). Nach wiederholter Anwendung von 10 mg Adefovirdipivoxil wird 45 % der Dosis in Form von Adefovir im 24-Stunden-Urin nachgewiesen. Die Adefovir-Konzentration im Plasma verringerte sich biexponentiell mit einer medianen terminalen Eliminations-Halbwertszeit von 7,22 h (4,72-10,70 h).

Linearität/Nicht-Linearität: Die Pharmakokinetik von Adefovir ist proportional zur Dosis, sofern es in Form von Adefovirdipivoxil und im Dosisbereich von 10 bis 60 mg angewendet wird. Eine mehrfach tägliche Gabe von Adefovirdipivoxil 10 mg beeinflusste die Pharmakokinetik von Adefovir nicht.

Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit: Die Pharmakokinetik von Adefovir war bei den Patienten beider Geschlechter ähnlich. An älteren Patienten wurden keine Untersuchungen zur Pharmakokinetik durchgeführt. Die Untersuchungen zur Pharmakokinetik wurden durchweg bei Kaukasiern durchgeführt. Die vorliegenden Daten weisen nicht auf eine in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit abweichende Pharmakokinetik hin.

Nierenfunktionsstörung: Die folgende Tabelle zeigt die mittleren (\pm Standardabweichung) pharmakokinetischen Parameter von Adefovir nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Adefovirdipivoxil an Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Nierenfunktionsstörung:

| Nierenfunktion der Patientengruppe | Intakt | Leichte Funktionsstörung | Mittelgradige Funktionsstörung | Starke Funktionsstörung |
|--|----------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Ausgangswert der Kreatinin-Clearance (ml/min) | > 80 (n=7) | 50-80 (n=8) | 30-49 (n=7) | 10-29 (n=10) |
| C _{max} (ng/ml) | 17,8 \pm 3,2 | 22,4 \pm 4,0 | 28,5 \pm 8,6 | 51,6 \pm 10,3 |
| AUC _{0-∞} (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 _{renal} (ml/min) | 231 \pm 48,9 | 148 \pm 39,3 | 83,9 \pm 27,5 | 37,0 \pm 18,4 |

Bei einer vierstündigen Hämodialyse wurden ungefähr 35 % der Adefovir-Dosis entfernt. Die Auswirkung einer Peritonealdialyse auf die Entfernung von Adefovir wurde nicht untersucht.

Es wird empfohlen, das Dosierungsintervall von 10 mg Adefovirdipivoxil bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min anzupassen. Adefovirdipivoxil wird bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min oder dialysepflichtigen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung: Die pharmakokinetischen Eigenschaften waren bei Patienten mit mäßig bis stark ausgeprägter Leberfunktionsstörung ähnlich wie bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche: Die Pharmakokinetik von Adefovirdipivoxil wurde in einer Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern (im Alter von 2 bis < 18 Jahren), die eine tägliche Dosis zwischen 0,25 mg/kg bis zu 10 mg Adefovirdipivoxil erhielten, untersucht. Die pharmakokinetischen Daten zeigten, dass die Adefovir-Exposition bei den drei Studiengruppen, 2 bis 6 Jahre (0,3 mg/kg), 7 bis 11 Jahre (0,25 mg/kg) und 12 bis 17 Jahre (10 mg), vergleichbar war. Alle Altersgruppen erreichten eine Adefovir-Exposition im Zielbereich (siehe Ergebnisse zur Wirksamkeit in Abschnitt 5.1), der auf Adefovir-Plasmakonzentrationen bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B mit etabliertem Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil basierte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Der wichtigste dosislimitierende toxische Effekt im Tierversuch (Maus, Ratte, Affe) nach Anwendung von Adefovirdipivoxil war die renale tubuläre Nephropathie, die durch histologische Veränderungen und/oder erhöhten Blutharnstickstoff und Serumkreatinin charakterisiert war. Nephrotoxizität wurde bei Tieren beobachtet, deren systemische Exposition mindestens 3-10mal höher war als die Exposition, die beim Menschen mit der empfohlenen therapeutischen Dosis von 10 mg/Tag erreicht wird.

Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt, und weder Ratten noch Kaninchen zeigten bei oraler Anwendung von Adefovirdipivoxil eine Embryotoxizität oder Teratogenität.

Bei intravenöser Applikation von Adefovir an trächtigen Ratten wurden im maternaltoxischen Dosisbereich (systemische Exposition um das 38-fache höher als bei der therapeutischen Dosis für Menschen) embryotoxische Wirkungen und eine höhere Inzidenz fetaler Fehlbildungen (Anasarka, verringertes Vorwölben der Augen, Nabelbruch und Knick im Schwanz) beobachtet. Bei systemischer Exposition, die um das 12-fache höher lag als die therapeutische Dosis für Menschen wurden keine schädlichen Wirkungen auf die embryonale/fetale Entwicklung beobachtet.

Adefovirdipivoxil war im *In-vitro*-Maus-Lymphomzelltest (mit und ohne metabolische Aktivierung) mutagen, aber nicht klastogen im *In-vivo*-Maus-Mikrokerntest.

Adefovir war im bakteriellen Mutagenitätstest in *Salmonella typhimurium* (AMES) und *Escherichia coli* mit und ohne metabolische Aktivierung nicht mutagen. Adefovir induzierte ohne metabolische Aktivierung Chromosomenaberrationen im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest an humanen peripheren Lymphozyten aus Blut.

Langzeitstudien mit Adefovirdipivoxil an Ratten und Mäusen ergaben keine therapiebezogene erhöhte Tumorfrequenz (systemische Exposition ca. 4-10-fach höher als bei Menschen nach Gabe der therapeutischen Dosis von 10 mg/Tag).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Vorverkleisterte Stärke
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Talkum
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hepsera ist in HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss erhältlich. Jede Flasche enthält 30 Tabletten, Silicagel-Trockenmittel sowie Faser-Packmaterial.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Tabletten enthält, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit je 30) Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/251/001

EU/1/03/251/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. März 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. März 2008

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

| Beschreibung | Fällig am |
|---|---------------------------------|
| Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, eine kontinuierliche Bewertung der Kreuzresistenz von Adefovir gegenüber bekannten und neuen Nukleos(t)idanaloga sicherzustellen und Überprüfungen dieser Bewertungen zur Verfügung zu stellen sobald neue Daten verfügbar sind. Die Rolle von Adefovir und der Erweiterung Lamivudin + Adefovir in der Strategie der HBV-Therapie sollte hinsichtlich neuer Daten regelmässig diskutiert werden. | Sobald die Daten verfügbar sind |

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
ETIKETTIERUNG FÜR UMKARTON UND FLASCHE**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hepsera 10 mg Tabletten
Adefovirdipivoxil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Adefovirdipivoxil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Weitere Angaben entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten.
90 (3 Flaschen mit je 30) Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/251/001 30 Tabletten
EU/1/03/251/002 90 (3 Flaschen mit je 30) Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Hepsera
[nur auf der äußeren Umhüllung]

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Hepsera 10 mg Tabletten Adefovirdipivoxil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Hepsera und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Hepsera beachten?
3. Wie ist Hepsera einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hepsera aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. WAS IST HEPSERA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Was ist Hepsera

Hepsera gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Virustatika bezeichnet werden.

Wofür wird es angewendet

Hepsera dient zur Behandlung von chronischer Hepatitis-B, einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) bei Erwachsenen. Eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus führt zu einer Leberschädigung. Hepsera senkt die Virusmenge in Ihrem Körper und verringert nachweislich eine Leberschädigung.

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER EINNAHME VON HEPSERA BEACHTEN?

Hepsera darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Adefovir, Adefovirdipivoxil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **Sagen Sie Ihrem Arzt sofort**, wenn Sie allergisch gegen Adefovir, Adefovirdipivoxil oder einen der sonstigen Bestandteile von Hepsera sein könnten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Hepsera anwenden.

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie früher eine Nierenerkrankung hatten** oder wenn Untersuchungen auf Nierenprobleme hingewiesen haben. Hepsera kann Ihre Nierenfunktion beeinträchtigen. Eine Langzeitbehandlung mit Hepsera erhöht das Risiko dafür. Ihr Arzt sollte Tests durchführen, um zu überprüfen, ob Ihre Nieren und Ihre Leber vor oder während der Behandlung normal arbeiten. Abhängig von den Ergebnissen wird Ihr Arzt gegebenenfalls die Häufigkeit der Einnahme von Hepsera ändern.

- Wenn Sie älter als 65 Jahre sind, wird Ihr Arzt Ihre Gesundheit gegebenenfalls noch engmaschiger überwachen.
- **Hepsera darf nicht** ohne Anweisung Ihres Arztes **abgesetzt werden**.
- **Teilen Sie ihrem Arzt sofort** alle neuen, ungewöhnlichen oder sich verschlechternden Symptome **mit**, die Sie **nach dem Absetzen** am Ende der Behandlung **von Hepsera** bemerken. Bei einigen Patienten, die die Behandlung mit Hepsera beendet hatten, zeigten bestimmte Symptome bzw. Bluttests eine Verschlechterung der Hepatitis. Das Beste ist, wenn Ihr Arzt nach Beenden der Therapie mit Hepsera weiterhin Ihren Gesundheitszustand überwacht. Nach der Behandlung brauchen Sie möglicherweise für mehrere Monate Blutuntersuchungen.
- **Wenn Sie mit der Behandlung von Hepsera beginnen:**
 - **Achten Sie auf mögliche Anzeichen einer Laktatazidose** – siehe Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?.
 - **Ihr Arzt sollte alle drei Monate Bluttests durchführen**, um zu überprüfen, ob Ihr Arzneimittel Ihre chronische Hepatitis-B Infektion unter Kontrolle hat.
- **Achten Sie darauf, andere Menschen nicht anzustecken.** Hepsera verringert nicht das Risiko des erneuten Übertragens von HBV auf andere durch sexuellen Kontakt oder mit kontaminiertem Blut. Deshalb müssen Sie weiterhin Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, um dies zu vermeiden. Es steht ein Impfstoff zur Verfügung, mit dem sich Personen schützen können, bei denen ein HBV-Ansteckungsrisiko besteht.
- Wenn Sie HIV-positiv sind, wird dieses Arzneimittel Ihre HIV-Infektion nicht unter Kontrolle bringen.

Kinder und Jugendliche

- **Hepsera darf nicht bei Kindern** oder Jugendlichen unter 18 Jahren **angewendet werden**.

Einnahme von Hepsera zusammen mit anderen Arzneimitteln

- Hepsera darf nicht eingenommen werden wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Tenofovir enthalten.
- **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Produkte handelt.
- **Es ist besonders wichtig, Ihren Arzt darüber zu informieren**, ob Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder vor kurzem eingenommen haben, die Ihre Nieren schädigen könnten oder mit Hepsera in Wechselwirkung treten können.
 - Vancomycin und Aminoglykoside, gegen bakterielle Infektionen
 - Amphotericin B, gegen Pilzinfektionen
 - Foscarnet, Cidofovir und Tenofoviridisoproxilfumarat, gegen Virusinfektionen
 - Pentamidin gegen Infektionen allgemein

Einnahme von Hepsera zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Die Einnahme von Hepsera kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon erfolgen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Teilen Sie Ihrem Arzt sofort eine Schwangerschaft mit** oder wenn Sie gerade eine Schwangerschaft planen. Es ist nicht bekannt, ob die Anwendung von Hepsera während der Schwangerschaft unbedenklich ist.
- **Betreiben Sie** als Frau im gebärfähigen Alter **wirksame Empfängnisverhütung** zur Vermeidung einer Schwangerschaft unter der Einnahme von Hepsera.
- **Stillen Sie nicht während einer Hepsera Einnahme.** Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertritt.

Hepsera enthält Lactose

Wenn Sie eine Unverträglichkeit gegenüber Lactose haben, oder Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber irgendwelchen Zuckerarten haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber bevor Sie Hepsera einnehmen.

3. WIE IST HEPSERA EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um sicherzustellen, dass Ihr Arzneimittel seine volle Wirkung entfalten kann und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung verringert wird. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- **Die empfohlene Dosis** beträgt eine 10 mg Tablette täglich, die mit oder ohne Nahrung eingenommen wird.
- Patienten, die **Probleme mit den Nieren** haben, werden möglicherweise **andere Dosierungen** verabreicht.

Wenn Sie eine größere Menge von Hepsera eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt oder an das nächste Krankenhaus, wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten Hepsera eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Hepsera vergessen haben oder Sie erbrechen

Es ist wichtig keine Einnahme auszulassen.

- **Wenn Sie eine Dosis Hepsera ausgelassen haben**, holen Sie dies so bald wie möglich nach und nehmen Sie dann die nächste vorschriftsmäßige Dosis zur gewohnten Zeit ein.
- **Wenn es fast Zeit für Ihre nächste Dosis ist**, überspringen Sie die versäumte Dosis. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein (zwei nah aufeinanderfolgende Dosen).
- **Bei Übelkeit (Erbrechen) in weniger als einer Stunde nachdem Sie Hepsera eingenommen haben** nehmen Sie eine weitere Tablette ein. Nehmen Sie keine weitere Tablette mehr ein, wenn Sie nach mehr als einer Stunde, nachdem Sie Hepsera eingenommen haben, erbrechen.

Wenn Sie die Einnahme von Hepsera abbrechen

- **Teilen Sie Ihrem Arzt unverzüglich alle neuen**, ungewöhnlichen oder sich verschlechternden Symptome mit, die Ihnen nach dem Absetzen der Behandlung auffallen. Für nähere Angaben siehe Abschnitt 2.
- **Brechen Sie die Einnahme von Hepsera** ohne die Anweisung Ihres Arztes **nicht ab**.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr seltene Nebenwirkungen

(Nebenwirkungen, die bei weniger als 1 von 10.000 Patienten auftreten können, die Hepsera einnehmen)

- **Laktatazidose ist eine schwere aber sehr seltene Nebenwirkung bei einer Einnahme von Hepsera.** Sie kann zu überhöhter Milchsäure im Blut und zu einer Lebervergrößerung führen. Laktatazidose tritt häufiger bei Frauen auf, insbesondere bei Frauen mit starkem Übergewicht. Patienten mit einer Lebererkrankung sind möglicherweise ebenfalls eine Risikogruppe.

Anzeichen einer Laktatazidose sind:

- Übelkeit und Erbrechen
- Magenschmerzen

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie eines dieser Symptome bekommen. Es sind die gleichen wie einige der bereits genannten Nebenwirkungen von Hepsera. Wenn Sie von einer dieser Nebenwirkungen betroffen sind, ist es zwar unwahrscheinlich, dass sie schwerwiegend ist, aber Sie müssen das prüfen lassen. Ihr Arzt wird Sie regelmäßig überwachen während Sie Hepsera einnehmen.

Häufige Nebenwirkungen

(Nebenwirkungen, die bei 1-10 von 100 Patienten auftreten können, die Hepsera einnehmen)

- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Diarrhö
- Verdauungsstörungen, die nach den Mahlzeiten zu Blähungen und Unwohlsein führen können
- Bauchschmerzen
- Nierenprobleme, die durch Bluttests erkannt werden

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen beunruhigt.

Sehr häufige Nebenwirkungen

(Nebenwirkungen, die bei 10 von 100 Patienten auftreten können, die Hepsera einnehmen)

- Schwächegefühl

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie diese Nebenwirkung beunruhigt.

Nebenwirkungen vor und nach einer Lebertransplantation

Manche Patienten bekamen:

- Hautausschlag und Juckreiz – häufig
- Übelkeit oder Erbrechen – häufig
- Nierenversagen – häufig
- Nierenprobleme – sehr häufig

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen beunruhigt.

- Alle Testergebnisse können einen Senkung des Phosphatspiegels (häufig) oder einen Anstieg des Kreatininwertes (sehr häufig) anzeigen.

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Manche Patienten können auch

- Nierenversagen
- Schäden an den Nierenkanälchen
- Nierenprobleme können zu einer Erweichung der Knochen (die Knochenschmerzen verursacht und manchmal zu Knochenbrüchen führt) und Muskelschmerzen oder –schwäche führen.
- eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)

bekommen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. WIE IST HEPSERA AUFZUBEWAHREN?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach {Verwendbar bis} angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C (86°F) lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

Bringen Sie übrige Tabletten Ihrem Apotheker zurück. Behalten Sie sie nur wenn ihr Arzt Ihnen dazu rät. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN

Was Hepsera enthält

- **Der Wirkstoff** in Hepsera ist Adefovirdipivoxil. Jede Tablette Hepsera enthält 10 mg Adefovirdipivoxil.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Vorverkleisterte Stärke, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Talkum, Magnesiumstearat.

Wie Hepsera aussieht und Inhalt der Packung

Hepsera 10 mg Tabletten sind runde, weiße bis grauweiße Tabletten. Auf einer Seite der Tablette ist „GILEAD“ sowie „10“ und auf der anderen der Umriss einer Leber aufgeprägt. Hepsera 10 mg Tabletten sind in Flaschen mit 30 Tabletten und Silicagel-Trockenmittel erhältlich. Das Silicagel-Trockenmittel befindet sich entweder in einem eigenen Beutel oder in einem kleinen Behälter und darf nicht verschluckt werden.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Tabletten enthält, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit je 30) Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

Hersteller:

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Lietuva

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

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 191 546

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 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 International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

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

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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 International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.