



## 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).
- dekompensierter 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 dekompensierter 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.

# Hepsera® 10 mg Tabletten



**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 < 30 ml/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 Tenofovirdisoproxilfumarat (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).

mus, 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 Leberdekomensation einher (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose neigen nach einer Hepatitis-Exazerbation möglicherweise stärker zur Leberdekomensation, die tödlich ausgehen kann. Bei diesen Patienten, einschließlich Patienten mit dekompensierter 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 Leberdekomensation 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/Hepatosteatose, 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-Isomere 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 dekompensierter 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).

##### **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



# Hepsera® 10 mg Tabletten



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

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 dekompensierter Erkrankung:**

Renale Toxizität ist ein wichtiges Merkmal des Nebenwirkungsprofils von Adefovirdipivoxil bei Patienten mit dekompensierter 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 renalere 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

#### **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 gastrointestinales 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 (Desoxyadenosintriphosphat) 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

$\alpha$ ,  $\beta$  oder  $\gamma$  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-Immunoglobulin-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 dekompensierter 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  $\geq 100.000$  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- $\alpha$ . Ein hoher ALT-Wert bei Baseline ( $\geq 2$ -fache obere Normalgrenze), ein hoher Score ( $\geq 10$ ) 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 entsprechen-



# Hepsera® 10 mg Tabletten

den 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 log<sub>10</sub> Kopien/ml versus 0,55 bzw. 1,35 log<sub>10</sub> 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-Serumtitern und zu einem zunehmenden Anteil an Patienten mit normalisierten ALT-Werten, HBeAg-Verlust und Seroconversion.

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-Serumtitern 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  $\geq 2$  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 log<sub>10</sub> 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 log<sub>10</sub> Kopien/ml

bzw. 3,59 log<sub>10</sub> Kopien/ml). Die klinische Signifikanz der beobachteten Änderungen der HBV-DNA ist nicht geklärt.

**Erfahrungen bei Patienten mit dekompenzierter Lebererkrankung und Lamivudin-resistentem HBV:** Bei 40 HBeAg-positiven oder -negativen Patienten mit Lamivudin-resistentem HBV und dekompenzierter 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 log<sub>10</sub> 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/mm<sup>3</sup> (kein Patient hatte eine CD4-Zahl < 200 Zellen/mm<sup>3</sup>). 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-positiv, HBeAg-negativ 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 Behand-

# Hepsera® 10 mg Tabletten



lungswochen 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-naïven 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-assoziiierter 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 ei-

ner Tagesdosis zwischen 0,25 mg/kg bis 10 mg untersucht. Diese Patienten hatten eine HBeAg-positive 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-Produg des arzneilich wirksamen Bestandteils Adefovir, einem azyklischen Nukleotidanalogon, 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  $\leq 4$  %. Das Verteilungsvolumen im Steady-State nach intravenöser Anwendung von 1,0 mg/kg/Tag betrug  $392 \pm 75$ , bei intravenöser Anwendung von 3,0 mg/kg/Tag lag es bei  $352 \pm 9$  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



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 <sub>max</sub> (ng/ml)	17,8 ± 3,2	22,4 ± 4,0	28,5 ± 8,6	51,6 ± 10,3
AUC <sub>0–∞</sub> (ng·h/ml)	201 ± 40,8	266 ± 55,7	455 ± 176	1240 ± 629
CL/F (ml/min)	469 ± 99,0	356 ± 85,6	237 ± 118	91,7 ± 51,3
CL <sub>renal</sub> (ml/min)	231 ± 48,9	148 ± 39,3	83,9 ± 27,5	37,0 ± 18,4

Pharmakokinetik wurden durchweg bei Kaukasiern durchgeführt. Die vorliegenden Daten weisen nicht auf eine in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit abweichende Pharmakokinetik hin.

**Nierenfunktionsstörung:** Die obend stehende Tabelle zeigt die mittleren (± Standardabweichung) pharmakokinetischen Parameter von Adefovir nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Adefovirdipivoxil an Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Nierenfunktionsstörung:

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 mindes-

tens 3–10 mal 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 maternal-toxischen 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

März 2014

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH  
Fraunhoferstraße 17  
82152 Martinsried b. München  
Telefon: (089) 89 98 90-0  
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt