

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hepsera 10 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg адефовир дипивоксил (*adefovir dipivoxil*) съответстващи на 5,45 mg адефовир (*adefovir*).

Помощно/и вещество/а:

Всяка таблетка съдържа 113 mg лактоза монохидрат. За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели до почти бели, кръгли таблетки, с плоски страни и заоблени ръбове, с щамповани означения "GILEAD" и "10" от едната страна и стилизирана форма на черен дроб от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Hepsera е показан за лечение на хроничен хепатит В при възрастни с:

- компенсирано чернодробно заболяване и признаци за активна вирусна репликация, трайно повишени серумни нива на аланин-аминотрансферазата (ALT) и хистологични доказателства за активно чернодробно възпаление и фиброза
- декомпенсирано чернодробно заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на хроничен хепатит В.

Възрастни: Препоръчаната доза за Hepsera е 10 mg (една таблетка) веднъж дневно, приета перорално с или без храна.

По-високи дози не трябва да се прилагат.

Оптималната продължителност на лечението не е известна. Връзката между резултата от лечението и дългосрочни последици като хепатоцелуларен карцином или декомпенсирана цироза не е известна.

Пациентите трябва да се изследват за биохимични, вирусологични и серологични маркери на хепатит В на всеки 6 месеца.

Прекратяване на лечението може да се обмисля при:

При HBeAg позитивни пациенти прилагането на лечението трябва да продължи поне до HBeAg сероконверсия (изчезване на HBeAg и HBV ДНК и установяване на HBeAb в две последователни серумни проби през поне 3-месечен интервал) или HBsAg сероконверсия или в случай, че се установи загуба на ефикасност (вж. точка 4.4).

При HBeAg отрицателни (*pre-core* мутантни) пациенти лечението трябва да продължи поне до HBsAg сероконверсия или в случай, че се установи загуба на ефикасността (вж. точка 4.4).

Не се препоръчва преустановяване на лечението при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване или цироза (вж. точка 4.4).

Деца и юноши: Не се препоръчва употребата на Hepsera при деца под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.2).

Пациенти в напреднала възраст: Няма данни, които да подкрепят дозова препоръка при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точка 4.4).

Бъбречна недостатъчност: Адефовир се елиминира чрез бъбречна екскреция и това налага адаптиране на дозовия интервал при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, както е описано по-долу. Не трябва да се надвишава определената в зависимост от бъбречната функция препоръчителна честота на приложение (вж. точки 4.4. и 5.2). Предложените промени в дозовия интервал се базират на екстраполация на ограничени данни, получени при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност (КСБН) и като такива е възможно да не са оптимални. Безопасността и ефективността на тези препоръки за адаптиране на дозовите интервали не са клинично оценени. Затова при такива пациенти клиничните резултати от лечението и бъбречната функция трябва да се следят внимателно (вж. точка 4.4).

	Креатининов клирънс (ml/min)*		Пациенти на хемодиализа
	20-49	10-19	
Препоръчителен дозов интервал	На всеки 48 часа	На всеки 72 часа	На всеки 7 дена след диализа **

* Изчислена при идеално телесно тегло

** След 12 часа кумулативна диализа или три диализни сеанса, всеки с продължителност по четири часа

Няма препоръчително дозиране за не-хемодиализирани пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min.

Чернодробно увреждане: Не се налага корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към адефовир или адефовир дипивоксил или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция: Адефовир се екскретира от бъбреците чрез комбинация от гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Лечението с адефовир дипивоксил може да доведе до бъбречни увреждания. При пациенти с нормална бъбречна функция общият риск от бъбречно увреждане е малък, но е от особено значение при пациенти с риск за или с развита бъбречна дисфункция, както и при такива, приемащи медикаменти, които може да засегнат бъбречната функция.

При пациенти, които развият бъбречна недостатъчност и имат напреднало чернодробно заболяване или цироза, трябва да се обмисли адаптиране на дозовия интервал за адефовир или

за преминаване на алтернативна терапия на инфекцията с хепатит В. Не се препоръчва прекратяване на лечението при такива пациенти с хроничен хепатит В.

Пациенти с нормална бъбречна функция:

При пациенти с нормална бъбречна функция трябва да се следи за промени на серумното ниво на креатинина на всеки 3 месеца и да се изчислява креатининовият клирънс.

Пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min:

При пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min се препоръчва корекция на дозовия интервал на приложение на 10 mg адефовир дипивоксил (вж. точка 4.2). При тях трябва да се следи внимателно бъбречната функция през периоди от време, индивидуално подбрани в зависимост от здравословното състояние на всеки пациент.

Няма проучвания при *пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min* (вж. точка 4.2). При такива пациенти трябва да се следи внимателно за поява на евентуални нежелани реакции и за да се потвърди, че лекарствената ефикасност се е запазила.

Няма проучвания при *пациенти с КСБН, при които се прилагат други форми на диализа*, като напр. амбулаторна перитонеална диализа.

Пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да засегнат бъбречната функция:

При пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да засегнат бъбречната функция (вкл. циклоспорин и такролимус), се препоръчва повишено внимание. При тях трябва да се следи внимателно бъбречната функция през периоди от време, индивидуално подбрани в зависимост от здравословното състояние на всеки пациент.

Едновременното приложение на 10 mg адефовир дипивоксил и други лекарствени продукти, които се елиминират чрез активна тубулна секреция може да доведе до повишаване серумната концентрация на адефовир или на другия лекарствен продукт, поради конкурирането им за един и същ път на елиминиране (вж. точка 4.5).

Ефектът от едновременното приложение на 10 mg адефовир дипивоксил с други лекарствени продукти, които се екскретират от бъбреците или такива, за които е известно, че засягат бъбречната функция (напр. интравенозни аминогликозиди, амфотерицин Б, фоскарнет, пентамидин, ванкомицин или лекарствени продукти, секретирани от същия бъбречен транспортер, човешки Транспортер на Органични Аниони 1 (hOAT1 - *human Organic Anion Transporter 1*), като цидофовир или тенофовир дизопроксил фумарат) не е проучван, с изключение на този при едновременно приложение с ибупрофен, ламивудин, парацетамол, триметоприм/сулфаметоксазол и такролимус. При здрави доброволци единичната доза адефовир дипивоксил, дадена с тенофовир дизопроксил фумарат не води до значимо лекарствено взаимодействие по отношение на фармакокинетиката. Въпреки това, клиничната безопасност, вкл. потенциални ефекти върху бъбреците, от едновременното приложение на адефовир дипивоксил и тенофовир дизопроксил фумарат не е известна. Такова едновременно приложение е препоръчително единствено ако състоянието на пациента се следи внимателно.

За безопасността на бъбрек преди или след трансплантация при пациенти с резистентен на ламивудин HBV вж. точка 4.8.

Чернодробна функция: Спонтанните обостряния на хроничния хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумните нива на ALT. След започване на антивирусната терапия е възможно повишаване на серумните нива на ALT при някои пациенти, докато тези на HBV ДНК спадат. При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване това повишаване на серумното ниво на ALT по принцип не е съпроводено от повишаване на серумния билирубин или чернодробна декомпенсация (вж. точка 4.8). Пациентите с напреднало чернодробно заболяване или цироза може да са по-застрашени от чернодробна декомпенсация след обостряне на хепатита, която може да е фатална. При такива пациенти, вкл. пациенти с

декомпенсирано чернодробно заболяване, не се препоръчва прекратяване на лечението и състоянието им трябва да бъде внимателно следено по време на терапията.

В случай, че пациентите развият бъбречна недостатъчност вж. *Бъбречна функция* по-горе.

Ако се наложи прекъсване на лечението, състоянието на пациентите трябва да се следи внимателно в продължение на няколко месеца след това, тъй като са наблюдавани случаи на обостряне на хепатита след прекъсването на 10 mg адефовир дипивоксил. Тези обостряния са се развили при липса на HBeAg сероконверсия и са се манифестирали с повишаване серумните нива на ALT и HBV ДНК. Повишаването на серумното ниво на ALT, наблюдавано при пациенти с компенсирана чернодробна функция на лечение с 10 mg адефовир дипивоксил, не е било свързано с промени в клиничните или лабораторните параметри, показателни за чернодробна декомпенсация. Състоянието на пациентите трябва да се следи внимателно след прекратяване на лечението. Повечето от случаите на обостряне на хепатита след прекратяване на лечението са наблюдавани в рамките на 12 седмици след прекратяване приема на 10 mg адефовир дипивоксил.

Лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза: При прилагане на нуклеозидни аналози има съобщения за развитие на лактатна ацидоза (без хипоксемия), понякога фатална, обикновено свързана с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Тъй като адефовир има структурно сходство с нуклеозидните аналози, подобен риск не може да бъде изключен. Лечението с нуклеозидни аналози трябва да се прекрати при установяване на бързо нарастване нивата на аминотрансферазите, прогресираща хепатомегалия или метаболитна/лактатна ацидоза с неизвестна етиология. Някои леки храносмилателни смущения като гадене, повръщане и коремна болка могат да са признаци на развиваща се лактатна ацидоза. Тежки случаи, понякога с фатален край, са свързвани с панкреатит, чернодробна недостатъчност/чернодробна стеатоза, бъбречна недостатъчност и по-високи серумни нива на лактата. Предписването на нуклеозидни аналози на пациенти (особено на жени с наднормено тегло) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за чернодробно заболяване трябва да става особено внимателно. Наложително е такива пациенти да бъдат внимателно проследявани.

За да се различи повишаването на трансаминазите като отговор на лечението от повишаването им във връзка с лактатна ацидоза, е необходимо лекарите да се уверят, че промените в нивата на ALT са свързани с подобрение в останалите лабораторни маркери на хроничния хепатит В.

Ко-инфекция с хепатит С или D: Няма данни за ефикасността на адефовир дипивоксил при пациенти с ко-инфекция с хепатит С или хепатит D.

Ко-инфекция с HIV: Има ограничени данни относно безопасността и ефикасността на 10 mg адефовир дипивоксил при пациенти с хроничен хепатит В, ко-инфектирани с HIV. Към настоящия момент няма наблюдения ежедневното дозиране на 10 mg адефовир дипивоксил да води до проява на мутации на обратната транскриптаза на HIV, обуславящи резистентност към адефовир. Въпреки това, съществува потенциален риск от селектиране на HIV щамове, които да са резистентни към адефовир и евентуално с кръстосана резистентност към други антивирусни лекарствени продукти.

Доколкото е възможно, лечението на хепатит В с адефовир дипивоксил при пациенти с HIV ко-инфекция трябва се прилага само при пациенти, чиято HIV РНК се контролира. Установено е, че лечението с 10 mg адефовир дипивоксил не е ефективно срещу репликацията на HIV и следователно медикаментът не може да се прилага за контролиране на инфекция с HIV.

Пациенти в напреднала възраст: Клиничният опит при пациенти > 65-годишна възраст е много ограничен. Адефовир дипивоксил трябва да се предписва внимателно на пациенти в напреднала възраст, като се има предвид, че при пациенти в тази възрастова група по-често се

среща понижена бъбречна или сърдечна функция, че е повишен броят на съпътстващите заболявания и че пациентите по-често приемат и други лекарствени продукти.

Общо: Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че няма доказателства лечението с адефовир дипивоксил да води до понижаване риска от предаване на вируса на хепатит В на други хора и следователно трябва да се вземат подходящи предпазни мерки.

Нерпера съдържа лактоза монохидрат. Следователно пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията има само при възрастни.

Възможността за евентуални взаимодействия между адефовир и други лекарствени продукти, осъществени чрез CYP450, е малка. Това заключение се базира на резултатите на *in vitro* експерименти, при които адефовир не е повлиял нито една от известните изоформи на CYP, за които се знае, че участват в метаболизма на медикаменти при хората, и на познатия път на елиминиране на адефовир. Клинично проучване при пациенти с чернодробна трансплантация е показало отсъствие на фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на адефовир дипивоксил 10 mg веднъж дневно и такролимус – имunosупресор, който основно се метаболизира чрез CYP450 системата. Също така се предполага, че фармакокинетичното взаимодействие между адефовир и имunosупресора циклоспорин е малко вероятно, тъй като циклоспорин има същия път на метаболизиране като такролимус. Въпреки това, имайки предвид, че такролимус и циклоспорин може да засегнат бъбречната функция, се препоръчва внимателно следене, когато някое от тези две лекарствени средства се прилага едновременно с адефовир дипивоксил (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на 10 mg адефовир дипивоксил и 100 mg ламивудин не е променило фармакокинетиката на нито един от двата лекарствени продукта.

Адефовир не променя фармакокинетиката на триметоприм/сулфаметоксазол, парацетамол, ибупрофен, тенофовир дизопроксил фумарат и такролимус - пет лекарствени продукта, които също подлежат на тубулна секреция или могат да я засегнат.

Фармакокинетиката на адефовир остава непроменена при едновременно приложение на 10 mg адефовир дипивоксил с триметоприм/сулфаметоксазол, парацетамол или тенофовир дизопроксил фумарат (вж. точка 4.4). Сравнението с по-стари фармакокинетични данни от здрави индивиди и пациенти, инфектирани с HBV, предполага, че фармакокинетиката на адефовир също остава непроменена при едновременно приложение на такролимус.

Едновременното приложение на 10 mg адефовир дипивоксил и 800 mg ибупрофен 3 пъти дневно е довело до повишаване на AUC и C_{max} за адефовир съответно с 23 % и с 33 %. Приема се, че това нарастване се дължи повече на повишената бионаличност, отколкото на намаляване на бъбречния клирънс и не се смята за клинично значимо.

Адефовир се екскретира от бъбреците чрез комбинация от гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Не е проучван ефекта от едновременното приложение на 10 mg адефовир дипивоксил с други лекарствени продукти, които се екскретират от бъбреците или такива, за които е известно, че засягат бъбречната функция, с изключение на ибупрофен, ламивудин, парацетамол, триметоприм/сулфаметоксазол, тенофовир дизопроксил фумарат и такролимус. Едновременното приложение на 10 mg адефовир дипивоксил заедно с други лекарствени продукти, които се елиминират чрез тубулна секреция или променят тубулната функция може да доведе до повишаване както на серумната концентрация на адефовир, така и на концентрацията на другия лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

При прилагане на адефовир дипивоксил в дози 6 до 12 пъти по-високи от дозата от 10 mg, препоръчвана за лечение на хроничен хепатит В, не са установени взаимодействия със зидовудин, нелфинавир, невирапин, индинавир, ефавиренц, делавирдин или ламивудин. Едновременното приложение на 60 mg адефовир дипивоксил с меки капсули саквинавир е довело до повишаване на AUC за адефовир (20 %), а едновременното му приложение с буферирани таблетки диданозин – до повишаване на AUC за диданозин (29 %). Приема се, че нито едно от двете повишавания в системната експозиция нямат клинично значение.

Няма данни за едновременното приложение с други лекарствени продукти (вкл. интерферон).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Няма достатъчно данни за употребата на адефовир дипивоксил при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни с интравенозно приложение на адефовир показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Проучвания при животни с перорално приложение не показват тератогенни или фетотоксични ефекти.

Адефовир дипивоксил трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надвишава потенциалните рискове за плода.

Няма данни за ефект на адефовир дипивоксил върху предаването на HBV от майката на кърмачето. По тази причина трябва да се спазват стандартните препоръчителни процедури за имунизация на кърмачетата, за да се избегне заразяване на новородените с HBV.

Имайки предвид, че потенциалните рискове за развиващия се човешки плод не са известни, се препоръчва жените с детероден потенциал, лекувани с адефовир дипивоксил, да използват ефективна контрацепция.

Кърмене: Не е известно дали адефовир се екскретира с майчината кърма. Майките, приемащи таблетки адефовир дипивоксил, трябва да бъдат инструктирани да не кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Наблюдавани са клинични и лабораторни доказателства за обостряне на хепатита след прекратяване на лечението с 10 mg адефовир дипивоксил (вж. точка 4.4).

Опит при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване: Оценката на нежеланите реакции се базира на две плацебо-контролирани проучвания, обхващащи 522 пациента с хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване, които са били подложени на лечение с адефовир дипивоксил (n=294) или приемали плацебо (n=228) в продължение на 48 седмици в условията на двойно-сляп опит.

По-долу са изброени нежеланите реакции, подредени по органни системи и честота, за които се смята, че поне е възможно да са свързани с прилаганото лечение през първите 48 седмици. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта. По честота се разделят на много чести ($\geq 1/10$) или чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Нарушения на нервната система:

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): главоболие.

Стомашино-чревни нарушения:

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): коремна болка, диария, гадене, диспепсия, газове.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести ($\geq 1/10$): астения.

След продължение на лечението на 125 HBeAg-отрицателни пациенти (с продължителност до 240 седмици) общо не се наблюдава промяна в естеството на нежеланите реакции. Не са наблюдавани клинично значими промени на бъбречната функция. Наблюдавани са обаче леки до средни повишавания на серумните концентрации на креатинина, хипофосфатемия и намаляване концентрациите на карнитина съответно при 3 %, 4 % и 6 % от пациентите, продължили лечението.

Опит при пациенти с резистентен към ламивудин HBV преди и след трансплантация:

Пациенти преди (n=226) и след (n=241) чернодробна трансплантация с хроничен хепатит В и резистентен към ламивудин HBV са лекувани с 10 mg адефовир дипивоксил един път дневно за не повече от 203 седмици, съответно в продължение на средно 51 и 99 седмици. По-долу са изброени нежеланите реакции, подредени по органни системи и честота, за които се приема, че поне е възможно да са свързани с прилаганото лечение. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта. По честота се разделят на много чести ($\geq 1/10$) или чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Нарушения на нервната система:

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): главоболие.

Стомашино-чревни нарушения:

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): коремна болка, повръщане, диария, гадене.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): обрив, сърбеж.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Много чести ($\geq 1/10$): повишаване на креатинина.

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): бъбречна недостатъчност, нарушена бъбречна функция, хипофосфатемия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): астения.

Много често се наблюдават промени в серумния креатинин. Такива промени са наблюдавани при пациенти с множествени рискови фактори за промени на бъбречната функция, вкл. едновременно приложение на циклоспорин и такролимус. Обикновено са били леки до средни по тежест, въпреки че са описани няколко случая на развитие на бъбречна недостатъчност. При 4 % от пациентите (19/467) се е наложило прекратяване на лечението с адефовир дипивоксил поради развитие на нежелани бъбречни реакции

Опит от постмаркетинговия период: В допълнение към нежеланите лекарствени реакции, установени от клинични проучвания, следните нежелани реакции са били установени от приложението на адефовир дипивоксил след одобрението за употреба.

Стомашино-чревни нарушения:

Честота неизвестна: панкреатит.

4.9 Предозиране

Приложението на 500 mg адефовир дипивоксил дневно в продължение на 2 седмици и на 250 mg дневно в продължение на 12 седмици е довело до развитие на изброените по-горе стомашно-чревни нарушения и на анорексия.

В случаи на предозиране състоянието на пациентите трябва да се следи за показатели на интоксикация и при необходимост да се провежда стандартно поддържащо лечение.

Адефовир може да се отстрани чрез хемодиализа; средният клирънс на адефовир при хемодиализа е 104 ml/min. Не е проучвана елиминацията на адефовир чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF08.

Адефовир дипивоксил е орален *prodrug* на адефовир, представляващ ацикличен нуклеотид фосфонат, аналог на аденозин-монофосфата, който попада чрез активен транспорт в клетките на бозайниците, където се конвертира от ензимите на гостоприемника до адефовир дифосфат. Адефовир дифосфат инхибира вирусните полимерази, конкурирайки се за директно свързване с естествения субстрат (деоксиаденозин трифосфат) и веднъж включен във вирусната ДНК, той води до терминиране на ДНК-веригата. Адефовир дифосфат селективно инхибира ДНК полимеразите на HBV в концентрации съответно 12 пъти, 700 пъти и 10 пъти по-ниски от тези, необходими за съответното инхибиране на човешките ДНК полимерази α , β и γ . Вътреклетъчният полуживот на адефовир дифосфат в активирани лимфоцити и в лимфоцити в покой е 12-36 часа.

Адефовир е активен срещу Hepadna вируси *in vitro*, вкл. всички често срещани форми на резистентни към ламивудин HBV (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), свързани с фамцикловир мутации (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S или rtV207I) и *escape* мутации спрямо хепатит В имуноглобулина (rtT128N и rtW153Q) и в *in vivo* животински модели на репликацията на Hepadna вирус.

Клиничен опит: Доказването ползата от адефовир дипивоксил се базира върху хистологични, вирусологични, биохимични и серологични резултати, настъпващи при възрастни с:

- HBeAg позитивен и HBeAg отрицателен хроничен хепатит В с компенсирано чернодробно заболяване.
- клинични доказателства за резистентен към ламивудин HBV с компенсирано или декомпенсирано чернодробно заболяване, вкл. пациенти преди или след чернодробна трансплантация или ко-инфектирани с HIV. В повечето от тези проучвания адефовир дипивоксил 10 mg е бил прибавен към настоящето лечение с ламивудин при пациенти, при които то е било неефикасно. Все още не е установена оптималната лечебна стратегия за пациенти с резистентен на ламивудин HBV. Затова не е известно дали адефовир дипивоксил трябва да се прибави към настоящето лечение с ламивудин или пациентите трябва да бъдат лекувани само с адефовир дипивоксил.

Пациентите в тези клинични проучвания са били с активна вирусна репликация (HBV ДНК $\geq 100\,000$ копия/ml) и повишени нива на ALT ($\geq 1,2$ x Горна Граница на Нормата (ГГН)).

Опит при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване: Резултатите от две плацебо-контролирани проучвания (общо n=522) с HBeAg позитивни или HBeAg отрицателни пациенти с хроничен хепатит В и компенсирано чернодробно заболяване показват, че значимо повече пациенти ($p < 0,001$) в групите, лекувани с 10 mg адефовир дипивоксил (съответно 53 и 64 %), са имали хистологично подобрение спрямо изходното състояние след 48 седмици в сравнение с групите, приемали плацебо (25 и 33 %). Подобрението е било дефинирано като намаляване на некроинфламаторния индекс на Knodell с два или повече пункта спрямо изходния без влошаване на фиброзния индекс на Knodell. Хистологичното подобрение е било наблюдавано независимо от изходните демографски характеристики и характеристиките на хепатит В, вкл. предхождащо лечение с интерферон-алфа. Високите изходни нива на ALT ($\geq 2 \times$ ГГН), на индекса на Knodell за хистологична активност (*Histology Activity Index*, HAI) (≥ 10) и ниска HBV ДНК ($< 7,6 \log_{10}$ копия/ml) се свързват с по-голямо хистологично подобрение. Анонимизираната рангова оценка на некроинфламаторния и фиброзния индекс в началото на проследяването и след 48 седмици показва, че пациентите лекувани с 10 mg адефовир дипивоксил имат подобрение на некроинфламаторния и фиброзния индекс в сравнение с пациентите, приемали плацебо.

Оценката на промените във фиброзата след 48-седмично лечение, оценени с индексите на Knodell, потвърждават, че при пациенти, лекувани с 10 mg адефовир дипивоксил, се наблюдава по-изразена регресия и по-слаба прогресия на фиброзата в сравнение с пациентите на плацебо.

В двете споменати по-горе проучвания лечението с 10 mg адефовир дипивоксил в сравнение с плацебо е довело до значително намаляване на HBV ДНК в серума (съответно 3,52 и 3,91 \log_{10} копия/ml срещу 0,55 и 1,35 \log_{10} копия/ml), увеличение дела на пациентите с нормализиране на нивата на ALT (48 и 72 % срещу 16 и 29 %) или дела на пациентите с HBV ДНК в серума под минималната граница на чувствителност на теста (< 400 копия/ml Roche Amplicor Monitor PCR тест) (21 и 51 % срещу 0 %). В проучването с HBeAg позитивни пациенти HBeAg сероконверсията (12 %) и понижаването на HBeAg (24 %) са били значително по-чести при пациенти, получаващи 10 mg адефовир дипивоксил, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (съответно 6 % и 11 %) след 48-седмично лечение.

В проучването на HBeAg позитивни пациенти лечението по-продължително от 48 седмици е довело до допълнително понижаване на серумните нива на HBV ДНК и допълнително увеличение дела на пациентите с нормализиране на нивата на ALT, изчезване на HBeAg и сероконверсия.

В проучването на HBeAg отрицателни пациенти, лекувани с адефовир дипивоксил (0-48 седмици), те са били повторно сляпо рандомизирани да продължат терапията с адефовир дипивоксил или с плацебо за допълнителни 48 седмици. През седмица 96 при пациентите, приемащи адефовир дипивоксил 10 mg, супресията на HBV в серума е била запазена на същото ниво, както в края на седмица 48. При над две трети от тях тази супресия на HBV ДНК се свързва с нормализиране на нивата на ALT. При по-голямата част от пациентите, прекратили лечението с адефовир дипивоксил, серумните нива на HBV ДНК и ALT са се върнали към изходните стойности.

Лечението с адефовир дипивоксил е довело до подобрение на чернодробната фиброза, сравнено между изходното състояние и след 96 седмици на лечение, оценено с индекса на Ishak (средна промяна: $\Delta = -1$). При различните групи не е установена промяна в средния индекс на фиброзата според индекса на Knodell.

На HBeAg отрицателни пациенти, завършили първите 96 седмици от проучването, които са приемали адефовир дипивоксил в интервала 49-та 96-та седмица, е предложено отново да се подложат на отворено лечение с адефовир дипивоксил за времето от 97-а до 240-а седмица. При около две трети от пациентите серумните нива на HBV ДНК са останали под минималния праг на чувствителност на теста, а при около две трети нивата на ALT са се нормализирали след прилагането на адефовир дипивоксил до седмица 240. Клинично и статистически значимо

подобрене на фиброзата е наблюдавано в промените на индекса на Ishak от началото на лечението с адефовир дипивоксил до края на проучването (седмица 240) (средна промяна: $\Delta = -1$). При 7 от 12 пациента (58 %) с мостовидна фиброза или цироза в началото на лечението е наблюдавано подобрене в индекса на фиброзата по Ishak ≥ 2 точки до края на проучването. При пет пациента е постигната HBsAg сероконверсия, която е била трайна (HBsAg отрицателни/HBsAb позитивни).

Опит при пациенти с резистентен на ламивудин HBV преди и след чернодробна трансплантация: В рамките на клинично проучване, обхващащо 394 пациента с хроничен хепатит В с резистентен на ламивудин HBV преди чернодробна трансплантация (n=186) и след чернодробна трансплантация (n=208) лечението с 10 mg адефовир дипивоксил е довело до средно понижаване на серумната HBV ДНК, съответно с 4,1 и 4,2 \log_{10} копия/ml през седмица 48. В групата преди и в тази след чернодробна трансплантация при съответно 77 от 109 (71 %) и 64 от 159 (40 %) пациента серумните нива на HBV ДНК през 48-мата седмица са останали под минималния праг на чувствителност на теста ($< 1\ 000$ копия/ml Roche Amplicor Monitor PCR тест). Лечението с 10 mg адефовир дипивоксил е показало сходна ефикасност без да са от значение мутациите на ДНК-полимеразата на HBV, определящи изходната резистентност към ламивудин. Наблюдавано е подобрене или стабилизиране на индекса на Child-Pugh-Turcotte. При 51 до 85 % от пациентите е наблюдавано нормализиране на нивата на ALT, албумина, билирубина и протромбиновото време през седмица 48.

В групата преди чернодробна трансплантация при 25 от 33 (76 %) пациента са достигнати нива на HBV ДНК под минималния праг на чувствителност на теста, а при 84 % от пациентите е достигнато нормализиране на нивото на ALT през седмица 96. В групата след чернодробна трансплантация са достигнати нива на HBV ДНК под минималния праг на чувствителност на теста при 61 от 94 (65 %) пациента през седмица 96 и при 35 от 45 (78 %) пациента през седмица 144. Съответно 70 % и 58 % от пациентите са имали нормализиране на нивата на ALT към същите два момента. Не е известна връзката между клиничното значение на тези резултати и хистологичните показатели на подобрене.

Опит при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване и с резистентен на ламивудин HBV: Резултатите от едно двойно-сляпо сравнително проучване при пациенти с хроничен хепатит В и резистентен на ламивудин HBV (n=58) показват, че 48-седмично лечение с ламивудин не води до средно понижаване на нивото на HBV ДНК в сравнение с изходните нива. Четиридесет и осем седмично лечение с адефовир дипивоксил 10 mg като монотерапия или в комбинация с ламивудин е довело до сходно значимо намаляване на средните серумни нива на HBV ДНК в сравнение с изходните (съответно 4,04 \log_{10} копия/ml и 3,59 \log_{10} копия/ml). Клиничното значение на тези наблюдавани промени на количеството на HBV ДНК не е установено.

Опит при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване с резистентен на ламивудин HBV: При 40 HBeAg позитивни или HBeAg отрицателни пациенти с резистентен на ламивудин HBV и декомпенсирано чернодробно заболяване, лекувани със 100 mg ламивудин, са прибавени 10 mg адефовир дипивоксил към лечението за 52 седмици, което е довело до понижаване на средните нива на HBV ДНК с 4,6 \log_{10} копия/ml. И след една година лечение е наблюдавано подобрене на чернодробната функция.

Опит при пациенти с ко-инфекция с HIV и резистентен на ламивудин HBV: При едно отворено проучване, обхващащо 35 пациента с хроничен хепатит В с резистентен на ламивудин HBV и ко-инфекция с HIV, продължителното лечение с 10 mg адефовир дипивоксил е довело до прогресивно намаляване на серумните нива на HBV ДНК и ALT по време на целия курс на лечението до 144-та седмица.

Клинична резистентност при пациенти, приемащи адефовир дипивоксил като монотерапия или в комбинация с ламивудин: В няколко клинични проучвания (HBeAg позитивни, HBeAg отрицателни, преди и след чернодробна трансплантация, с резистентен на ламивудин

HBV пациенти и ко-инфектирани с HIV пациенти с резистентен на ламивудин HBV) са извършени анализи на генотипа на HBV от изолати от 379 от общо 629 пациента, лекувани с адефовир дипивоксил в продължение на 48 седмици. Не са били установени мутации на HBV ДНК полимеразата, които не са свързани с резистентност към адефовир; генотипизирането е било извършвано в началото и през 48-ата седмица. След 96, 144, 192 и 240 седмици на лечение с адефовир дипивоксил е била изследвана резистентността при съответно 293, 221, 116 и 64 пациента. Установени са две нови мутации с постоянен локус в гена на HBV полимеразата (rtN236T и rtA181V), които са отговорни за клинична резистентност към адефовир дипивоксил. Сумарната вероятност за развитието на тези мутации за резистентност към адефовир при всички пациенти, лекувани с адефовир дипивоксил, е съответно 0 % през седмица 48 и около 2 %, 7 %, 14 % и 25 % през седмици 96, 144, 192 и 240.

Проучвания за клинична резистентност при прилагане на монотерапия при пациенти, които до тогава не са били лекувани с нуклеозиди: Сумарната вероятност за развитие на мутации за резистентност към адефовир при пациенти, лекувани с адефовир дипивоксил като монотерапия (проучване върху HBeAg отрицателни пациенти), е била 0 %, 3 %, 11 %, 18 % и 29 % след съответно 48, 96, 144, 192 и 240 седмици. В допълнение към това вероятността за развитие на резистентност към адефовир дипивоксил в дългосрочен план (4 до 5 години) е значително по-ниска при пациенти със серумно ниво на HBV ДНК под минималния праг на чувствителност на теста (< 1 000 копия/ml) през 48-ма седмица в сравнение с пациенти със серумно ниво на HBV ДНК по-високо от 1 000 копия/ml през 48-ма седмица. Честотата на свързани с адефовир мутации за резистентност сред HBeAg-позитивните пациенти е била съответно 3 % и 17 % след средна продължителност на лечението 135 и 189 седмици.

Клинична резистентност в проучвания, при които адефовир дипивоксил е прибавен към вече настоящето лечение с ламивудин при пациенти с резистентност към ламивудин: В отворено проучване при пациенти преди и след чернодробна трансплантация, при които е имало клинично доказана резистентност на HBV към ламивудин, не са наблюдавани мутации, свързани с резистентност към адефовир през 48-ата седмица. При нито един от пациентите, на които са прилагани едновременно адефовир дипивоксил и ламивудин за общ период до 3 години, не се е развила резистентност към адефовир дипивоксил. Обаче при четирима пациента, при които лечението с ламивудин е било прекъснато, се е развила мутация rtN236T, докато са получавали монотерапия с адефовир дипивоксил, което е довело до повторна поява на HBV в серума.

Наличните към момента клинични и *in vitro* данни сочат, че HBV, който експресира мутацията за резистентност към адефовир rtN236T, е чувствителен към ламивудин. Неокончателни клинични и *in vitro* данни сочат, че мутацията за резистентност към адефовир rtA181V може да обуслови понижена чувствителност към ламивудин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Адефовир дипивоксил е дипивалоилоксиметил-естерен *prodrug* на активната субстанция адефовир. Бионаличността на адефовир след перорално приемане на 10 mg адефовир дипивоксил е 59 %. След перорално приложение на единична доза от 10 mg адефовир дипивоксил при пациенти с хроничен хепатит В, средният максимум (интервал) на серумната концентрация (C_{max}) е била достигната след 1,75 часа (0,58-4,0 часа). Средните стойности на C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ са били съответно 16,70 (9,66-30,56) ng/ml и 204,40 (109,75-356,05) ng·h/ml. Системната експозиция на адефовир не се променя, ако дозата от 10 mg адефовир дипивоксил се приеме с храна, богата на мазнини. t_{max} се забавя с 2 часа.

Разпределение: Предклинични проучвания показват, че след перорално приложение на адефовир дипивоксил, адефовир се разпределя в повечето тъкани, като най-високи са концентрациите в бъбреците, черния дроб и тъканите на червата. Измереното *in vitro* свързване на адефовир към човешките плазмени или серумни протеини е ≤ 4 %, при концентрации на

адефовир в интервала 0,1 до 25 µg/ml. Обемът на разпределение при достигане на стационарното състояние след интравенозно приложение на 1,0 mg/kg/ден или на 3,0 mg/kg/ден е съответно 392±75 ml/kg и 352±9 ml/kg.

Биотрансформация: След перорално приложение адефовир дипивоксил бива бързо превърнат до адефовир. Приложен в много високи концентрации (> 4 000-пъти) от наблюдаваните *in vivo*, адефовир не инхибира никой от следните човешки изоформи на CYP450: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. На база резултатите от тези *in vitro* експерименти и познатия път на елиминиране на адефовир се приема, че вероятността за взаимодействия на адефовир с други лекарствени продукти чрез CYP450 е малка.

Елиминиране: Адефовир се екскретира от бъбреците чрез комбинация от гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Средният (минимален-максимален) бъбречен клирънс за адефовир при хора с нормална бъбречна функция ($Cl_{cr} > 80$ ml/min) е 211 ml/min (172-316 ml/min), около два пъти по-висок от изчисления по метода на Cockcroft-Gault креатининов клирънс. След повторно приложение на 10 mg адефовир дипивоксил 45 % от дозата се открива в урината в следващите 24 часа под формата на адефовир. Плазмените концентрации на адефовир спадат по биэкспоненциална крива със средна стойност на терминалния елиминационен полуживот от 7,22 h (4,72-10,70 h).

Линеарност/не-линеарност: Фармакокинетиката на адефовир е пропорционална на дозата адефовир дипивоксил, приложена в интервала от 10 до 60 mg. Повторното приложение на 10 mg адефовир дипивоксил дневно не повлиява фармакокинетиката на адефовир.

Пол, възраст, етническа принадлежност: Фармакокинетиката на адефовир при мъже и жени е сходна. Не са провеждани фармакокинетични проучвания при деца или при пациенти в напреднала възраст. Проучванията на фармакокинетиката са провеждани основно върху пациенти от Кавказката раса. Наличните данни не предполагат наличие на различия във фармакокинетиката в зависимост от расата.

Бъбречни увреждания: В следващата таблица са представени средните стойности (\pm SD (*standard deviation*, стандартно отклонение)) на фармакокинетичните параметри на адефовир след прилагане на единична доза от 10 mg адефовир дипивоксил при пациенти с различна степен на бъбречни увреждания :

Групи според бъбречната функция	Нормална	Леки увреждания	Средни увреждания	Тежки увреждания
Изходен креатининов клирънс (ml/min)	> 80 (n=7)	50-80 (n=8)	30-49 (n=7)	10-29 (n=10)
C_{max} (ng/ml)	17,8±3,2	22,4±4,0	28,5±8,6	51,6±10,3
$AUC_{0-\infty}$ (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
$CL_{b\ddot{u}br\ddot{e}chen}$ (ml/min)	231±48,9	148±39,3	83,9±27,5	37,0±18,4

След четиричасов период на хемодиализа са отделени приблизително 35 % от дозата адефовир. Не е проучвано отделянето на адефовир чрез перитонеална диализа.

При пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min или при такива с КСБН, на които се налага хемодиализа, се препоръчва да се адаптира дозовият интервал за приложение на 10 mg адефовир дипивоксил (вж. точка 4.2)

Няма проучвания върху фармакокинетиката на адефовир при пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min и при пациенти с КСБН, при които се използват други форми на диализа (напр. амбулаторна перитонеална диализа) (вж. точка 4.4).

Чернодробни увреждания: Фармакокинетичните характеристики при пациенти със средни и тежки чернодробни увреждания са подобни на тези при здрави доброволци (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Най-същественият ограничаващ дозата токсичен ефект, свързан с приложението на адефовир дипивоксил при животни (мишки, плъхове и маймуни), е тубулна нефропатия, характеризираща се с хистологични изменения и/или повишаване на урейния азот в кръвта и серумните нива на креатинина. Тази нефротоксичност е наблюдавана при животни при системно приложение на поне 3 до 10 пъти по-високи дози от тези, които се получават при хора, при приложението на препоръчаната терапевтична доза от 10 mg/ден.

Не са били установени никакви ефекти върху мъжкия или женския фертилитет или репродуктивната активност, както и ембриотоксичност или тератогенност при плъхове и зайци след перорално приложение на адефовир дипивоксил.

След интравенозното приложението на адефовир на бременни плъхове в дози със значителна матернална токсичност (системна експозиция на 38 пъти по-високи от терапевтичните при хора дози) е наблюдавана ембриотоксичност и повишена честота на малформации на плода (аназарка, хлътнали очни ябълки, умбиликална херния, пречупена опашка). Не са наблюдавани нежелани ефекти върху развитието при системна експозиция на приблизително 12 пъти по-високи от терапевтичните при хора дози.

Установена е мутагенност на адефовир дипивоксил при *in vitro* Mouse Lymphoma Cell теста (с или без метаболитна активация) с мишки. Адефовир дипивоксил няма кластогенен ефект при *in vivo* микронуклеарния тест с мишки.

При тестове за микробна мутагенност, включващи *Salmonella typhimurium* (Еймс) и *Escherichia coli*, адефовир няма мутагенен ефект, както при наличие, така и при отсъствие на метаболитна активация. Адефовир е довел до хромозомни аберации при *in vitro* тест с човешки лимфоцити от периферна кръв без метаболитна активация.

При дългосрочни проучвания за карциногенност на адефовир дипивоксил при плъхове и мишки не е установено повишаване честота на тумори, които да са свързани с прилаганото лечение (при системна експозиция на приблизително 10 и 4 пъти по-високи дози от тези, които се получават при хора при приложението на терапевтична доза от 10 mg/ден).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прежелатинизирано нишесте
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Талк
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Нерseга се доставя в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка. Всяка бутилка съдържа 30 таблетки, силикагел за поглъщане на влагата и влакнест разделител на опаковката.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 таблетки и 3 бутилки с по 30 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CV1 6GT
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

06 март 2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.eu.int/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Gilead Sciences Limited
13 Stillorgan Industrial Park
Blackrock Co. Dublin
Ирландия

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА КУТИЯ И БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нерсера 10 mg таблетки
Adefovir dipivoxil

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 10 mg адефовир дипивоксил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки.
3 x 30 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {мм/гггг}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB1 6GT
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/251/001 30 таблетки
EU/1/03/251/002 3 x 30 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Нерсера
[само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Нерсера 10 mg таблетки

Adefovir dipivoxil (Адефовир дипивоксил)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Нерсера и за какво се използва
2. Преди да приемете Нерсера
3. Как да приемате Нерсера
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Нерсера
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА НЕPSERA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

- Нерсера принадлежи към групата на антивирусните лекарства.
- Нерсера се прилага за лечение на хронични инфекции с вируса на хепатит В (HBV) при възрастни.
- Хепатит В се причинява от инфекция с вируса на хепатит В, който води до увреждане на черния дроб. Нерсера намалява количеството на вируса в тялото Ви и е установено, че намалява уврежданията на черния дроб.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ НЕPSERA

Не приемайте Нерсера

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към адефовир дипивоксил или към някоя от останалите съставки на Нерсера.

Обърнете специално внимание при употребата на Нерсера

Уведомете Вашия лекар, ако в миналото сте имали заболяване на бъбреците или ако изследвания на кръв или урина са показали наличие на проблеми с бъбреците.

Нерсера може да засегне бъбречната Ви функция.

Преди и в хода на лечението Вашият лекар може да назначи лабораторни изследвания, за да провери дали бъбреците Ви и черният Ви дроб работят нормално. В зависимост от резултатите на тези изследвания лекарят Ви може да Ви посъветва да промените честотата на приема на Нерсера.

При някои пациенти са наблюдавани прояви или промени в кръвните изследвания, показващи влошаване на хепатита след спиране на лечението с Нерсера. Затова е препоръчително Вашият лекар да проследи здравословното Ви състояние след края на лечението с Нерсера. Може да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца.

Нерсера е тясно свързан с група лекарства, които могат да причинят лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта) и увеличаване на черния дроб. Редица прояви като напр. гадене, повръщане и болки в корема може да са знак за развитието на лактатна ацидоза. Тази рядка, но тежка нежелана реакция понякога е смъртоносна. Лактатна ацидоза се наблюдава по-често при жените и особено, когато са с изразено наднормено тегло. Вашият лекар ще проследява редовно здравословното ви състояние, докато приемате Нерсера.

Ако сте HIV позитивен този медикамент няма да овладее инфекцията с HIV.

Нерсера не намалява риска за предаване на HBV на околните при сексуален контакт или чрез заразяване по кръвен път. Затова е важно да продължите да вземате подходящи мерки за предпазване на околните от инфектиране с HBV. Съществува ваксина за предпазване от инфектиране с HBV на хора, изложени на риск.

Нерсера не трябва да се прилага на деца или юноши.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Това е особено важно, ако приемате други лекарства, които биха могли да увредят бъбреците Ви като напр. ванкомицин и аминогликозиди (за бактериални инфекции), амфотерицин В (за гъбични инфекции), фоскарнет (за вирусни инфекции) и пентамидин (за инфекции) или лекарства, които биха могли да взаимодействат с Нерсера като напр. цидофовир и тенофовир дизопроксил фумарат (за вирусни инфекции).

Прием на Нерсера с храни и напитки

Нерсера може да се приема с или без храна.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Няма ясни доказателства, че приемът на Нерсера е безопасен за хора по време на бременност. По тази причина жените в детеродна възраст, лекувани с Нерсера, трябва да използват ефективни контрацептивни методи, за избягване на забременяване

Не е известно дали активната съставка на лекарството се отделя с човешката кърма. Майките-кърмачки не трябва да кърмят по време на лечението с Нерсера.

Шофиране и работа с машини

Няма информация относно ефекта върху способността за шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Нерсера

Нерсера съдържа лактоза монохидрат. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ NEPSERA

Винаги приемайте Нерсера точно както Ви е казал Вашия лекар, за да сте сигурни в пълната ефективност на лекарството и да намалите риска от развитие на резистентност към лечението с него. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната доза е 10 mg дневно, перорално (през устата) с или без храна.

Ако имате проблеми с бъбреците, Вашият лекар може да Ви предпише друга схема на лечение.

Важно е да не приемате по-голяма от предписаната от Вашия лекар доза и да не променяте обичайната доза на Нерсера, която приемате, освен ако не Ви е казано от Вашия лекар.

Нерсера се поема бързо. Не приемайте втора таблетка Нерсера ако сте повърнали, освен ако не е минал по-малко от един час от приема на първата.

Ако сте приели повече от необходимата доза Нерсера

Ако случайно сте приели повече таблетки Нерсера се посъветвайте с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Нерсера

Важно е да не пропускате приема на дневната доза. Ако сте пропуснали една доза на Нерсера, вземете таблетката, колкото се може по-бързо, а след това продължете по обичайната схема в обичайното време. Ако обаче времето за следващата доза приближава, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Нерсера

Пациентите не трябва да прекъсват лечението с Нерсера без да са се посъветвали с техния лекар, особено пациентите с тежко чернодробно заболяване.

Веднага уведомете Вашия лекар, ако след спиране на лечението се появят нови или необичайни прояви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Нерсера може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При пациенти, лекувани с Нерсера много често (засяга повече от 10 на всеки 100 човека, приемащи Нерсера) се наблюдава астения (обща слабост). Главоболие, гадене, чревни газове, диария, диспепсия (проблеми с храносмилането, проявяващи се с неприятно усещане в корема след хранене) и болки в корема се срещат често (засягат 1 до 10 на всеки 100 човека, приемащи Нерсера). Често кръвните изследвания при някои пациенти са показвали проблеми с бъбреците и при някои пациенти се е развило възпаление на задстомашната жлеза.

В допълнение към изброените по-горе нежелани реакции, при някои пациенти, очакващи чернодробна трансплантация или вече след такава, са се проявили повръщане, обриви и сърбеж (често), нежелани реакции, засягащи бъбреците (много често), вкл. бъбречна недостатъчност (често). Кръвните изследвания може да покажат понижаване на фосфатите (често) или повишаване на креатинина (много често).

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА NEPSERA

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Не използвайте Нерсера след срока на годност отбелязан върху бутилката и на картонената опаковка. Срока на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Hepsera

- Активната съставка е адефовир дипивоксил. Всяка таблетка Hepsera съдържа 10 mg адефовир дипивоксил.
- Другите съставки са прежелатинизирано нишесте, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, талк и магнезиев стеарат.

Как изглежда Hepsera и какво съдържа опаковката

Таблетките Hepsera 10 mg са кръгли, бели до почти бели на цвят. Таблетките имат шамповани означения "GILEAD" и "10" от едната страна и стилизирана форма на черен дроб от другата. Таблетките Hepsera 10 mg се доставят в бутилки, съдържащи 30 таблетки и силикагел за поглъщане на влагата. Силикагел се съдържа в отделно саше и не трябва да се поглъща.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 таблетки и 3 бутилки с по 30 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB1 6GT
Великобритания

Производител:

Gilead Sciences Limited
13 Stillorgan Industrial Park
Blackrock
County Dublin
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 96 15 680

España

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

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 42 73 70 70

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 96 15 680

Latvija

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

Lietuva

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно одобрение на листовката {MM/ГГГГ}.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.emea.eu.int/>.