

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hepsera 10 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg адефовир дипивоксил (adefovir dipivoxil).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 107,4 mg (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Бели до почти бели, кръгли таблетки, с плоски страни и заоблени ръбове, с диаметър 7 mm, с шамповани 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. За започване на лечение с Hepsera трябва да се мисли единствено когато използването на алтернативно антивирусно средство с по-висока генетична бариера за резистентност не е възможно или не е подходящо (вж. точка 5.1).
- декомпенсирано чернодробно заболяване в комбинация с второ средство без кръстосана резистентност към Hepsera.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

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.

При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, адефовир трябва винаги да се използва в комбинация с второ средство, без кръстосана резистентност към адефовир, за да се намали риска от резистентност и да се постигне бърза вирусна супресия.

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 без цироза лечението трябва да се прилага поне 6-12 месеца, след като се потвърди HBe сероконверсия (изчезване на HBeAg и на HBV ДНК с установяване на анти-HBe), или до HBs сероконверсия, или до загуба на ефикасност (вж. точка 4.4). След прекратяване на лечението серумните нива на ALT и HBV ДНК трябва да се следят редовно, за да се открие късен вирусологичен рецидив.
- При HBeAg отрицателни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне до HBs сероконверсия или при поява на доказателства за загуба на ефикасност. При продължително лечение над 2 години се препоръчва редовно преоценяване, за да се потвърди дали продължаването на избраната терапия остава подходящо за пациента.

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

Популация в старческа възраст

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

Пациенти с бъбречно увреждане

Адефовир се елиминира чрез бъбречна екскреция и адаптиране на дозовия интервал се налага при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min или на диализа. 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.

Пациенти с креатининов клирънс между 30 и 49 ml/min

Препоръчва се при тези пациенти адефовир дипивоксил (една таблетка от 10 mg) да се прилага на всеки 48 часа. Има само ограничени данни за безопасността и ефикасността на тези препоръки за адаптиране на дозовите интервали. Затова при такива пациенти клиничните резултати от лечението и бъбречната функция трябва да се следят внимателно (вж. точка 4.4).

Пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min и пациенти на диализа

Няма данни за безопасността и ефикасността в подкрепа на употребата на адефовир дипивоксил при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min или на диализа. Поради това при тези пациенти не се препоръчва употребата на адефовир дипивоксил и тя трябва да се има предвид, само ако потенциалната полза надвишава потенциалните рискове. В този случай ограничените налични данни сочат, че на пациенти с креатининов клирънс между 10 и 29 ml/min адефовир дипивоксил (една таблетка от 10 mg) може да се прилага на всеки 72 часа; на пациенти на хемодиализа адефовир дипивоксил (една таблетка от 10 mg) може да се прилага на всеки 7 дни след 12-часова непрекъсната диализа (или 3 диализни сеанса, всеки с продължителност 4 часа). 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 (вж. точки 4.4 и 4.8). Няма препоръки относно дозовите интервали при други пациенти на диализа (напр. такива на амбулаторна перитонеална диализа) или при пациенти, които не са на диализа, с креатининов клирънс по-нисък от 10 ml/min.

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Пациенти с резистентност

Рефрактерните на ламивудин пациенти и пациентите носители на HBV с доказана резистентност към ламивудин (мутации на rtL180M, rtA181T и/или rtM204I/V) не трябва да бъдат лекувани с адефовир дипивоксил като монотерапия, за да се намали рискът от резистентност към адефовир. Адефовир може да се използва в комбинация с ламивудин при рефрактерните на ламивудин пациенти и пациентите носители на HBV с мутации на rtL180M и/или rtM204I/V. Трябва, обаче, да се обмислят алтернативни схеми на лечение при пациенти носители на HBV, който има мутация rtA181T, поради риска от понижена чувствителност към адефовир (вж. точка 5.1).

За да се намали рискът от резистентност при пациенти на монотерапия с адефовир дипивоксил, трябва да се обмисли промяна на лечението, ако серумните нива на HBV ДНК останат над 1 000 копия/ml след лечение в продължение на 1 година или повече.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Hepsera при деца на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1. Hepsera не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 18 години.

Начин на приложение

Hepsera таблетките трябва да се приемат веднъж дневно, перорално с или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общо

Пациентите трябва да бъдат информирани, че не е доказано 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.

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. Дългосрочното лечение с адефовир дипивоксил може да повиши риска от бъбречно увреждане. При пациенти с нормална бъбречна функция общият риск от бъбречно увреждане е малък, но е от особено значение при пациенти както с риск за или с развита бъбречна дисфункция, така и при такива, приемащи медикаменти, които може да засегнат бъбречната функция.

Препоръчва се изчисляване на креатининовия клирънс при всички пациенти преди започване на терапията с адефовир дипивоксил и проследяване на бъбречната функция (креатининов клирънс и серумния фосфат) на всеки четири седмици по време на първата година и на всеки три месеца след това. При пациенти с риск за бъбречно увреждане трябва да се обмисли по-често следене на 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 креатининов клирънс между 30 и 49 ml/min

При тези пациенти дозовият интервал за адефовир дипивоксил трябва да бъде адаптиран (вж. точка 4.2). Освен това трябва да се следи внимателно бъбречната функция през периоди от време, индивидуално подбрани в зависимост от здравословното състояние на всеки пациент.

Пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min и пациенти на диализа

Адефовир дипивоксил не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min или на диализа. При тези пациенти приложението на адефовир дипивоксил трябва да се има предвид, само ако потенциалната полза надвишава потенциалните рискове. Ако лечението с адефовир дипивоксил се счита за крайно необходимо, дозовият интервал трябва да бъде адаптиран (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.

Пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да засегнат бъбречната функция
Адефовир дипивоксил не трябва да се прилага едновременно с тенофовир дизопроксил fumarate (Viread).

При пациенти, приемащи други лекарствени продукти, които могат да засегнат бъбречната функция или такива, които се екскретират от бъбреците (напр. циклоспорин и такролимус, интравенозни аминокликозиди, 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), се препоръчва повишено внимание. Едновременното прилагане на 10 mg адефовир дипивоксил с някой от тези лекарствени продукти може да доведе до повишаване серумната концентрация на адефовир или на другия лекарствен продукт. При тях трябва да се следи внимателно бъбречната функция през периоди от време, индивидуално подбрани в зависимост от здравословното състояние на всеки пациент.

За безопасността на бъбреците 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-заstraшени 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.

Коинфекция с хепатит С или D

Няма данни за ефикасността на адефовир дипивоксил при пациенти с коинфекция с хепатит С или хепатит D.

Коинфекция с HIV

Има ограничени данни относно безопасността и ефикасността на 10 mg адефовир дипивоксил при пациенти с хроничен хепатит В, коинфектирани 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 коинфекция 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 инфекцията с HIV.

Пациенти в старческа възраст

Клиничният опит при пациенти > 65-годишна възраст е много ограничен. Адефовир дипивоксил трябва да се предписва внимателно на пациенти в старческа 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.

Резистентност

Резистентността към адефовир дипивоксил (вж. точка 5.1) може да доведе до ребаунд на вирусно натоварване, което може да доведе до обостряне на хепатит В и при състояние на намалена чернодробна функция - до чернодробна декомпенсация и възможен фатален край. При пациенти, лекувани с адефовир дипивоксил, вирусологичният отговор трябва да се следи внимателно чрез измерване на HBV ДНК на всеки 3 месеца. Ако настъпи вирусен ребаунд, трябва да се направят изследвания за резистентност. В случай на поява на резистентност лечението трябва да се промени.

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

Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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 се екскретира от бъбреците чрез комбинация от гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. 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).

Поради високата фармакокинетична променливост на пегилирания интерферон, не може да се направят окончателни изводи относно ефекта от едновременното приложение на адефовир и пегилиран интерферон върху фармакокинетиката на нито един от двата лекарствени продукта. Въпреки че фармакокинетично взаимодействие е малко вероятно, тъй като двата продукта се елиминират по различни пътища, се препоръчва внимание при едновременното приложение на двата продукта.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употребата на адефовир дипивоксил трябва да бъде придружена от използване на ефективна контрацепция.

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на адефовир дипивоксил при бременни жени.

Проучванията при животни с интравенозно приложение на адефовир при токсични дози показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Проучванията при животни с перорално приложение не показват тератогенни или фетотоксични ефекти.

Адефовир дипивоксил не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция. 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.

Кърмене

Не е известно дали адефовир дипивоксил се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Препоръчва се майките, лекувани с адефовир дипивоксил да не кърмят техните кърмачета.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на адефовир дипивоксил върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на адефовир дипивоксил върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Очаква се Hepsera да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване най-често съобщаваните нежелани реакции по време на 48 седмици терапия с адефовир дипивоксил са били астения (13 %), главоболие (9 %), коремна болка (9 %) и гадене (5 %).

При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение с адефовир дипивоксил до 203 седмици са били повишаване на креатинина (7 %) и астения (5 %).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции е въз основа на опита от постмаркетинговото наблюдение и три основни клинични проучвания при пациенти с хроничен хепатит В:

- 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 са приемали плацебо (n=228) в продължение на 48 седмици в условията на двойно-сляп опит.
- едно отворено проучване, при което пациенти преди (n=226) и след (n=241) чернодробна трансплантация с резистентен към ламивудин HBV са били лекувани с 10 mg адефовир дипивоксил един път дневно за период до 203 седмици (медиани съответно 51 и 99 седмици).

По-долу са изброени нежеланите реакции, подредени по органични системи и честота, за които се смята, че поне е възможно да са свързани с прилаганото лечение (вж. Таблица 1). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. По честота се разделят на много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) или с неизвестна честота (установени при постмаркетинговото наблюдение за безопасност и за които не може да бъде направена оценка на честотата от наличните данни).

Таблица 1: Таблично обобщение на нежеланите реакции, свързани с адефовир дипивоксил, базирано на опита от клинични проучвания и постмаркетинговия опит

Честота	Адефовир дипивоксил
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Чести:	Главоболие
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Чести:	Диария, повръщане, коремна болка, диспепсия, гадене, газове
С неизвестна честота:	Панкреатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести:	Обрив, сърбеж
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
С неизвестна честота:	Остеомалация (проявяваща се с болки в костите и нечесто предразполагащи към фрактури) и миопатия, и двете свързани с проксимална бъбречна тубулопатия
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	
Много чести:	Повишаване на креатинина
Чести:	Бъбречна недостатъчност, нарушена бъбречна функция, хипофосфатемия
Нечести:	Проксимална бъбречна тубулопатия (включително синдром на Fanconi)
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести:	Астения

Описание на избрани нежелани реакции

Обостряне на хепатита

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

Дългосрочни данни за безопасността при пациенти с компенсирано заболяване

При едно дългосрочно проучване за безопасност при 125 HBeAg отрицателни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване, профилът на нежеланите събития остава общо непроменен след експозиция с медиана 226 седмици. Не са наблюдавани клинично значими промени на бъбречната функция. Съобщени са обаче леки до умерени повишавания на серумните концентрации на креатинина, хипофосфатемия и понижаване концентрациите на карнитина съответно при 3 %, 4 % и 6 % от пациентите на разширено лечение.

При едно дългосрочно проучване за безопасност при 65 HBeAg позитивни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване (след експозиция с медиана 234 седмици) 6 пациенти (9 %) имат потвърдено повишаване на серумния креатинин с поне 0,5 mg/dl спрямо изходното ниво, като при 2-ма пациенти проучването е прекратено поради повишените серумни концентрации на креатинина. При пациентите с потвърдено повишаване на креатинина с $\geq 0,3$ mg/dl през седмица 48 има статистически значимо по-висок риск за последващо потвърдено повишаване на креатинина с $\geq 0,5$ mg/dl. Има съобщения за хипофосфатемия и понижаване концентрациите на карнитина, всяко при съответно 3 % от пациентите на разширено лечение.

На базата на данните от постмаркетинговия опит, дългосрочното лечение с адефовир дипивоксил може да доведе до прогресивно изменение на бъбречната функция, което да доведе до бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Безопасност при пациенти с декомпенсирано заболяване

Нефротоксичността е важна особеност на профила на безопасност на адефовир дипивоксил при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. При клинични проучвания на пациенти, чакащи за трансплантация и такива след чернодробна трансплантация при 4 % от пациентите (19/467) се е наложило прекратяване на лечението с адефовир дипивоксил поради нежелани бъбречни събития.

Педиатрична популация

Поради недостатъчно данни за безопасността и ефикасността Hepsera не трябва да се прилага при деца на възраст под 18 години (вж. точки 4.2 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

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.

Механизъм на действие

Адефовир дипивоксил е перорално предлекарство 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.

Фармакодинамични ефекти

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 Нерадна 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 Нерадна вирус.

Клинична ефикасност и безопасност

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.
- резистентен към ламивудин HBV с компенсирано или декомпенсирано чернодробно заболяване, вкл. пациенти преди или след чернодробна трансплантация или коинфектирани 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.

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 %).

Подобрието 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 (≥ 2 x 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 подобрене 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 коинфекция с HIV и резистентен на ламивудин HBV

При едно отворено проучване, обхващащо 35 пациента с хроничен хепатит В с резистентен на ламивудин HBV и коинфекция 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.

При второ отворено проучване върху една група пациенти 10 mg адефовир дипивоксил и алфа-2а пегилиран интерферон са били добавени към настоящата терапия с ламивудин върху 18 коинфектирани с HIV/HBV пациенти с резистентен на ламивудин HBV. Всички пациенти са били HBeAg позитивни и са имали медианен брой на CD4 клетките 441 клетки/mm^3 (нито един пациент не е имал брой на CD4 клетките $< 200 \text{ клетки/mm}^3$). По време на терапията серумните нива на HBV ДНК са били, в сравнение с началото, значително по-ниски до 48-та седмица от лечението, докато нивата на ALT прогресивно са намалели от 12-та седмица. Въпреки това постигнатият по време на лечението отговор по отношение на HBV ДНК не се е запазил след прекъсване на лечението – при всички пациенти нивата на HBV ДНК повторно са се появили след прекратяване на лечението с адефовир дипивоксил и алфа-2а пегилиран интерферон. Нито един пациент не е станал HBsAg или HBeAg отрицателен по време на проучването. Поради малкия брой пациенти и плана на проучването (по-точно поради липсата на лечебна група с монотерапия с алфа-2а пегилиран интерферон и на лечебна група с монотерапия с адефовир) не е възможно да се направят официални изводи за най-доброто лечение на пациенти, коинфектирани с HIV и резистентен на ламивудин HBV.

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 коинфектирани 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 дългосрочно развитие на резистентност към адефовир дипивоксил (4 до 5 години) е значително по-ниска при пациенти със серумно ниво на HBV ДНК под минималния праг на чувствителност на теста (< 1000 копия/ml) през 48-ма седмица в сравнение с пациенти със серумно ниво на HBV ДНК по-високо от 1000 копия/ml през 48-ма седмица. Честотата на свързани с адефовир мутации за резистентност сред

НВеАg-позитивните пациенти е била съответно 3 % (2/65), 17 % (11/65) и 20 % (13/65) след средна продължителност на лечението 135, 189 и 235 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 данни сочат, че мутацията за резистентност към адефовир rtA181V може да обуслови понижена чувствителност към ламивудин и свързаната с ламивудин мутация rtA181T може да обуслови понижена чувствителност към адефовир дипивоксил.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на дневна доза от 0,25 mg/kg до 10 mg адефовир дипивоксил при деца (на възраст от 2 до < 18 години) са проучени при двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано проучване при 173 педиатрични пациенти (115 с адефовир дипивоксил, 58 с плацебо), които са с НВеАg позитивен хроничен хепатит В, серумни нива на ALT $\geq 1,5$ x Горна Граница на Нормата (ГГН) и компенсирано чернодробно заболяване. На седмица 48, при децата на възраст от 2 до 11 години, не е наблюдавана статистически значима разлика в процента пациенти, достигнали първичната крайна точка на серумни нива на HBV ДНК < 1 000 копия/ml и нормални нива на ALT, между групата на плацебо и групата на адефовир дипивоксил. В популацията на юношите (n=83) (на възраст от 12 до < 18 години), значително повече пациенти, лекувани с адефовир дипивоксил, са достигнали първичната крайна точка за ефикасност и са достигнали значимо намаляване на серумните нива на HBV ДНК (23 %), в сравнение с пациентите, приемали плацебо (0 %). Процентът на пациентите в юношеска възраст, които са достигнали НВеАg сероконверсия на седмица 48, обаче е сходен (11 %) между групата на плацебо и групата на адефовир дипивоксил 10 mg.

В обобщение, профилът на безопасност на адефовир дипивоксил при деца, съответства на познатия профил на безопасност при възрастни пациенти. Наблюдавана е, обаче, тенденция за по-висока честота на намален апетит и/или прием на храна в групата на адефовир, в сравнение с групата на плацебо. На седмица 48 и 96, средните промени от изходно ниво на Z-скоревите за тегло и индекс на телесната маса (BMI) са показали тенденция към намаляване при пациентите, лекувани с адефовир дипивоксил. На седмица 48, на всички пациенти, лекувани с плацебо, при които не е наблюдавана НВеАg или HBsAg сероконверсия, както и на всички пациенти, лекувани с адефовир дипивоксил, е била предложена възможността да получават отворено лечение с адефовир дипивоксил от седмица 49 до седмица 240 от проучването. След прекратяване на лечението с адефовир дипивоксил по време на 3-годишната отворена фаза на проучването е съобщен висок процент (30 %) на чернодробни пристъпи. Освен това, за няколко пациенти, които са останали на лечение на седмица 240 (n=12), Z-скорът за индекса на телесната маса (BMI) е бил по-нисък от типичния за тяхната възраст и пол. Много малко пациенти са развили мутации, свързани с адефовир до 5 години; въпреки това, броят на пациентите, които са останали на лечение след седмица 96 е бил ограничен. Поради тяхната ограниченост, наличните клинични данни не позволяват да се направят окончателни заключения за съотношението полза/риск на лечението с адефовир при деца с хроничен хепатит В (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Адефовир дипивоксил е предлекарство, дипивалоилоксиметиллов естер на активното вещество адефовир, ацикличен нуклеотиден аналог, който попада чрез активен транспорт в клетките, където се конвертира от ензимите на гостоприемника до адефовир дифосфат.

Абсорбция

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 $\leq 4\%$, при концентрации на адефовир в интервала 0,1 до 25 $\mu\text{g/ml}$. 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 биекспоненциална крива със средна стойност на терминалния елиминационен полуживот от 7,22 h (4,72-10,70 h).

Линейност/нелинейност

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.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Пол, възраст, етническа принадлежност

Фармакокинетиката на адефовир при мъже и жени е сходна. Не са провеждани фармакокинетични проучвания при пациенти в старческа 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	Умерени 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 \pm 3,2	22,4 \pm 4,0	28,5 \pm 8,6	51,6 \pm 10,3
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	201 \pm 40,8	266 \pm 55,7	455 \pm 176	1240 \pm 629
CL/F (ml/min)	469 \pm 99,0	356 \pm 85,6	237 \pm 118	91,7 \pm 51,3
CL _{бъбречен} (ml/min)	231 \pm 48,9	148 \pm 39,3	83,9 \pm 27,5	37,0 \pm 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 между 30 и 49 ml/min се препоръчва да се адаптира дозовият интервал за приложение на 10 mg адефовир дипивоксил. Адефовир дипивоксил не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min или при пациенти на хемодиализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробни увреждания

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

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на адефовир дипивоксил е изследвана в проучване на ефикасността и безопасността на дневна доза от 0,25 mg/kg до 10 mg адефовир дипивоксил при деца (на възраст от 2 до < 18 години). Фармакокинетичният анализ показва, че концентрацията на адефовир е сравнима между 3 възрастови групи – от 2 до 6 години (0,3 mg/kg), от 7 до 11 години (0,25 mg/kg) и от 12 до 17 години (10 mg), и че всички възрастови групи достигат експозиция на адефовир в прицелния диапазон (за резултати за ефикасност вж. точка 5.1), въз основа на плазмени концентрации на адефовир при възрастни пациенти с хроничен хепатит В, с доказан профил на безопасност и ефикасност.

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

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Нерсера 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 картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки с по 30) таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

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

Дата на първо разрешаване: 06 март 2003 г.
Дата на последно подновяване: 06 март 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) , ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

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

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение 1).
Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
ПРУ се задължава да осигури постоянно оценяване на кръстосаната резистентност на адефовир с утвърдени и нови нуклеоз(т)идни аналози и да осигури преразглеждане на тези оценки при наличие на нови данни. Ролята на адефовир и добавянето на ламивудин+адефовир към терапевтичната стратегия при HBV трябва да се обсъжда редовно в светлината на новопоявяващите се данни.	При наличие на данните

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

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
адефовир дипивоксил

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
90 (3 бутилки по 30) таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

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 Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/251/001 30 таблетки
EU/1/03/251/002 90 (3 бутилки с по 30) таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hepsera
[само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Нерсера 10 mg таблетки адефовир дипивоксил (adefovir dipivoxil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи 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 че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Нерсера и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Нерсера
3. Как да приемате Нерсера
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Нерсера
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Нерсера и за какво се използва

Какво представлява Нерсера

Нерсера съдържа активното вещество адефовир дипивоксил и принадлежи към група лекарства, наречени противовирусни лекарства.

За какво се използва

Нерсера се използва за лечение на хроничен хепатит В, инфекция с вируса на хепатит В (HBV), при възрастни.

Инфекцията с вируса на хепатит В води до увреждане на черния дроб. Нерсера намалява количеството на вируса в тялото Ви и е доказано, че ограничава увреждането на черния дроб.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Нерсера

Не приемайте Нерсера

- ако сте алергични към адефовир, адефовир дипивоксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- незабавно уведомете Вашия лекар, ако е възможно да сте алергични към адефовир, адефовир дипивоксил или към някоя от останалите съставки на Нерсера.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Нерсера.

- Уведомете Вашия лекар, ако сте страдали или страдате от бъбречно заболяване или ако изследвания са показали бъбречни проблеми. Нерсера може да засегне бъбречната Ви функция. Рискът за това се повишава при продължителна употреба на Нерсера. Преди и по време на лечението Вашият лекар трябва да направи изследвания, за да провери дали бъбреците и черният Ви дроб работят нормално. В зависимост от резултатите Вашият лекар може да промени честотата на приема на Нерсера.
- Ако сте над 65-годишна възраст, Вашият лекар може да следи здравословното Ви състояние по-внимателно.

- **Не спирайте приема на Hepsera** без консултация с Вашия лекар.
- **След като спрете приема на Hepsera, уведомете незабавно Вашия лекар** за всички нови, необичайни или влошаващи се признаци, които забележите след спиране на лечението. Признаци или кръвни изследвания при някои пациенти са показали влошаване на хепатита след спиране на лечението с Hepsera. Препоръчително е Вашият лекар да следи здравословното Ви състояние след спиране на лечението с Hepsera. Може да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца след лечението.
- **След като започнете приема на Hepsera:**
 - **следете за възможни признаци на лактатна ацидоза** – вижте точка 4, Възможни нежелани реакции.
 - **Вашият лекар трябва да Ви назначава кръвни изследвания на всеки три месеца**, за да проверява, дали Вашето лекарство успява да контролира хроничната инфекция с хепатит В.
- **Внимавайте да не заразите други хора.** Hepsera не ограничава риска от предаване на HBV на други лица чрез полов контакт или заразяване на кръвта. Трябва да продължите да вземате предпазни мерки, за да избегнете това. Съществува ваксина, която предпазва от заразяване с HBV.
- Ако сте HIV позитивен, това лекарство няма да овладее инфекцията с HIV.

Деца и юноши

- **Не прилагайте Hepsera при деца** или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Hepsera

- Не приемайте Hepsera, ако приемате други лекарства, съдържащи тенофовир.
- **Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт**, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства и билкови продукти, отпускани без рецепта.
- **Особено важно е да уведомите Вашия лекар**, ако приемате или наскоро сте приемали някои от следните лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви или да взаимодействат с Hepsera:
 - Ванкомицин и аминогликозиди, употребявани при бактериални инфекции
 - Амфотерицин Б при гъбични инфекции
 - Фоскарнет, цидофовир или тенофовир дизопроксил фумарат при вирусни инфекции
 - Пентамидин при други видове инфекции.

Hepsera с храна, напитки и алкохол

Hepsera може да се приема с или без храна (вижте точка 3).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- **Незабавно уведомете Вашия лекар, ако сте бременна** или ако планирате да забременеете. Не е известно дали приемът на Hepsera е безопасен за хора по време на бременност.
- **Използвайте ефективен метод за контрацепция** срещу забременяване, ако сте жена с детероден потенциал и вземате Hepsera.

- **Не кърмете докато приемате Hepsera.** Не е известно дали активната съставка в това лекарство преминава в майчината кърма.

Шофиране и работа с машини

Hepsera не трябва да повлиява способността за шофиране и работа с инструменти или машини.

Hepsera съдържа лактоза

Ако имате непоносимост към лактоза или Ви е казано, че имате непоносимост към друг вид захари, уведомете Вашия лекар, преди да приемете Hepsera.

Hepsera съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Hepsera

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Това е необходимо, за да сте сигурни в пълната ефективност на лекарството и за да се намали развитието на резистентност към лечението. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Препоръчителната доза е една 10 mg таблетка дневно, приема перорално със или без храна.
- На пациенти, страдащи от бъбречни **проблеми**, може да се приложи **различна доза**.

Ако сте приели повече от необходимата доза Hepsera

Ако приемете случайно повече таблетки Hepsera, свържете се незабавно с Вашия лекар или с най-близката болница.

Ако сте пропуснали да приемете Hepsera

Важно е да не пропускате доза.

- **Ако пропуснете доза Hepsera**, приемете я възможно най-скоро, след като установите това и след това приемете следващата доза по обичайното време.
- **Ако е наближило времето за следващата доза**, не вземайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка (две дози една след друга).
- **Ако Ви стане лошо (повърнете) през първия един час след приема на Hepsera**, приемете още една таблетка. Не е необходимо да приемете още една таблетка, ако Ви стане лошо след повече от 1 час след приема на Hepsera.

Ако сте спрели приема на Hepsera

- **Уведомете незабавно Вашия лекар за всички нови**, необичайни или влошаващи се признаци, които забележите след спиране на лечението с Hepsera. За повече подробности вижте точка 2.
- **Не спирайте приема на Hepsera** без консултация с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

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

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 човека)

- **Лактатната ацидоза е тежка, но много рядка нежелана реакция при приема на Hepsera.** Тя може да предизвика прекалено много млечна киселина в кръвта и уголемяване на черния дроб. Лактатната ацидоза се среща по-често при жени, особено когато са с наднормено тегло. При хора с чернодробно заболяване съществува също риск.

Някои от признаците на лактатната ацидоза са:

- Неразположение (гадене) и повръщане
- Болка в корема

→ **Свържете се незабавно с Вашия лекар**, ако получите някой от тези признаци. Те са същите като някои от честите нежелани реакции от Hepsera. Ако получите някой от тях, малко е вероятно той да е сериозен, но трябва да проверите това. Вашият лекар ще Ви следи редовно по време на лечението с Hepsera.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- Увреждане на тубулните клетки на бъбреците

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- Главоболие
- Неразположение (гадене)
- Диария
- Проблеми с храносмилането, включително газове или неприятно усещане в корема след хранене
- Болка в корема
- Бъбречни проблеми, потвърдени от кръвни изследвания

→ Ако се притеснявате за някоя от тях, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- Слабост

→ Ако се притеснявате за нея, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Нежелани реакции преди или след чернодробна трансплантация

Някои пациенти са получили:

- Обрив и сърбеж – често
- Неразположение (гадене) или повръщане – често

- Бъбречна недостатъчност – често
- Бъбречни проблеми – много често
→ Ако се притеснявате за някоя от тях, уведомете Вашия лекар или фармацевт
- Освен това изследвания може да покажат понижаване нивото на фосфата (често) или повишаване нивото на креатинина (много често) в кръвта.

Други възможни нежелани реакции

Честотата на следните нежелани реакции не е известна (честотата не може да се определи от наличните данни)

- Бъбречна недостатъчност
- Бъбречните проблеми може да доведат до омекване на костите (което да причини болки в костите и понякога да доведе до счупвания) и мускулни болки или слабост.
- Възпаление на задстомашната жлеза (панкреатит)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Hepsera

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hepsera

- Активно вещество в Hepsera: адефовир дипивоксил. Всяка таблетка съдържа 10 mg адефовир дипивоксил.
- Други съставки: прежелатинизирано нишесте, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, талк и магнезиев стеарат.

Как изглежда Hepsera и какво съдържа опаковката

Hepsera 10 mg таблетки са кръгли, бели до почти бели таблетки. Таблетките са маркирани с означения "GILEAD" и "10" от едната страна и със стилизирана форма на черен дроб от другата страна. Hepsera 10 mg таблетки се предлагат в бутилки от 30 таблетки със силикагел за поглъщане на влагата. Силикагелът за поглъщане на влагата се намира или в отделно пакетче, или в малка кутийка и не трябва да се поглъща.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 таблетки и картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки с по 30) таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.