

Prodott medičinali li m'gradux awtorizzat

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Hepsera 10 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 10 mg ta' adefovir dipivoxil.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 107.4 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli.

Pilloli bojod għal abjad jagħti fil-griz, tondi, b'wiċċ ċatt u bi xfar immolati, b'dijametru ta' 7 mm, b' "GILEAD" u "10" imnaqqxa fuq naha waħda u b'forma stilizzata ta' fwied fuq in-naha l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Hepsera huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta' epatite B kronika b':

- mard tal-fwied kumpensat u b'evidenza ta' replikazzjoni virali attiva, b'livelli ta' serum alanine aminotransferase (ALT) għolja b'mod persistenti b'evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni tal-fwied attiva u fibrozi. Il-bidu tal-kura b'Hepsera għandu jiġi kkunsidrat biss meta l-użu ta' medicina antivirali alternattiva b'ostaklu ġenetiku oghla għar-reżistenza ma tkunx disponibbli jew adattata (ara sezzjoni 5.1).
- mard tal-fwied mhux kumpensat flimkien mat-tieni medicina, mingħajr *cross-resistance* għal Hepsera.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immanigġjar tal-epatite B kronika.

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' Hepsera hija ta' 10 mg (pillola waħda) darba kuljum li tittiehed mill-ħalq mal-ikel jew mingħajr ikel.

M'għandhomx jingħataw doži oghla.

L-aħjar tul ta' trattament mhux magħruf. Ir-relazzjoni bejn ir-rispons għat-trattament u effetti fit-tul bħalma huma karċinoma epatoċellulari u ċirrozi mhux kumpensata mhix magħrufa.

F'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat, adefovir għandu dejjem jintuża flimkien mat-tieni medicina, mingħajr *cross-resistance* għal adefovir, sabiex tnaqqas ir-riskju ta' reżistenza u biex tinkiseb soppressjoni virali mghaġġla.

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati kull sitt xhur għall-*markers* bijokemikali, viroloġiċi u seroloġiċi tal-epatite B.

Il-waqfien tat-trattament jista' jkun ikkunsidrat kif ġej:

- F'pazjenti pożittivi għal HBeAg mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jingħata għal mill-inqas 6-12-il xahar wara li s-serokonverżjoni ta' HBe (telfien ta' HBeAg u DNA tal-HBV b'osservazzjoni ta' anti-HBe) tkun ikkonfermata jew sakemm ikun hemm is-serokonverżjoni ta' HBs jew ikun hemm tnaqqis tal-effikaċja (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum għandhom ikunu evalwati regolarment wara l-waqfien tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li ssehh wara ċertu żmien.
- F'pazjenti HBeAg negattivi mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jingħata mill-inqas sakemm ikun hemm serokonverżjoni tal-HBs jew ikun hemm evidenza ta' telfien tal-effikaċja. Bi trattament fit-tul għal iktar minn sentejn, hi rakkomandata evalwazzjoni mill-ġdid b' mod regolari biex tikkonferma li t-tkomplija tat-terapija magħżula tibqa' tkun adattata għall-pazjent.

F'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat jew b'ċirrozi, il-waqfien tat-trattament mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni anzjana

M'hemm informazzjoni biex tissapportja rakkomandazzjoni ta' doża għall-pazjenti ta' età ta' 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment renali

Adefovir huwa eliminat permezz ta' tnehhija renali u aġġustamenti fl-intervall tad-dożaġġ huma meħtieġa f'pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina ta' < 50 mL/min jew li qegħdin fuq id-dijalizi. Il-frekwenza ta' dożaġġ rakkomandat skond il-funzjoni renali m'għandux jinqabeż (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). It-tibdil tal-intervall tad-doża propost hu bbażat fuq estrapolazzjoni ta' informazzjoni limitata miksuba minn pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (*end stage renal disease, ESRD*) u jista' ma jkunx mill-aħjar.

Pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina ta' bejn 30 u 49 mL/min

Hu rakkomandat li tagħti adefovir dipivoxil (pillola waħda ta' 10 mg) kull 48 siegħa f'dawn il-pazjenti. Hemm informazzjoni limitata biss dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' din il-gwida dwar l-aġġustament tal-intervall tad-dożaġġ. Għalhekk, ir-rispons kliniku għat-trattament u l-funzjoni renali għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min u pazjenti li qegħdin fuq id-dijalizi

M'hemm informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja li tissapportja l-użu ta' adefovir dipivoxil f'pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min jew li qegħdin fuq id-dijalizi. Għalhekk, l-użu ta' adefovir dipivoxil mhux rakkomandat f'dawn il-pazjenti u għandu jkun ikkunsidrat biss jekk il-benefiċċji potenzjali jegħlbu r-riskji potenzjali. F'dak il-każ, l-informazzjoni limitata disponibbli tissuggerixxi li għal pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina ta' bejn 10 u 29 mL/min, adefovir dipivoxil (pillola waħda ta' 10 mg) jista' jingħata kull 72 siegħa; għall-pazjenti fuq dijaliżi tad-dem, adefovir dipivoxil (pillola waħda ta' 10 mg) jista' jingħata kull 7 ijiem wara 12-il siegħa ta' dijaliżi kontinwa (jew 3 seduti ta' dijaliżi, kull waħda ta' 4 sigħat). Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi possibbli u biex ikun żgurat li tinzamm l-effikaċja (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). L-ebda rakkomandazzjonijiet dwar l-intervall tad-dożaġġ m'huma disponibbli għal pazjenti oħrajn li qegħdin fuq id-dijaliżi (eż. pazjenti ambulatorji li qegħdin fuq dijaliżi peritoneali) jew pazjenti li mhux qegħdin fuq dijaliżi tad-dem bi tnehhija tal-kreatinina ta' inqas minn 10 mL/min.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża għall-pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b' rezistenza klinika

Pazjenti li mhux qed jirrispondu għat-trattament bil-lamivudine u pazjenti bl-HBV li għandhom evidenza ta' rezistenza għal lamivudine (mutazzjonijiet f'rtL180M, rtA181T u/jew rtM204I/V) m'għandhomx jiġu ttrattati b' monoterapija b' adefovir dipivoxil sabiex tnaqqas ir-riskju ta' rezistenza għal adefovir. Adefovir jista' jintuża flimkien ma' lamivudine f' pazjenti li mhux qed jirrispondu għat-trattament bil-lamivudine u f' pazjenti bl-HBV b' mutazzjonijiet f'rtL180M u/jew rtM204I/V. Madankollu, għal pazjenti bl-HBV li jkun fiha l-mutazzjoni rtA181T, għandha tingħata konsiderazzjoni lil korsijiet ta' kuri alternattivi minhabba r-riskju ta' tnaqqis fis-suxxettibilità għal adefovir (ara sezzjoni 5.1).

Sabiex tnaqqas ir-riskju ta' rezistenza f' pazjenti li jkunu qed jirċievu monoterapija b' adefovir dipivoxil, għandu jkun ikkunsidrat tibdil fil-kura jekk id-DNA tal-HBV fis-serum tibqa' iktar minn 1,000 kopja/mL wara sena jew iktar ta' kura.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Hepsera fit-tfal taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati. *Data* disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjoni 5.1. Hepsera mhuwiex irrakkomandat għall-użu fit-tfal taħt l-età ta' 18-il sena.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Hepsera għandhom jittieħdu darba kuljum mill-ħalq mal-ikel jew mingħajr ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Il-pazjenti għandhom jiġu avzati li ma kienx ippruvat li t-terapija b' adefovir dipivoxil tnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni tal-virus tal-epatite B lil baddiehor u għalhekk xorta jridu jittieħdu prekawzjonijiet adegwati.

Funzjoni renali

Adefovir jitneħħa mill-ġisem permezz tal-kliewi b' kumbinazzjoni ta' filtrazzjoni glomerulari u sekrezzjoni tubulari attiva. Trattament b' adefovir dipivoxil jista' jwassal għal indeboliment renali. Kura fit-tul b' adefovir dipivoxil tista' żżid ir-riskju ta' indeboliment renali. Waqt li r-riskju, meta wiehed iqis kollox, ta' indeboliment renali f' pazjenti b' funzjoni renali adegwata huwa baxx, dan hu ta' importanza partikulari kemm għal pazjenti li huma f' riskju ta' dan jew li għandhom disfunzjoni renali li ma jidhirx, kif ukoll f' pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu prodotti mediċinali li jaffettwaw il-funzjoni renali.

Hu rakkomandat li t-tneħħija tal-kreatinina tiġi kkalkulata fil-pazjenti kollha qabel jinbeda t-trattament b' adefovir dipivoxil u li l-funzjoni renali (tneħħija tal-kreatinina u phosphate fis-serum) jiġu monitorjati kull erba' ġimgħat matul l-ewwel sena u mbagħad kull tliet xhur minn hemm 'il quddiem. F' pazjenti f' riskju ta' indeboliment renali, għandha tingħata konsiderazzjoni għal monitoraġġ iktar frekwenti tal-funzjoni renali.

F' pazjenti li jizviluppaw insuffiċjenza renali u li għandhom mard tal-fwied avvanzat jew ċirrozi, l-aġġustament tal-intervall tad-dożaġġ ta' adefovir jew il-qlib għal terapija alternattiva għall-infezzjoni bl-epatite B għandu jiġi kkunsidrat. It-twaqqif tat-trattament għall-epatite B kronika f' dawn il-pazjenti mhuwiex irrakkomandat.

Pazjenti bi tnehhija tal-krejinina ta' bejn 30 u 49 mL/min

L-intervall tad-dożaġġ ta' adefovir dipivoxil għandu jkun aġġustat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2). Flimkien ma' dan, il-funzjoni renali għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib bi frekwenza mfassla skond il-kundizzjoni medika tal-pazjent individwali.

Pazjenti bi tnehhija tal-krejinina ta' < 30 mL/min u pazjenti li qegħdin fuq id-dijalizi

Adefovir dipivoxil mhux rakkomandat f'pazjenti bi tnehhija tal-krejinina ta' < 30 mL/min jew li qegħdin fuq id-dijalizi. L-ghoti ta' adefovir dipivoxil f'dawn il-pazjenti għandu jkun ikkunsidrat biss jekk il-benefiċċji potenzjali jegħlbu lir-riskji potenzjali. Jekk il-kura b'adefovir dipivoxil hi kkunsidrata essenzjali, allura l-intervall tad-dożaġġ għandu jkun aġġustat (ara sezzjoni 4.2). Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi possibbli u biex ikun żgurat li tinzamm l-effikaċja.

Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu prodotti mediċinali li jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali

Adefovir dipivoxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' tenofovir disoproxil fumarate (Viread).

Hi rakkomandata kawtela f'pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali jew li jitnehhew mill-ġisem permezz tal-kliewi (eż. cyclosporin u tacrolimus, aminoglycosides ġol-vini, amphotericin B, foscarnet, pentamidine, vancomycin, jew prodotti mediċinali li joħroġu mill-istess trasportatur renali, it-Trasportatur Enajoniku Organiku uman 1 (*human Organic Anion Transporter, hOAT 1*) bħal cidofovir). L-ghoti ta' 10 mg ta' adefovir dipivoxil flimkien ma' prodotti mediċinali f'dawn il-pazjenti jista' jwassal għal zieda fil-konċentrazzjonijiet fis-serum jew ta' adefovir jew ta' prodott mediċinali mogħti miegħu. Il-funzjoni renali f'dawn il-pazjenti għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib bi frekwenza mfassla skond il-kundizzjoni medika tal-pazjent individwali.

Għas-sigurtà renali f'pazjenti ta' qabel u wara li kellhom it-trapjant, b'HBV rezistenti għal lamivudine, ara sezzjoni 4.8.

Funzjoni epatika

Fl-Epatite B kronika l-aggravar spontanju huwa relattivament komuni u dan ikun ikkaratterizzat minn zieda temporanja fl-ALT fis-serum. Wara li tinbeda t-terapija antivirali, l-ALT fis-serum jista' jiżdied f'xi pazjenti, hekk kif il-livelli fis-serum tad-DNA tal-HBV jinżlu. F'pazjenti b'mard tal-fwied kumpensat, dawn iż-żidiet fl-ALT fis-serum generalment ma jkunux akkumpanjati minn zieda fil-konċentrazzjonijiet ta' bilirubina fis-serum jew dikumpensazzjoni epatika (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'mard tal-fwied avvanzat jew ċirrozi jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' dikumpensazzjoni epatika wara li l-epatite tmur għall-aġħar li tista' tkun fatali. F'dawn il-pazjenti, li jinkludu pazjenti b'mard tal-fwied dikumpensat, il-waqfien tat-ttrattament mhuwiex irrakkomandat u dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija.

F'każ li dawn il-pazjenti jiżviluppaw insuffiċjenza renali, are *Funzjoni renali* hawn fuq.

Jekk il-waqfien tat-ttrattament ikun meħtieġ, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal bosta xhur wara li jitwaqqaf it-ttrattament peress li każi ta' epatite li tmur għall-aġħar wara l-waqfien ta' 10 mg ta' adefovir dipivoxil seħħew. L-aggravar seħħ fin-nuqqas ta' serokonverżjoni ta' HBeAg u ħareġ bħala zieda tal-ALT fis-serum u zieda fis-serum tad-DNA tal-HBV. Żiediet tal-ALT fis-serum li seħħew f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied kumpensata li kienu ttrattati b'10 mg ta' adefovir dipivoxil ma kinux akkumpanjati minn tibdil kliniku jew tal-laboratorju assoċjati ma' dikumpensazzjoni epatika. Pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib wara l-waqfien tat-ttrattament. Il-biċċa l-kbira tal-aggravar tal-epatite wara t-ttrattament seħħ sa 12-il ġimgħa wara li twaqqfu l-10 mg ta' adefovir dipivoxil.

Aċidożi lattika u l-epatomegalija gravi bi stejatoži

Bl-użu tal-analogi tan-nukleosidi ġew irrappurtati inċidenti ta' aċidożi lattika (fin-nuqqas ta' ipoeksemija) xi kultant fatali, generalment assoċjati ma' epatomegalija gravi u stejatoži epatika. Peress li adefovir huwa strutturalment relatat ma' analogi tan-nukleosidi, dan ir-riskju ma jistax ikun

eskluz. It-trattament b'analogi tan-nukleosidi għandu jitwaqqaf meta l-livelli ta' aminotransferase jiżdiedu malajr, meta ssehh epatomegalija progressiva jew aċidozi lattika/metabolika ta' etjoloġija mhux maghrufa. Sintomi diġestivi beninji bħal tqalligh, rimettar u uġigh addominali jistgħu jkunu evidenza ta' żvilupp ta' aċidozi lattika. Każi gravi, xi kultant b'riżultati fatali, kienu assoċjati ma' pankreatite, kollass tal-fwied/stejatozi epatika, kollass tal-kliewi, livelli għolja ta' lactate fis-serum. Għandha tingħata attenzjoni meta jingħataw analogi tan-nukleosidi lil kwalunkwe pazjent (partikularment nisa obeżi) b'epatomegalija, epatite jew fatturi oħra ta' riskju maghrufa għall-mard tal-fwied. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu segwiti mill-qrib.

Biex ikunu jistgħu jagħrfu bejn żidiet fit-transaminases minhabba rispons għat-trattament u zidiet possibbilment assoċjati ma' aċidozi lattika, it-tobba għandhom jiżguraw li t-tibdil fl-ALT ikun assoċjat ma' titjib f'*markers* oħrajn tal-laboratorju tal-epatite B kronika.

Infezzjoni ukoll bl-epatite C jew D

M'hemmx informazzjoni dwar l-effikaċja ta' adefovir dipivoxil f'pazjenti li huma infettati ukoll bl-epatite C jew epatite D.

Infezzjoni ukoll bl-HIV

Hemm informazzjoni limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' 10 mg ta' adefovir dipivoxil f'pazjenti b'epatite B kronika, li huma infettati ukoll bl-HIV. Sa llum m'hemmx prova li d-dożaġġ ta' kuljum b'10 mg ta' adefovir dipivoxil iwassal għall-formazzjoni ta' mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza għal adefovir fir-*reverse transcriptase* tal-HIV. Madankollu hemm riskju potenzjali ta' selezzjoni ta' strejns tal-HIV reżistenti għal adefovir bil-possibbiltà ta' *cross-resistance* għall-prodotti mediċinali antivirali oħra.

Sa fejn hu possibbli, it-trattament tal-epatite B b'adefovir dipivoxil f'pazjent li huma infettat ukoll bl-HIV għandu jinżamm għall-pazjenti li l-RNA tal-HIV taqgħom hi kkontrollata. It-trattament b'10 mg ta' adefovir dipivoxil ma giex ippruvat li hu effettiv kontra r-replikazzjoni tal-HIV u għalhekk m'għandux jintuża biex jikkontrolla infezzjoni bl-HIV.

Anzjani

L-esperjenza klinika f'pazjenti ta' > 65 sena hi limitata hafna. Għandha tingħata attenzjoni meta adefovir dipivoxil jingħata b'riċetta lil-anzjani billi wiehed iżomm f'moħħu l-frekwenza akbar ta' tnaqqis fil-funzjoni renali u tal-qalb f'dawn il-pazjenti u ż-żieda ta' mard konkomitanti jew użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali fil-anzjani.

Reżistenza

Ir-reżistenza għal adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 5.1) tista' tirriżulta f'*viral load rebound* li tista' tirriżulta fl-aggravament ta' epatite B u, fl-isfond ta' funzjoni epatika mnaqqa, twassal għal dikompensazzjoni epatika u għall-possibbiltà ta' riżultat fatali. Ir-rispons viroloġiku għandu jkun immonitorjat mill-qrib f'pazjenti kkurati b'adefovir dipivoxil, bid-DNA tal-HBV li għandha titkejjel kull 3 xhur. Jekk issehh il-*viral rebound*, għandu jsir ittestjar għar-reżistenza. F'każ ta' żvilupp ta' reżistenza, il-kura għandha tkun mibdula.

Hepsera fih lactose monohydrate. Konsegwentement, pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew għandhom problemi biex jassorbu l-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Eċċipjenti

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Il-potenzjal ta' interazzjonijiet medjati minn CYP450 li jinvolvu adefovir ma' prodotti mediċinali oħra hu baxx, ibbażat fuq ir-riżultati ta' esperimenti *in vitro* li fihom adefovir ma influwenzax l-ebda waħda mill-iżoformi komuni CYP maghrufa li huma involuti fil-metaboliżmu tal-mediċini fil-bnedmin u li

huma bbażati fuq ir-rotta ta' eliminazzjoni magħrufa ta' adefovir. Studju kliniku f'pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied wera li ma ssehh l-ebda interazzjoni farmakokinetika meta 10 mg ta' adefovir dipivoxil jingħataw darba kuljum flimkien ma' tacrolimus, *immunosuppressant* li hu fil-biċċa l-kbira tiegħu metabolizzat permezz tas-sistema CYP450. Interazzjoni farmakokinetika bejn adefovir u *l-immunosuppressant* cyclosporin, hi wkoll ikkunsidrata li x'aktarx li mhux ser issehh, għax cyclosporin jaqsam l-istess rotta metabolika ta' tacrolimus. Madankollu, minhabba li tacrolimus u cyclosporin jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali, monitoraġġ mill-qrib hu rakkomandat meta xi wieħed minn dawn is-sustanzi jingħataw flimkien ma' adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.4).

L-ghoti flimkien ta' 10 mg ta' adefovir dipivoxil u ta' 100 mg lamivudine ma bidilx il-profil farmakokinetiku tal-ebda wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.

Adefovir jitneħħa mill-ġisem permezz tal-kliwi b'kombinazzjoni ta' filtrazzjoni glomerulari u sekrezzjoni tubulari attiva. L-ghoti flimkien ta' 10 mg ta' adefovir dipivoxil ma' prodotti mediċinali oħra li huma eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubulari jew li jibdlu l-funzjoni tubulari tista' iżjed il-konċentrazzjonijiet fis-serum jew ta' adefovir jew tal-prodott mediċinali mogħti miegħu (ara sezzjoni 4.4).

Minhabba l-varjabilità farmakokinetika għolja ta' pegylated interferon, ma tistax tasal għal konkluzjoni definittiva dwar l-effett tal-ghoti flimkien ta' adefovir u pegylated interferon fuq il-profil farmakokinetiku ta' xi wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali. Anki jekk interazzjoni farmakokinetika mhijiex mistennija, minhabba li ż-żewġ prodotti huma eliminati permezz ta' rotot differenti, il-kawtela hi rakkomandata jekk iż-żewġ prodotti jingħataw flimkien.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

L-użu ta' adefovir dipivoxil irid ikun abbinat mal-użu ta' kontraċettiv effettiv.

Tqala

M'hemm l-ebda *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' adefovir dipivoxil waqt it-tqala.

Studji f'annimali li ngħataw adefovir gol-vini f'dozi tossiċi wrew effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Studji fuq annimali li ngħataw doża mill-ħalq ma jurux effetti teratogeniċi jew fetotossiċi.

Adefovir dipivoxil mhux irrakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu jgħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi. Adefovir dipivoxil għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju possibbli għall-fetu uman.

M'hemmx informazzjoni dwar l-effett ta' adefovir dipivoxil fit-trasmissjoni ta' HBV mill-omm għat-tarbija. Għalhekk il-proċeduri standard irrakkomandati għat-tilqim tat-trabi għandhom jiġu segwiti biex jiġu evitat it-teħid tal-HBV mit-tarbija.

Treddigh

Mhux magħruf jekk adefovir dipivoxil jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Hu rakkomandat li ommijiet li jkun qed jiġu kkurati b'adefovir dipivoxil ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-effett ta' adefovir dipivoxil fuq il-fertilità fil-bniedem. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa minn adefovir dipivoxil.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Hepsera huwa mistenni li ma jkollu l-ebda effett jew li ffit li xejn ikollu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

F'pazjenti b'mard tal-fwied kumpensat, l-aktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti matul 48 ġimgha ta' terapija b'adefovir dipivoxil kienu astenja (13 %), uġiġh ta' ras (9 %), uġiġh addominali (9 %) u tqalligh (5 %).

F'pazjenti b'mard tal-fwied dikumpensat, l-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti matul sa 203 ġimgha ta' terapija b'adefovir dipivoxil kienu zieda fil-krejinina (7 %) u astenja (5 %).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq esperjenza minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq u minn tliet studji kliniċi ta' importanza kbira f'pazjenti b'epatite B kronika:

- żewġ studji kkontrollati bi placebo, li fihom 522 pazjent b'epatite B kronika u mard tal-fwied kumpensat li ngħataw trattament *double-blind* b'10 mg ta' adefovir dipivoxil (n=294) jew placebo (n=228) għal 48 ġimgha.
- fi studju *open-label* li fih pazjenti ta' qabel (n=226) u wara t-trappant tal-fwied (n=241) b'HBV rezistenti għal lamivudine kienu kkurati b'10 mg ta' adefovir dipivoxil darba kuljum, għal sa 203 ġimgha (medjan 51 u 99 ġimgha, rispettivament).

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati li kienu possibbilment assoċjati mat-trattament huma elenkati hawn taht, skond il-klassi tas-sistemi u tal-organi fil-ġisem u skond il-frekwenza (ara Tabella 1). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Il-frekwenzi huma deskritti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) jew mhux magħrufa (identifikati permezz ta' sorveljanza tas-sigurtà wara t-tqeghid fis-suq u għall-frekwenza ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' adefovir dipivoxil ibbażat fuq studju kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Frekwenza	Adefovir dipivoxil
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni:	Uġiġh ta' ras
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni:	Dijarrea, rimettar, uġiġh addominali, dispepsja, tqalligh, gass fl-istonku
Mhux magħruf:	Pankreatite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	
Komuni:	Raxx, ħakk
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	
Mhux magħruf:	Osteomalacċja (li tidher bħala wġiġh fl-għadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) u mijopatija, it-tnejn assoċjati ma' tubulopatija prossimali renali
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	
Komuni hafna:	Żidiet fil-krejinina
Komuni:	Kollass tal-kliwi, funzjoni renali anormali, ipofosfatimja
Mhux komuni:	Tubulopatija prossimali renali (li tinkludi s-sindrome ta' Fanconi)
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni hafna:	Astenja

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Epatite li tmur għall-agħar

Evidenza klinika u tal-laboratorju ta' epatite li tmur għall-agħar seħhet wara l-waqfien tat-trattament b'10 mg ta' adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.4).

Data dwar is-sigurtà fit-tul f'pazjenti f'mard kumpensat

Fi studju fit-tul dwar is-sigurtà ta' 125 pazjent negattivi għal HBeAg b'mard tal-fwied kumpensat, generalment ma kienx hemm bidla fil-profil tal-effetti avversi wara espożizzjoni medjana ta' 226 ġimgħa. L-ebda tibdil klinikament sinifikanti fil-funzjoni renali ma kienu osservati. Madankollu, zidiet minn hfiel sa moderati fil-koncentrazzjonijiet tal-kreatinina fis-serum, ipofosfatimja u nuqqas fil-koncentrazzjonijiet tal-carnitine kienu rrapportati fi 3 %, 4 % u 6 % tal-pazjenti rispettivament, li kienu fuq trattament imtawwal.

Fi studju fit-tul dwar is-sigurtà ta' 65 pazjent pożittivi għal HBeAg b'mard tal-fwied kumpensat (wara medjan ta' esponiment ta' 234 ġimgħa), 6 pazjenti (9 %) kellhom zidiet ikkonfermati fil-kreatinina fis-serum ta' mill-inqas 0.5 mg/dl mil-linja bażi, b'2 pazjenti li ma komplewx l-istudju minhabba l-koncentrazzjoni għolja tal-kreatinina fis-serum. Pazjenti b'żieda kkonfermata fil-kreatinina ta' ≥ 0.3 mg/dl sa ġimgħa 48 kienu f'riskju ogħla li kien statistikament sinifikanti, ta' żieda kkonfermata sussegwenti fil-kreatinina ta' ≥ 0.5 mg/dl. Ipofofatemja u tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet tal-carnitine kienu t-tnejn irrapportati fi 3 % tal-pazjenti li kienu fuq trattament imtawwal.

Ibbażat fuq *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq, kura fit-tul b'adefovir dipivoxil tista' twassal għal bidla progressiva fil-funzjoni renali li twassal għal indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Is-sigurtà f'pazjenti b'mard dikumpensat

It-tossicità renali hi karatteristika importanti tal-profil tas-sigurtà ta' adefovir dipivoxil f'pazjenti b'mard tal-fwied dikumpensat. Fi studji kliniċi fuq pazjenti li kienu qed jistennew it-trapjant u ta' pazjenti ta' wara t-trapjant tal-fwied, erba' fil-mija (19/467) tal-pazjenti waqfu t-trattament b'adefovir dipivoxil minhabba effetti avversi renali.

Popolazzjoni pedjatrika

Minhabba li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja, Hepsera m'għandux jintuza fit-tfal taħt l-età ta' 18-il sena (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-għoti ta' 500 mg ta' adefovir dipivoxil kuljum għal hmistax, u 250 mg kuljum għal 12-il ġimgħa kien assoċjat mal-disturbi gastrointestinali elenkat hawn fuq u l-anoressija.

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossicità, u t-trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieġ.

Adefovir jista' jitneħħa permezz ta' dijalizi tad-demem; it-tneħħija b'dijalizi tad-demem medjana ta' adefovir hi ta' 104 mL/min. It-tneħħija ta' adefovir bid-dijalizi peritoneali ma ġietx studjata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Impedituri ta' *nucleoside* u *nucleotide reverse transcriptase*, kodiċi ATC: J05AF08.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Adefovir dipivoxil hu *prodrug* ta' adefovir li jittiehed mill-halq, *acyclic nucleotide phosphonate analogue* ta' adenosine monophosphate li jingarr attivament fiċ-ċelluli tal-mammiferi fejn il-*host enzymes* jibdluh f' adefovir diphosphate. Adefovir diphosphate jimpedixxi l-polimerases virali billi jikkompeti għat-twaħħil dirett mas-sottostrat naturali (deoxyadenosine triphosphate) u wara li jiġi inkorporat fid-DNA virali jikkawza t-terminazzjoni tal-katina tad-DNA.

Effetti farmakodinamiċi

Adefovir diphosphate jimpedixxi selettivament il-polimerases tad-DNA tal-HBV f'koncentrazzjonijiet ta' 12-, 700-, u 10 darbiet anqas minn dawk meħtieġa biex jimpedixxu l-polimerases tad-DNA uman α , β , u γ rispettivament. Adefovir diphosphate għandu *half-life* intracellulari ta' bejn 12 u 36 siegħa f'limfoċiti attivati u dawk li jkunu jistrieħu.

Adefovir hu attiv *in vitro* kontra l-hepadnaviri fosthom il-forom komuni kollha ta' HBV reżistenti għal lamivudine (rtL180M, rtM204I, rtM204V, rtL180M/rtM204V), mutazzjonijiet assoċjati ma' famciclovir (rtV173L, rtP177L, rtL180M, rtT184S jew rtV207I) u l-mutazzjonijiet tal-immunoglobulina tal-epatite B li jaħarbu (rtT128N u rtW153Q), u *in vivo* f'mudelli tal-animali tar-replikazzjoni tal-hepadnavirus.

Effikaċja klinika u sigurtà

Id-dimostrazzjoni tal-benefiċċji ta' adefovir dipivoxil hi bbażata fuq riżultati istoloġiċi, viroloġiċi, bijokimiċi u seroloġiċi f'adulti b':

- epatite B kronika HBeAg pożittiva u HBeAg negattiva b'mard tal-fwied kumpensat.
- HBV reżistenti għal lamivudine jew b' mard tal-fwied kumpensat jew mhux kumpensat fosthom pazjenti qabel ma kellhom, jew wara li kellhom, trapjant tal-fwied, jew li huma infettati ukoll bl-HIV. Fil-biċċa l-kbira ta' dawn l-istudji, 10 mg ta' adefovir dipivoxil ġie miżjud ma' trattament kurrenti b'lamivudine f'pazjenti li ma kienux qed jirreżjona bit-terapija b'lamivudine.

F'dawn l-istudji kliniċi l-pazjenti kellhom replikazzjoni virali attiva (DNA tal-HBV $\geq 100,000$ kopja/mL) u livelli tal-ALT għolja (≥ 1.2 x il-limitu ta' fuq tan-normal (*Upper Limit of Normal, ULN*)).

Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied kumpensat

F'żewġ studji kkontrollati bil-plaċebo (total n=522) f'pazjenti b'epatite B kronika ta' HBeAg pożittiva jew HBeAg negattiva b'mard tal-fwied kumpensat, numru sinifikanti akbar ta' pazjenti ($p < 0.001$) fil-gruppi ta' 10 mg ta' adefovir dipivoxil (53 u 64 %, rispettivament) kellhom titjib istoloġiku mil-linja bażi fil-Ġimgħa 48 minn dawk fil-gruppi plaċebo (25 u 33 %). It-titjib ġie deskritt bħala tnaqqis mil-linja bażi ta' żewġ punti jew aktar fil-punteġġ nekro-infjammatorju ta' *Knodell*, bla ebda telf fl-istess hin fil-punteġġ tal-fibrozi ta' *Knodell*. Kien hemm titjib istoloġiku, kienu x'kienu l-karatteristiċi tal-linja bażi demografika u epatite B, fosthom terapija preċedenti bl-interferon-alpha. Livelli għolja tal-linja bażi fl-ALT (≥ 2 x ULN) u punteġġi għolja tal-Indiċi tal-Attività tal-Istoloġija (*Histology Activity Index, HAI*) ta' *Knodell* (≥ 10) u DNA tal-HBV baxxa ($< 7.6 \log_{10}$ kopja/mL) kienu assoċjati ma' titjib istoloġiku ikbar. Stimuli *blinded* u rrankjati, kemm tal-attività nekro-infjammatorja u kemm tal-fibrozi fil-linja bażi u fil-Ġimgħa 48, urew li l-pazjenti ttrattati b'10 mg ta' adefovir dipivoxil kellhom punteġġi ta' nekro-infjammazzjoni u ta' fibrozi aħjar meta mqabbla ma' dawk ta' pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

L-istima tal-bidla fil-fibrozi bil-puntegġ ta' *Knodell* wara 48 ġimgħa ta' trattament jikkonferma li l-pazjenti ttrattati b'10 mg ta' adefovir dipivoxil kellhom aktar rigressjoni u anqas progressjoni tal-fibrozi minn pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

Fiz-żewġ studji msemmija hawn fuq, it-trattament b'10 mg ta' adefovir dipivoxil kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fis-serum tad-DNA tal-HBV (3.52 u 3.91 log₁₀ kopja/mL, rispettivament, kontra 0.55 u 1.35 log₁₀ kopja/mL), ma' numru akbar ta' pazjenti b'normalizzazzjoni tal-ALT (48 u 72 % kontra 16 u 29 %) jew ma' numru akbar ta' pazjenti bis-serum tad-DNA tal-HBV taħt il-limiti tal-kwantifikazzjoni (< 400 kopja/mL *assay* ta' Roche Amplicor Monitor PCR) (21 u 51 % kontra 0 %) meta mqabbla mal-plaċebo. Fl-istudju f'pazjenti HBeAg pożittivi, serokonverżjoni ta' HBeAg (12 %) u tnaqqis ta' HBeAg (24 %) kienu osservati b'mod iżjed frekwenti sinifikanti f'pazjenti li kienu jiehdu 10 mg ta' adefovir dipivoxil milli f'pazjenti li kienu jiehdu l-plaċebo (6 % u 11 %, rispettivament) wara 48 ġimgħa ta' trattament.

Fl-istudju dwar HBeAg pożittiv, trattament wara 48 ġimgħa rrizulta fi tnaqqis addizzjonali fil-livelli fis-serum tad-DNA tal-HBV u f'żidiet fil-proporzjon ta' pazjenti b'normalizzazzjoni tal-ALT, telfien ta' HBeAg, u serokonverżjoni.

Fl-istudju ta' pazjenti b'HBeAg negattiv li kienu fuq adefovir dipivoxil (0-48 ġimgħat) kienu *randomised* mill-ġdid b'mod *blinded* biex ikompli fuq adefovir dipivoxil jew jirċievu plaċebo għal 48 ġimgħa addizzjonali. Fil-Ġimgħa 96, il-pazjenti li komplew fuq 10 mg ta' adefovir dipivoxil kienu ġarrbu tnaqqis fis-serum ta' HBV, biż-żamma ta' dan it-tnaqqis li kienet innutata fil-Ġimgħa 48. F'izjed minn żewġ terzi tal-pazjenti, it-tnaqqis fis-serum ta' DNA tal-HBV kien assoċjat man-normalizzazzjoni tal-livelli tal-ALT. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti li waqqfu t-trattament b'adefovir dipivoxil, il-livelli fis-serum ta' DNA tal-HBV u tal-ALT irritornaw lejn il-linja bażi.

It-trattament b'adefovir dipivoxil irrizulta f'titjib fil-fibrozi tal-fwied mil-linja bażi sa 96 ġimgħa ta' terapija meta analizzat bl-użu tal-puntegġ ta' *Ishak* (tibdil medjan: $\Delta = -1$). L-ebda differenza fil-puntegġ medjan tal-fibrozi ma kienet innutata bejn il-gruppi bl-użu tal-puntegġ tal-fibrozi ta' *Knodell*.

Pazjenti li temmew l-ewwel 96 ġimgħa tal-istudju dwar HBeAg negattiv u rċievu trattament ta' adefovir dipivoxil matul ġimgħat 49 sa 96, ingħataw l-oportunità li jirċievu trattament *open-label* b'adefovir dipivoxil mill-ġimgħa tal-istudju 97 sa ġimgħa 240. Il-livelli tad-DNA tal-HBV fis-serum baqghu ma jistgħux jiġu osservati u l-livelli tal-ALT innormalizzaw f'madwar żewġ terzi tal-pazjenti wara t-trattament b'adefovir dipivoxil sa 240 ġimgħa. Titjib klinikament u statistikament sinifikanti fil-fibrozi ntweraw fit-tibdil fil-puntegġ ta' *Ishak* mill-bidu tat-trattament b'adefovir dipivoxil sat-tmiem tal-istudju (Ġimgħa 240) (tibdil medjan: $\Delta = -1$). Sat-tmiem tal-istudju, 7 minn 12-il pazjent (58 %) b'fibrozi *bridging* jew ċirrozi fil-linja bażi, kellhom titjib fil-puntegġ tal-fibrozi ta' *Ishak* ta' ≥ 2 punti. Hames pazjenti laħqu u żammew serokonverżjoni tal-HBsAg (HBsAg negattiv/HBsAb pożittiv).

Esperjenza f'pazjenti qabel u wara li kellhom it-trapjant tal-fwied, b'HBV rezistenti għal lamivudine
Fi studju kliniku fi 394 pazjent b'epatite B kronika u b'HBV rezistenti għal lamivudine (ta' qabel it-trapjant tal-fwied (n=186) u ta' wara t-trapjant tal-fwied (n=208)), it-trattament b'10 mg ta' adefovir dipivoxil irrizulta fi tnaqqis medjan tad-DNA ta' HBV ta' 4.1 u ta' 4.2 log₁₀ kopja/mL, rispettivament, fil-Ġimgħa 48. Fil-gruppi ta' qabel it-trapjant u ta' wara t-trapjant tal-fwied, 77 minn 109 (71 %) tal-pazjenti u 64 minn 159 (40 %) tal-pazjenti rispettivament, laħqu livelli tad-DNA tal-HBV li ma setgħux jiġu osservati fil-Ġimgħa 48 (< 1,000 kopja/mL *assay* ta' Roche Amplicor Monitor PCR). It-trattament b'10 mg ta' adefovir dipivoxil wera effikaċja simili minkejja l-proċessi ta' mutazzjoniet ta' polimerase tad-DNA tal-HBV rezistenti għal lamivudine fil-linja bażi. Titjib jew stabilizzazzjoni ġew innutati fir-riżultati tal-puntegġ ta' *Child-Pugh-Turcotte*. Kien hemm normalizzazzjoni tal-ALT, tal-albumina, bilirubina u tal-hin tal-prothrombin fil-Ġimgħa 48 f'51-85 % mill-pazjenti.

Fil-grupp ta' qabel it-trapjant tal-fwied, 25 minn 33 (76 %) tal-pazjenti laħqu livelli tad-DNA tal-HBV li ma setgħux jiġu osservati u 84 % tal-pazjenti kellhom normalizzazzjoni tal-ALT fil-Ġimgħa 96. Fil-grupp ta' wara t-trapjant tal-fwied, 61 minn 94 (65 %) u 35 minn 45 (78 %) tal-pazjenti laħqu livelli tad-DNA tal-HBV li ma setgħux jiġu osservati fil-Ġimgħat 96 u 144 rispettivament, u 70 % u 58 %

tal-pazjenti kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f'dawn l-eżamijiet mediċi li saru matul dan l-istudju. Is-sinifikat kliniku ta' dawn ir-riżultati f'rabta mat-titjib istoloġiku mhux magħruf.

Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied kumpensat u HBV rezistenti għal lamivudine

Fi studju komparat *double-blind* f'pazjenti b'epatite B kronika b'HBV rezistenti għal lamivudine (n=58), ma kienx hemm tnaqqis medjan fid-DNA tal-HBV mil-linja bażi wara 48 ġimgħa ta' trattament b'lamivudine. Tmienja u erbgħin ġimgħa ta' trattament b'10 mg ta' adefovir dipivoxil waħdu jew flimkien ma' lamivudine wassal għal tnaqqis sinifikanti simili tal-livelli medjani fis-serum tad-DNA tal-HBV meta mqabbel mal-linja bażi (4.04 log₁₀ kopja/mL u 3.59 log₁₀ kopja/mL, rispettivament). Is-sinifikat kliniku ta' dan it-tibdil osservat fid-DNA tal-HBV ma ġiex stabbilit.

Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat u b'HBV rezistenti għal lamivudine

F'40 pazjent b'HBeAg pożittiv jew HBeAg negattiv b'HBV rezistenti għal lamivudine u b'mard tal-fwied mhux kumpensat li kienu jirċievu trattament b'100 mg ta' lamivudine, iż-żieda ta' trattament b'10 mg ta' adefovir dipivoxil għal 52 ġimgħa wassal għal tnaqqis medjan fid-DNA tal-HBV ta' 4.6 log₁₀ kopja/mL. Titjib fil-funzjoni tal-fwied ġie innutat wara sena ta' terapija.

Esperjenza f'pazjenti li huma infettati ukoll bl-HIV u HBV rezistenti għal lamivudine

Fi studju *open-label* investigattiv f'35 pazjent b'epatite B kronika b'HBV rezistenti għal lamivudine u li huma infettati ukoll bl-HIV, trattament kontinwu b'10 mg ta' adefovir dipivoxil irriżulta fi tnaqqis progressiv fil-livelli ta' serum tad-DNA tal-HBV u fil-livelli tal-ALT matul il-kors tat-trattament sa 144 ġimgħa.

Fit-tieni studju *open-label, one-arm*, 10 mg ta' adefovir dipivoxil u pegylated interferon alpha-2a kienu miżjuda ma' terapija kurrenti b'lamivudine fi 18-il pazjent infettati ukoll bl-HIV/HBV b'HBV rezistenti għal lamivudine. Il-pazjenti kienu kollha HBeAg pożittivi u kellhom medjan ta' għadd taċ-ċelluli CD4 ta' 441 ċelluli/mm³ (l-ebda pazjent ma kelli għadd ta' CD4 < 200 ċelluli/mm³). Matul it-terapija, il-livelli ta' serum tad-DNA tal-HBV kienu iktar baxxi b'mod sinifikanti meta mqabbla mal-linja bażi sa 48 ġimgħa ta' trattament, filwaqt li l-livelli tal-ALT naqsu b'mod progressiv minn ġimgħa 12. Madankollu, ir-rispons tad-DNA tal-HBV għall-kura ma nżammx meta l-kura twaqqfet, għax il-pazjenti kollha kellhom *rebound* fid-DNA tal-HBV wara li adefovir dipivoxil u pegylated interferon alpha-2a twaqqfu. Hadd mill-pazjenti ma sar HBsAg jew HBeAg negattiv matul l-istudju. Minhabba d-daqs żgħir tal-kampjun u d-disinn tal-istudju, b'mod partikulari n-nuqqas ta' gruppi tat-trattament bil-monoterapija b'pegylated interferon alpha-2a u bil-monoterapija b'adefovir, mhux possibbli li tasal għal konklużjonijiet formali dwar l-aħjar immanigġjar terapewtiku ta' pazjenti b'HBV rezistenti għal lamivudine li huma infettati ukoll bl-HIV.

Reżistenza klinika f'pazjenti li qed jirċievu adefovir dipivoxil bħala monoterapija u flimkien ma' lamivudine

F'diversi studji kliniċi, (pazjenti pożittivi għal HBeAg, pazjenti negattivi għal HBeAg, pazjenti ta' qabel u ta' wara t-trapjant tal-fwied b'HBV rezistenti għal lamivudine u pazjenti b'HBV rezistenti għal lamivudine li huma infettati ukoll bl-HIV), saru analiżi ġenotipiċi fuq iżolati ta' HBV fuq 379 minn total ta' 629 pazjenti, ittrattati b'adefovir dipivoxil għal 48 ġimgħa. L-ebda mutazzjonijiet fil-polimerase tad-DNA tal-HBV assoċjati ma' reżistenza għal adefovir ma ġew identifikati meta l-pazjenti ġew ġenotipati fil-linja bażi u fil-Ġimgħa 48. Wara 96, 144, 192 u 240 ġimgħa ta' trattament b'adefovir dipivoxil, sorveljanza tar-reżistenza twettqet fuq 293, 221, 116 u 64 pazjenti rispettivament. Żewġ mutazzjonijiet godda (rtN236T u rtA181V) tal-lok konservat kienu identifikati fil-ġene tal-polimerase ta' HBV, li offrew reżistenza klinika għal adefovir dipivoxil. Il-probabbiltajiet kumulattivi li dawn il-mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza għal adefovir jiżviluppaw fil-pazjenti kollha ttrattati b'adefovir dipivoxil kienu ta' 0 % wara 48 ġimgħa, u madwar 2 %, 7 %, 14 % u 25 % wara 96, 144, 192 u 240 ġimgħa, rispettivament.

Reżistenza klinika fl-istudji dwar il-monoterapija f'pazjenti li qatt ma kellhom nukleoside

F'pazjenti li qed jirċievu monoterapija b'adefovir dipivoxil (studju dwar HBeAg negattiv) il-probabbiltà kumulattiva li jiżviluppaw mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza għal adefovir kienet ta' 0 %, 3 %, 11 %, 18 % u 29 % fil-Ġimgħa 48, 96, 144, 192 u 240 rispettivament. Flimkien ma' dan, l-iżvilupp fuq tul ta' żmien (4 sa 5 snin) tar-reżistenza għal adefovir dipivoxil kien iktar baxx

b'mod sinifikanti f' pazjenti li kellhom serum tad-DNA tal-HBV taht il-limiti tal-kwantifikazzjoni (< 1,000 kopja/mL) fil-Gimgha 48 meta mqabbla ma' pazjenti bis-serum ta' DNA tal-HBV ta' iktar minn 1,000 kopja/mL fil-Gimgha 48. F' pazjenti pozittivi ghal HBeAg, l-incidenza ta' mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza ghal adefovir kienet ta' 3 % (2/65), 17 % (11/65) u 20 % (13/65) wara tul medjan ta' esponiment ta' 135, 189 u 235 gimgha rispettivament.

Reżistenza klinika fi studji fejn adefovir dipivoxil kien miżjud ma' trattament kurrenti b' lamivudine f' pazjenti li kellhom reżistenza ghal lamivudine

Fi studju *open-label* ta' pazjenti qabel u wara li kellhom it-trapjant tal-fwied, b'evidenza klinika ta' HBV reżistenti ghal lamivudine, l-ebda mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza ghal adefovir ma kienu osservati fil-Gimgha 48. Sa 3 snin ta' esponiment, hadd mill-pazjenti li kienu qed jirċievu kemm adefovir dipivoxil kif ukoll lamivudine ma żviluppaw reżistenza ghal adefovir dipivoxil. Madankollu, 4 pazjenti li waqqfu l-monoterapija b' lamivudine żviluppaw il-mutazzjoni rtN236T waqt li kienu qed jieħdu monoterapija b' adefovir dipivoxil, u kollha esperjenzaw HBV fis-serum lura.

L-informazzjoni disponibbli bhalissa, kemm *in vitro* u kemm fil-pazjenti, tissuggerixxi li HBV li jesprimi l-mutazzjoni rtN236T assoċjata mar-reżistenza ghal adefovir, huwa suxxettibbli ghal lamivudine. Informazzjoni klinika preliminarja tissuggerixxi l-mutazzjoni rtA181V assoċjata mar-reżistenza ghal adefovir tista' tikkawża tnaqqis fis-suxxettibilità ghal lamivudine, u l-mutazzjoni rtA181T assoċjata ma' lamivudine tista' tikkawża tnaqqis fis-suxxettibilità ghal adefovir dipivoxil.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' doża ta' kuljum ta' 0.25 mg/kg sa 10 mg ta' adefovir dipivoxil fit-tfal (ta' bejn 2 sa < 18-il sena) kienu eżaminati fi studju *double-blind, randomised*, ikkontrollat bil-placebo li sar fuq 173 pazjenti pedjatriċi (115 fuq adefovir dipivoxil, 58 fuq il-placebo) li kellhom HBeAg pozittiva ghal epatite B kronika, livelli ta' ALT fis-serum ≥ 1.5 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) u mard tal-fwied kumpensat. Fil-gimgha 48, fit-tfal ta' bejn 2 u 11-il sena, l-ebda differenza statistikament sinifikanti ma kienet osservata fil-proporzjonijiet ta' pazjenti li laħqu r-riżultat aħhari primarju ta' serum tad-DNA tal-HBV ta' < 1,000 kopja/mL u livelli normali ta' ALT bejn il-fergħa fuq il-placebo u dik fuq adefovir dipivoxil. Fil-popolazzjoni adolexxenti (n=83) (etajiet minn 12 sa < 18-il sena), kien hemm iktar pazjenti trattati b' adefovir dipivoxil li b'mod sinifikanti laħqu r-riżultat aħhari tal-effikaċja primarja u li kisbu tnaqqis sinifikanti fis-serum tad-DNA tal-HBV (23 %) meta mqabbla mal-pazjenti trattati bil-placebo (0 %). Madankollu, il-porzjonijiet ta' pazjenti li laħqu serokonverżjoni ta' HBeAg fil-gimgha 48 kienu l-istess (11 %) bejn il-fergħa fuq il-placebo u dik fuq 10 mg adefovir dipivoxil f' pazjenti adolexxenti.

Kollox ma' kollox, il-profil tas-sigurtà ta' adefovir dipivoxil fit-tfal kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf f' pazjenti adulti. Madankollu, gie osservat hjiel li jindika rata aktar għolja ta' nuqqas ta' għu u/jew konsum ta' ikel fil-fergħa fuq adefovir meta mqabbla ma' dik tal-placebo. F' gimgha 48 u 96, il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-piż u fil-puntegġi Z tal-BMI kellhom tendenza li jonqsu f' pazjenti kkurati b' adefovir dipivoxil. F' gimgha 48, il-pazjenti kollha trattati bil-placebo li ma wrewx serokonverżjoni ta' HBeAg jew HBsAg, flimkien mal-pazjenti kollha kkurati b' adefovir dipivoxil, gew offruti l-opportunità li jirċievu adefovir dipivoxil *open-label* minn gimgha 49 tal-istudju sa gimgha 240. Rata għolja (30 %) ta' aggravamenti epatiċi giet irrapportata wara t-twaqqif ta' adefovir dipivoxil matul il-fażi *open-label* ta' 3 snin tal-istudju. Barra minn hekk, għall-ftit pazjenti li baqgħu fuq il-prodotti mediċinali f' gimgha 240 (n=12), il-puntegġ Z tal-BMI kien iktar baxx minn dak tipiku għall-età u s-sess tagħhom. Ftit hafna mill-pazjenti żviluppaw mutazzjonijiet assoċjati ma' adefovir sa 5 snin; madankollu, in-numru ta' pazjenti li baqgħu fuq prodotti mediċinali lil hemm minn gimgha 96 kien limitat. Minhabba l-limitazzjonijiet tagħha, l-informazzjoni klinika disponibbli ma tippermettix biex wiehed jasal ghal konkluzjonijiet definittivi fuq ir-relazzjoni benefiċċju/riskju tat-trattament ta' adefovir fit-tfal b' epatite B kronika (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Adefovir dipivoxil hu *prodrug* dipivaloyloxymethyl ester tas-sustanza attiva adefovir, *acyclic nucleotide analogue* li jingarr attivament fiċ-ċelluli fejn il-*host enzymes* jibdluh f' adefovir diphosphate.

Assorbiment

Il-biodisponibilità mill-ħalq ta' adefovir minn 10 mg ta' adefovir dipivoxil hi ta' 59 %. Wara l-ġħoti mill-ħalq ta' doża waħda ta' 10 mg ta' adefovir dipivoxil lill-pazjenti b'epatite B kronika, il-medjan (medda) tal-ogħla konċentrazzjonijiet fis-serum (C_{max}) intlaħaq wara 1.75 siegħa (0.58-4.0 sigħat). Il-valuri medjani ta' C_{max} u $AUC_{0-\infty}$ kienu ta' 16.70 (9.66-30.56) ng/mL u ta' 204.40 (109.75-356.05) ng·h/mL, rispettivament. L-esponiment sistemiku għal adefovir ma kienx affettwat meta 10 mg ta' adefovir dipivoxil ittieħdu ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam. It- t_{max} ittardja b'sagħtejn.

Distribuzzjoni

Studji prekliniċi juru li wara li adefovir dipivoxil jittieħed mill-ħalq, adefovir jinfirex fil-biċċa l-kbira tat-tessuti bl-ogħla konċentrazzjonijiet li jintlaħqu fil-kliewi, fil-fwied u fit-tessut intestinali. It-twaħħil *in vitro* ta' adefovir mal-plażma tal-bniedem jew ma' proteini fis-serum tal-bniedem hi ta' $\leq 4\%$, fuq il-medda ta' konċentrazzjonijiet ta' adefovir ta' 0.1 sa 25 $\mu\text{g/mL}$. Il-volum tad-distribuzzjoni fiss wara l-ġħoti ġol-vini ta' 1.0 jew ta' 3.0 mg/kg/kuljum hu ta' 392 ± 75 u ta' 352 ± 9 mL/kg, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Wara li jittieħed mill-ħalq, adefovir dipivoxil jinbidel malajr f' adefovir. F'konċentrazzjonijiet sostanzjalment ogħla ($> 4,000$ -darba) minn dawk osservati *in vivo*, adefovir ma jimpedixxi l-ebda wiehed mill-iżoformi ta' CYP450 umani li ġejjin, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. Ibbażat fuq dawn ir-riżultati ta' esperimenti *in vitro* u r-rotta ta' eliminazzjoni magħrufa ta' adefovir, il-potenzjal għal interazzjonijiet medjati ta' CYP450 li jinvolvu adefovir ma' prodotti mediċinali oħra huwa baxx.

Eliminazzjoni

Adefovir jitneħħa mill-ġisem permezz tal-kliewi b'kumbinazzjoni ta' filtrazzjoni glomerulari u sekrezzjoni tubulari attiva. It-tneħħija mill-kliewi medjana (minima-massima) ta' adefovir f'suġġetti b'funzjoni renali normali ($Cl_{cr} > 80$ mL/min) hi ta' 211 mL/min (172-316 mL/min), bejn wiehed u iehor darbtejn ir-rata mkejla ta' tneħħija tal-krejinina (metodu ta' *Cockcroft-Gault*). Wara l-ġħoti ripetut ta' 10 mg ta' adefovir dipivoxil, 45 % mid-doża tingabar bħala adefovir fl-awrina fuq medda ta' 24 siegħa. Il-konċentrazzjonijiet ta' adefovir fil-plażma naqsu b'mod bi-esponentali bil-medjan tal-*half-life* tal-eliminazzjoni terminali jkun ta' 7.22 sigħat (4.72-10.70 sigħat).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' adefovir hija proporzjonali għad-doża meta mogħtija bħala adefovir dipivoxil fuq il-medda tad-doża ta' bejn 10 u 60 mg. Dożaġġ ripetut ta' 10 mg ta' adefovir dipivoxil kuljum ma influwenzax il-farmakokinetika ta' adefovir.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

Sess, età u etniċità

Il-farmakokinetika ta' adefovir kienet simili fl-irġiel u fin-nisa. Ma sarux studji farmakokinetiċi fl-anzjani. L-istudji farmakokinetiċi saru prinċipalment fuq pazjenti Kawkasi. L-informazzjoni disponibbli ma tidhirx li tindika xi differenza fil-farmakokinetika f'dak li jirrigwarda r-razza.

Indeboliment renali

Il-parametri farmakokinetiċi medji (\pm SD) ta' adefovir wara l-ġhotti ta' doża waħda ta' 10 mg ta' adefovir dipivoxil lill-pazjenti b'rati varjabbli ta' indeboliment renali, huma deskritti fit-tabella t'hawn taħt:

Grupp ta' Funzjoni Renali	Bla indeboliment	Hafif	Moderat	Sever
Linja Bazi tat-Tnehhija tal-Krejinina (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	1,240 \pm 629
CL/F (mL/min)	469 \pm 99.0	356 \pm 85.6	237 \pm 118	91.7 \pm 51.3
CL _{renal} (mL/min)	231 \pm 48.9	148 \pm 39.3	83.9 \pm 27.5	37.0 \pm 18.4

Perijodu ta' erba s'ghat ta' dijaliżi tad-demem neħħa bejn wieħed u ieħor 35 % tad-doża ta' adefovir. L-effett ta' dijaliżi peritoneali fuq it-tnehhija ta' adefovir ma ġiex evalwat.

Hu rakkomandat li l-intervall tad-dożaġġ ta' 10 mg ta' adefovir dipivoxil jinbidel f'pazjenti li għandhom rata ta' tnehhija tal-krejinina ta' bejn 30 u 49 mL/min. Adefovir dipivoxil mhux rakkomandat f'pazjenti bi tnehhija tal-krejinina ta' < 30 mL/min jew f'pazjenti li qeġhdin fuq id-djaliżi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi kienu simili f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever meta mqabbla ma' voluntiera f'saħħithom (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' adefovir dipivoxil ġiet studjata fi studju dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża kuljum ta' 0.25 mg/kg sa 10 mg ta' adefovir dipivoxil fit-tfal (ta' bejn 2 sa < 18-il sena). L-analiżi farmakokinetika rrivelat illi l-esponiment għal adefovir kien paragonabbli bejn 3 gruppi ta' etajiet, 2 sa 6 snin (0.3 mg/kg), 7 sa 11-il sena (0.25 mg/kg) u 12 sa 17-il sena (10 mg) u kull grupp laħaq esponiment ta' adefovir fil-medda immitata (għar-riżultati tal-effikaċja ara sezzjoni 5.1), li kienet ibbażata fuq il-koncentrazzjonijiet ta' adefovir fil-plażma ta' pazjenti adulti b'epatite B kronika li għandhom profil ta' sigurtà u effikaċja stabbilit.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-effett tossiku primarju li jillimita d-doża assoċjat ma' l-użu ta' adefovir dipivoxil f'annimali (ġrieden, firien u xadini) kien in-nefropatija tubulari renali kkaratterizzata minn alterazzjonijiet istologiċi u/jew zieda ta' nitroġenu tal-ureja fid-demem u tal-krejinina fis-serum. In-nefrotossicità ġiet innutata f'annimali waqt esponimenti sistemici li kienu mill-anqas 3-10 darbiet oġhla minn dawk li ntlahqu fil-bniedem fid-doża terapewtika rakkomandata ta' 10 mg/kuljum.

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili, jew fil-kapaċità riproduttiva fil-firien, u ma' kien hemm l-ebda embrijutossicità jew teratoġenicità fil-firien jew fil-fniek li ngħataw adefovir dipivoxil mill-halq.

Meta adefovir ingħata ġol-vini lill-firien tqal f'doži assoċjati ma' tossicità materna notevoli (esponiment sistemiku ta' 38 darba aktar minn dak li ntlahaq fil-bniedem bid-doża terapewtika) ġew innutati l-embrijutossicità u zieda fl-incidenta ta' malformazzjonijiet fetali (anasarka, nefha tal-ġhajj fil-hofra, ernja tal-umbeliku u denb mġhawweg). Ma dehrux effetti avversi fuq l-iżvilupp f'esponiment sistemiku ta' bejn wieħed u ieħor 12-il darba ta' dak li ntlahaq fil-bniedem bid-doża terapewtika.

Adefovir dipivoxil kien mutaġeniku fl-analiżi *in vitro* taċ-ċellula tal-limfoma tal-ġrieden (kemm bl-attivazzjoni metabolika u kemm mingħajrha) iżda ma kienx klastoġeniku fl-analiżi mikronukleari *in vivo* tal-ġrieden.

Adefovir ma' kienx mutageniku fl-analizi ta' mutagenicità mikrobjali li jinvolvu *Salmonella typhimurium* (Ames) u *Escherichia coli*, kemm fil-preżenza u kemm fl-assenza tal-attivazzjoni metabolika. Adefovir wassal għall-aberrazzjonijiet kromożomali fl-analizi *in vitro* tal-limfoċiti tad-demem periferali tal-bniedem mingħajr attivazzjoni metabolika.

Fi studji fit-tul ta' karċinogenicità fil-firien u fil-ġrieden b'adefovir dipivoxil, l-ebda zieda ta' incidenza ta' tumuri konnessa mat-trattament ma nstabet fil-ġrieden jew fil-firien (esponimenti sistemici ta' madwar 10 u 4 darbiet aktar ta' dawk li ntlahqu fil-bniedem bid-doża terapewtika ta' 10 mg/kuljum, rispettivament).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Pregelatinised starch
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Talc
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Ażżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Zomm il-flixxun magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Hepsera huwa pprovdut fi fliexken polietilene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu li ma jinfetaħx mit-fal. Kull flixxun fih 30 pillola, ġel dessikant tas-silika u materjal tal-ippakkjar tal-fibra.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixxun wiehed ta' 30 pillola u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/251/001

EU/1/03/251/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 6 ta' Marzu 2003

Data tal-aħhar tiġdid: 6 ta' Marzu 2008

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medċini <http://www.ema.europa.eu>

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Prodott mediċinali nigradux awtorizzati

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill Co. Cork
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
L-MAH jimpenja ruħu li jiżgura evalwazzjoni kontinwa ta' <i>cross-resistance</i> ta' adefovir għal analogi tan-nukleos(t)idi stabbiliti u godda u jipprovdi rapporti ta' dawn l-evalwazzjonijiet hekk kif <i>data</i> ġdida ssir disponibbli. Ir-rwol ta' adefovir u add-on lamivudine+adefovir fi strateġija ta' terapija kontra HBV għandha tiġi diskussa regolarment fid-dawl ta' <i>data</i> emergenti.	Hekk kif id- <i>data</i> ssir disponibbli

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

IL-KITBA TA' FUQ IL- KARTUNA U T-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Hepsera 10 mg pilloli
adefovir dipivoxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 10 mg ta' adefovir dipivoxil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate, ara l-fuljett ta' taghrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola
90 (3 fliexken ta' 30) pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/251/001 30 pillola
EU/1/03/251/002 90 (3 flieksen ta' 30) pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Hepsera
[pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Hepsera 10 mg pilloli adefovir dipivoxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Hepsera u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Hepsera
3. Kif għandek tiehu Hepsera
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Hepsera
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Hepsera u għalxiex jintuża

X'inhu Hepsera

Hepsera fih is-sustanza attiva adefovir dipivoxil u huwa parti minn grupp ta' medicini magħrufa bħala medicini antivirali.

Għalxiex jintuża

Hepsera jintuża fit-trattament tal-epatite B kronika, infezzjoni bil-virus tal-epatite B (HBV), fl-adulti. Infezzjoni bil-virus tal-epatite B twassal għall-ħsara fil-fwied. Hepsera jnaqqas l-ammont ta' virus f'gismek, u ntwera li jnaqqas il-ħsara fil-fwied.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Hepsera

Tiħux Hepsera

- **Jekk inti allergiku** għal adefovir, adefovir dipivoxil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (innizzla fis-sezzjoni 6).
- **Għid lit-tabib tiegħek immedjatement** jekk inti tista' tkun allergiku għal adefovir, adefovir dipivoxil jew għal xi sustanza oħra ta' Hepsera.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Hepsera.

- **Għid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek mard fil-kliewi**, jew jekk testijiet urew li hemm problemi fil-kliewi tiegħek. Hepsera jista' jaffettwa l-mod li bih jaħdmu l-kliewi tiegħek. Ir-riskju li dan jiġri huwa miżjud b'uzu fit-tul ta' Hepsera. It-tabib tiegħek għandu jagħmel testijiet biex jiċċekkja jekk il-kliewi u l-fwied tiegħek hux qed jaħdmu kif suppost, qabel u matul it-trattament tiegħek. Skont ir-rizultati, it-tabib tiegħek jista' jibdel kemm inti tiehu Hepsera ta' spiss.
- Jekk għandek iktar minn 65 sena, it-tabib tiegħek jista' jimmonitorja s-sahha tiegħek iktar mill-qrib.

- **Tiqafx tiehu Hepsera** minghajr il-parir tat-tabib tieghek.
- **Wara li tieqaf tiehu Hepsera għid lit-tabib tieghek immedjatament** dwar kwalunkwe sintomi godda, mhux tas-soltu jew li jmorru għall-aġar li tinnota wara li twaqqaf it-trattament. Xi pazjenti kellhom sintomi jew testijiet tad-demmi li jindikaw li l-epatite tagħhom marret għall-aġar wara li waqqfu t-trattament b'Hepsera. Ikun aħjar jekk it-tabib tieghek jimmonitorjalek saħħtek wara li twaqqaf it-trattament b'Hepsera. Jista' jkollok bżonn ta' testijiet tad-demmi għal bosta xhur wara t-trattament.
- **Ġaladarba tibda tiehu Hepsera:**
 - **oqgħod attent/a għal sinjali possibbli ta' aċidozi lattika** – ara sezzjoni 4, Effetti sekondarji possibbli.
 - **it-tabib tieghek għandu jordna testijiet tad-demmi kull tliet xhur** biex jiċċekkja li l-medicina tieghek qed iżżomm l-infezzjoni kronika tal-epatite B taħt kontroll.
- **Oqgħod attent/a li ma tinfeftax persuni oħrajn.** Hepsera ma jnaqqasx ir-riskju li tgħaddi l-HBV lill-oħrajn minn kuntatt sesswali jew b'kontaminazzjoni tad-demmi. Għandek tibqa' tiegħu l-prekawzjonijiet biex tevita li dan isehh. Hemm tilqima disponibbli biex tipprotegi lil dawk li huma f'riskju li jiġu infettati bl-HBV.
- Jekk inti pożittiv/a għall-HIV, din il-medicina mhix ser tikkontrolla l-infezzjoni tal-HIV tieghek.

Tfal u adolexxenti

- **Tużax Hepsera fit-tfal** jew f'adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u Hepsera

- Tihux Hepsera jekk qed tiegħu kwalunkwe medicini li fihom tenofovir.
- **Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek** jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini oħra, li jinkludi medicini u prodotti medicinali li gejjin mill-hxejjex, anki dawk minghajr riċetta.
- **B'mod speċjali hu importanti li tgħid lit-tabib tieghek** jekk qiegħed tiegħu jew haadt dan l-aħħar kwalunkwe mill-medicini li gejjin, li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tieghek, jew ikollhom interazzjoni ma' Hepsera:
 - vancomycin u aminoglycosides, li jintużaw għall-infezzjonijiet batterjali
 - amphotericin B, għall-infezzjonijiet fungali
 - foscarnet, cidofovir jew tenofovir disoproxil fumarate, għall-infezzjonijiet virali
 - pentamidine, għal tipi oħrajn ta' infezzjoni.

Hepsera ma' ikel, xorb u alkoħol

Hepsera jista' jittiehed mal-ikel jew minghajr l-ikel (ara sezzjoni 3).

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiegħu din il-medicina.

- **Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk inti tqila** jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila. Mhux magħruf jekk Hepsersa huwiex sigur biex jintuża matul it-tqala fil-bniedem.
- **Uża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni** biex tevita li toħroġ tqila jekk inti mara f'età li jista' jkollok it-tfal li qed tieħu Hepsersa.
- **M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tieħu Hepsersa.** Mhux magħruf jekk is-sustanza attiva f' din il-mediċina tghaddix fil-halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Hepsersa m'għandux jaffettwa l-hila tieghek li ssuq jew tuża għodod jew magni.

Hepsersa fih lactose

Jekk għandek intolleranza għal lactose, jew jekk qalulek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, kellek lit-tabib tieghek qabel ma tieħu Hepsersa.

Hepsersa fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Hepsersa

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Dan biex tiżgura li l-mediċina tieghek tkun effettiva b'mod sħiħ u tnaqqas l-iżvilupp tar-reżistenza għat-trattament. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 10 mg kuljum, li tittiehed mill-halq mal-ikel jew mingħajr l-ikel.
- **Doża differenti tista' tingħata lill-pazjenti bi problemi tal-kliewi.**

Jekk tieħu Hepsersa aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu pillola Hepsersa żejda, ikkuntattja lit-tabib tieghek jew l-eqreb spjar immedjatament.

Jekk tinsa tieħu Hepsersa

Huwa importanti li ma tinsiex tieħu doża.

- **Jekk tinsa tieħu doża ta' Hepsersa**, hudha malli tkun tista', imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha.
- **Jekk ikun kwazi wasal il-hin għad-doża li jmiss**, tiħux id-doża li tkun qbiżt. Stenna u hu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu (żewġ dozi qrib xulxin).
- **Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun hadt Hepsersa**, hu pillola oħra. M'hemmx b'żonn li tieħu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun hadt Hepsersa.

Jekk tieqaf tieħu Hepsersa

- **Ghid it-tabib tieghek immedjatament dwar kwalunkwe sintomi godda**, mhux tas-soltu jew li jmorru għall-aġar li tinnota wara li twaqqaf it-trattament. Ara sezzjoni 2 għal iktar dettalji.

- **Tiqafx tiehu Hepsera** mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji rari hafna (*jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000*)

- **L-aċidożi lattika hi effett sekondarju serju iżda rari hafna li jsehħ meta tkun qed tiehu Hepsera.** Jista' jikkawża wisq aċidu lattiku fid-demm u tkabbir tal-fwied. L-aċidożi lattika ssehħ iżjed spiss fin-nisa partikularment jekk ikunu ta' piż żejjed hafna. Persuni b'mard tal-fwied jistgħu jkunu f'riskju wkoll.

Xi sinjali tal-aċidożi lattika huma:

- Thossok imdardar (tqalligh) u tirremetti (rimettar)
 - Uġigh fl-istonku
- **Ikkuntattja it-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi. Dawn huma l-istess bhal xi effetti sekondarji komuni ta' Hepsera. Jekk ikollok xi wiehed minnhom, mhux mistenni li jkun serju, iżda jehtieg li tiċċekkja. It-tabib tiegħek ser jimmonitorjak regolarment meta tkun qed tiehu Hepsera.

Effetti sekondarji mhux komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100*)

- Ħsara liċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliewi

Effetti sekondarji komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10*)

- Uġigh ta' ras
- Thossok imdardar (tqalligh)
- Dijarea
- Problemi digestivi li jinkludu gass jew skonfort wara li tiekol xi ikla
- Uġigh fl-istonku
- Problemi fil-kliewi, kif muri mit-testijiet tad-demm

→ Ghid lil tabib jew spiżjar jekk qed tinkwieta dwar xi effett sekondarju minn dawn.

Effetti sekondarji komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10*)

- Dghufija

→ Ghid lil tabib jew spiżjar jekk qed tinkwieta dwar dan.

Effetti sekondarji qabel jew wara trapjant tal-fwied

Xi pazjenti kellhom:

- Raxx u ħakk - komuni
 - Thossok imdardar (tqalligh) jew tirremetti (rimettar) - komuni
 - Insuffiċjenza tal-kliewi - komuni
 - Problemi fil-kliewi - komuni ħafna
- Ghid lil tabib jew spizjar jekk qed tinkwieta dwar xi effett sekondarju minn dawn.
- Flimkien ma' dan, it-testijiet jistgħu juru tnaqqis fil-phosphate (komuni) jew zidiet fil-kreatinina (komuni ħafna) fid-demm.

Effetti sekondarji ohra possibbli

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhix magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli):

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Problemi tal-kliewi jistgħu jwasslu għal irtubija tal-ghadam (li tikkawża wġigh fl-ghadam u xi kultant twassal għal ksur) u wġigh jew dghufija tal-muskoli.
- Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Hepsera

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun u l-kartuna wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Hepsera

- Is-sustanza attiva f'Hepsera hi adefovir dipivoxil. Kull pillola fiha 10 mg ta' adefovir dipivoxil.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: pregelatinised starch, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, talc u magnesium stearate.

Kif jidher Hepsera u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli ta' Hepsera 10 mg huma tondi, minn bojod sa offwajt. Il-pilloli huma mmarkati b' "GILEAD" u "10" fuq naħa waħda u b'forma stilizzata ta' fwied fuq in-naħa l-oħra. Il-pilloli ta' Hepsera 10 mg huma pprovduti fi fliexken ta' 30 pillola b'gel desikkant tas-silika. Il-gel desikkant tas-silika jinsab jew f'qartas separat jew f'kontenitur żgħir u m'għandhux jinbela'.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom fliexkun wiehed ta' 30 pillola u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.