

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hepsera 10 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно/и вещество/а:

Всяка таблетка съдържа 113 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели до почти бели, кръгли таблетки, с плоски страни и заоблени ръбове, 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
- декомпенсирано чернодробно заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

По-високи дози не трябва да се прилагат.

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

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

Прекратяване на лечението може да се обмисля при:

- При HBeAg позитивни пациенти 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).

Деца и юноши: Не се препоръчва употребата на Hepsera при деца под 18 години поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.1).

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

Бъбречна недостатъчност: Адефовир се елиминира чрез бъбречна екскреция и 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.

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

Клинична 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.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Препоръчва се изчисляване на креатининовия клирънс при всички пациенти преди започване на терапията с адефовир дипивоксил.

При пациенти, които развият бъбречна недостатъчност и имат напреднало чернодробно заболяване или цироза, трябва да се обмисли адаптиране на дозовия интервал за адефовир или за преминаване на алтернативна терапия на инфекцията с хепатит В. Не се препоръчва прекратяване на лечението при такива пациенти с хроничен хепатит В.

Пациенти с нормална бъбречна функция:

При пациенти с нормална бъбречна функция трябва да се следи за промени на серумното ниво на креатинина на всеки 3 месеца и да се изчислява креатининовият клирънс. При пациенти с риск за бъбречно увреждане (вж. точка 4.8) трябва да се обмисли по-често следене на бъбречната функция.

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 фумарат (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 аминогликозиди, амфотерицин Б, фоскарнет, пентамидин, ванкомицин или лекарствени продукти, секретирани от същия бъбречен транспортер, човешки транспортер на органични аниони 1 (hOAT1 - *human Organic Anion Transporter 1*), като цидофовир), 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-застрашени от чернодробна декомпенсация след обостряне на хепатита, която може да е фатална. При такива пациенти, вкл. пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, не се препоръчва прекратяване на лечението и състоянието им трябва да бъде внимателно следено по време на терапията.

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

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

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

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

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

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

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

на HIV и следователно медикаментът не може да се прилага за контролиране на инфекция с HIV.

Пациенти в напреднала възраст: Клиничният опит при пациенти > 65-годишна възраст е много ограничен. Адефовир дипивоксил трябва да се предписва внимателно на пациенти в напреднала възраст, като се има предвид, че при пациенти в тази възрастова група по-често се среща понижена бъбречна или сърдечна функция, че е повишен броят на съпътстващите заболявания и че пациентите по-често приемат и други лекарствени продукти.

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.

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

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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

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

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

Адефовир 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.

4.6 Бременност и кърмене

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

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

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

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

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа, обаче, на профила на безопасност и механизма на действие се очаква адефовир дипивоксил да не повлиява или да повлиява пренебрежимо тези способности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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 %).

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

Нарушения на нервната система:

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

Стомашно-чревни нарушения:

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

С неизвестна честота: панкреатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

С неизвестна честота: миопатия, остеомаляция (и двете свързани с проксимална бъбречна тубулопатия).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

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

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

С неизвестна честота: синдром на Fanconi, проксимална бъбречна тубулопатия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести ($\geq 1/10$): астения.

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.

Безопасност при пациенти с декомпенсирано заболяване:

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 %). 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.

4.9 Предозиране

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

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

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

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

- HBeAg позитивен и HBeAg отрицателен хроничен хепатит В с компенсирано чернодробно заболяване.
- резистентен към ламивудин HBV с компенсирано или декомпенсирано чернодробно заболяване, вкл. пациенти преди или след чернодробна трансплантация или ко-инфектирани с HIV. В повечето от тези проучвания адефовир дипивоксил 10 mg е бил прибавен към настоящето лечение с ламивудин при пациенти, при които то е било неефекасно.

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 подобрене спрямо изходното състояние след 48 седмици в сравнение с групите, приемали плацебо (25 и 33 %). Подобренето 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 подобрене 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 подобрене. 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 подобрене 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 слъпо 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 подобрение 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 подобрение.

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 log₁₀ копия/ml и 3,59 log₁₀ 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 log₁₀ копия/ml. И след една година лечение е наблюдавано подобрение на чернодробната функция.

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

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 ко-инфектирани с HIV/HBV пациенти с резистентен на ламивудин HBV. Всички пациенти са били HBeAg позитивни и са имали медианен брой на CD4 клетки 441 клетки/mm³ (нито един пациент не е имал брой на CD4 клетки < 200 клетки/mm³). 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, ко-инфектирани с HIV и резистентен на ламивудин HBV.

Педиатрична популация: Ефикасността и безопасността на ежедневното дозиране на 0,25 mg/kg до 10 mg адефовир дипивоксил при деца (на възраст от 2 до < 18 години) са били проучени при едно двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано проучване при 173 педиатрични пациенти (115 на лечение с адефовир дипивоксил, 58 – с плацебо), които са с HBeAg позитивен хроничен хепатит В, серумни нива на ALT ≥ 1,5 x Горна Граница на Нормата (ГГН) и компенсирано чернодробно заболяване. През седмица 48 при децата на възраст от 2 до 11 години не е наблюдавана статистически значима разлика в дела на пациентите, при които е

достигнат първичната крайна точка 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 %). Делът на пациентите в юношеска възраст, които са достигнали HBeAg сероконверсия през 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-скорове за тегло и индекс на телесната маса (BMI) са показали тенденция към намаляване при пациентите, лекувани с адефовир дипивоксил. Няма налични данни за безопасността в дългосрочен план или за резистентността в дългосрочен план за адефовир дипивоксил при деца.

Наличните клинични данни не са достатъчни за окончателни изводи за съотношението полза/риск за лечението с адефовир при деца с хроничен хепатит В (вж. точка 4.2).

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

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

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

Фармакокинетиката на адефовир дипивоксил е изследвана в проучване за ефикасността и безопасността с дневна доза от 0,25 mg/kg до 10 mg адефовир дипивоксил при деца (на възраст от 2 до < 18 години). Анализът на фармакокинетиката показва, че концентрацията на адефовир е сравнима между 3 възрастови групи – 2 до 6 години (0,3 mg/kg), 7 до 11 години (0,25 mg/kg) и 12 до 17 години (10 mg), и че всички възрастови групи достигат концентрация на адефовир в целевия интервал (за резултати по отношение на ефикасността вж. точка 5.1), който е базиран

на плазмени концентрации на адефовир при възрастни пациенти с хроничен хепатит В с потвърден профил на безопасност и ефикасност.

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).

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

2 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 Данни за опаковката

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

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Дата на първо разрешаване на разрешението за употреба: 06 март 2003

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 06 март 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

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

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

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

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

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Притежателят на разрешението за употреба представя ежегодно Периодичните доклади за безопасност.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАННИ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА КУТИЯ И БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нерсера 10 mg таблетки
Adefovir dipivoxil

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 10 mg адефовир дипивоксил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки.
3 x 30 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {мм/гггг}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, 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 Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Нерсера
[само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА

Hepsera 10 mg таблетки Adefovir dipivoxil (Адефовир дипивоксил)

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

- 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. Никога не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми изглеждат същите като Вашите.
- Ако забележите нежелани реакции, които Ви притесняват, независимо дали са описани в тази листовка или не, кажете на Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Hepsera и за какво се използва
2. Преди да приемете Hepsera
3. Как да приемете Hepsera
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hepsera
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА HEPSERA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Какво представлява Hepsera

Hepsera принадлежи към група лекарства, наречени противовирусни лекарства.

За какво се използва

Hepsera 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. Hepsera намалява количеството на вируса в тялото Ви и е доказано, че ограничава увреждането на черния дроб.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ HEPSERA

Не приемайте Hepsera

- **Ако сте алергични** (свръхчувствителни) към адефовир, адефовир дипивоксил или към някоя от останалите съставки на Hepsera.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако е възможно да сте алергични (свръхчувствителни) към адефовир, адефовир дипивоксил или към някоя от останалите съставки на Hepsera.

Обърнете специално внимание при употребата на Hepsera

- **Уведомете Вашия лекар, ако сте страдали или страдате от бъбречно заболяване** или ако изследвания са показали проблеми с бъбреците Ви. Hepsera може да засегне бъбречната Ви функция. 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 Hepsera.
- **Не използвайте Hepsera при деца** или юноши на възраст под 18 години. 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.

Прием на други лекарства

- **Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт**, ако приемате или наскоро сте приемали 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.

Прием на Hepsera с храни и напитки

Hepsera може да се приема с или без храна.

Бременност и кърмене

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

- **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.

Нерсера съдържа лактоза

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

3. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ NEPSERA

Важно е да приемате Нерсера точно както Ви е казал Вашият лекар, за да сте сигурни в пълната ефективност на лекарството и за да се намали развитието на резистентност към лечението. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни как да приемате Нерсера.

- **Обичайната доза** е една 10 mg таблетка дневно, приета с или без храна.
- На пациенти, страдащи от **проблеми с бъбреците**, може да се приложи **различна доза**.

Ако сте приели повече от необходимата доза Нерсера

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

Ако пропуснете доза или повърнете

Важно е да не пропускате доза.

- **Ако пропуснете доза** Нерсера, 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 (две дози една след друга).
- **Ако Ви стане лошо (повърнете) през първия един час след приема на Нерсера**, приемете още една таблетка. Не е необходимо да приемете още една таблетка, ако Ви стане лошо след повече от 1 час след приема на Нерсера.

Ефекти при спиране на Нерсера

Не спирайте приема на Нерсера без консултация с Вашия лекар.

Уведомете незабавно Вашия лекар за всички нови, необичайни или влошаващи се признаци, които забележите след спиране на лечението с Нерсера. За повече подробности вижте точка 2.

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

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

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

Много редки нежелани реакции

(Може да засегнат по-малко от 1 на 10 000 човека, приемащи Нерсера)

- **Лактатната ацидоза е тежка, но много рядка нежелана реакция при приема на Нерсера.** 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.

Чести нежелани реакции

(Може да засегнат 1 до 10 на всеки 100 човека, приемащи Hepsera)

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

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

Много чести нежелани реакции

(Може да засегнат повече от 10 на всеки 100 човека, приемащи Hepsera)

- 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
- Проблеми с бъбреците – 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

Някои пациенти може да получат:

- Бъбречна недостатъчност
- Увреждане на тубулните клетки на бъбреците
- Мускулни болки или слабост и омекване на костите (и двете свързани с проблеми с бъбреците)
- Възпаление на задстомашната жлеза (панкреатит)

Ако забележите други реакции, дори такива, които не са описани в тази листовка, **кажете на Вашия лекар или фармацевт.**

5. СЪХРАНЕНИЕ НА NEPSERA

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте 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 (86°F). Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Върнете всички останали таблетки на Вашия фармацевт. Запазете ги само, ако Вашият лекар Ви каже да направите така. Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци – това ще спомогне за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Nepsera

- **Активното вещество** на Nepsera е адефовир дипивоксил. Всяка таблетка съдържа 10 mg адефовир дипивоксил.
- Другите съставки са: прежелатинизирано нишесте, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, талк и магнезиев стеарат.

Как изглежда Nepsera и какво съдържа опаковката

Nepsera 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. Nepsera 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 3 бутилки с по 30 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

Производител:

Gilead Sciences Limited
13 Stillorgan Industrial Park
Blackrock
County Dublin
Ирландия

или

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 3698

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

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

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.