

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sebivo 600 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg телбивудин (telbivudine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до бледожълти овални филмирани таблетки, с отпечатано "LDT" на една страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sebivo е предназначен за лечение на хроничен хепатит В при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване и доказателства на вирусна репликация, трайно повишени стойности на серумна аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и доказателства за активно възпаление и/или фиброза.

Започване на лечение със Sebivo трябва да се има предвид, само ако употребата на друго противовирусно средство с по-висока генетична бариера към развитие на резистентност е невъзможна или неподходяща.

Вижте точка 5.1 за детайли за изпитването и специфичните особености на пациентите, на които се основава това показание.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от специалист с опит в лечението на хроничен хепатит В.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза Sebivo е 600 mg (една таблетка) веднъж дневно.

Sebivo перорален разтвор може да се има предвид при пациенти, които се затрудняват да глат таблетките.

Проследяване по време на лечението

В хода на лечението повлияването на 24-та седмица се оказва показателно за това, какво ще бъде дългосрочното повлияване (вж. Таблица 7 в точка 5.1). Нивата на HBV ДНК трябва да се проследят на 24-та седмица от лечението, за да се осигури пълна вирусна супресия (HBV ДНК под 300 копия/ml). При пациентите, при които се открива HBV ДНК на 24-та седмица от лечението, трябва да се обмисли промяна в терапията.

Нивото на HBV ДНК трябва да се проследява на всеки 6 месеца, за да се гарантира продължително терапевтично повлияване. При пациентите, при които тестовите за HBV ДНК се позитивират в даден момент след първоначално терапевтично повлияване, трябва да се има предвид промяна в терапията. Оптималната терапия трябва да бъде определена въз основа на направените изследвания за резистентност.

Продължителност на лечението

Оптималната продължителност на лечението не е известна. Прекратяване на лечението трябва да се обсъжда както следва:

- при HBeAg-позитивни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне 6-12 месеца след потвърждаване на HBeAg сероконверсия (загуба на HBeAg и загуба на HBV ДНК с установяване на анти-HBe) или до постигане на HBsAg сероконверсия, или до поява на доказателства за загуба на ефикасност. След прекратяване на лечението серумните нива на АЛАТ и HBV ДНК трябва да се проследяват редовно с цел откриване на късен вирусологичен рецидив.
- при HBeAg-негативни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага най-малко до постигане на HBsAg сероконверсия или до поява на доказателства за загуба на ефикасност. При продължително лечение над 2 години се препоръчва редовна преоценка, за да се потвърди, че продължаването на избраната терапия е подходящо за пациента.

Пропуснати дози

Ако се пропусне една доза, пациентът може да приеме пропуснатата доза само до 4 часа преди следващата доза, според установената схема на лечение. Следващата доза трябва да се приеме в обичайното време.

Старческа възраст (над 65 години)

Няма данни, които да подкрепят специфични препоръки за дозиране при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 4.4).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на препоръчителната доза телбивудин при пациенти с креатининов клирънс ≥ 50 ml/min. При пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) на хемодиализно лечение, е необходимо коригиране на дозата. Препоръчва се редукция на дневната доза при прием на Sebivo перорален разтвор, както подробно е описано в Таблица 1 по-долу. Ако приемът на перорален разтвор е невъзможен, като алтернатива могат да се ползват Sebivo филмирани таблетки, като коригирането на дозата трябва да стане чрез повишаване на времевия интервал между отделните дози, както подробно е описано в Таблица 1.

Таблица 1 Корекция на схемата на дозиране на Sebivo при пациенти с бъбречно увреждане

Креатининов клирънс (ml/min)	Телбивудин 20 mg/ml перорален разтвор Коригирана дневна доза	Телбивудин 600 mg филмирани таблетки Алтернативно** коригирана доза, чрез повишаване на интервала на дозиране
≥ 50	600 mg (30 ml) веднъж дневно	600 mg веднъж дневно
30-49	400 mg (20 ml) веднъж дневно	600 mg веднъж на всеки 48 часа
< 30 (не се изисква диализа)	200 mg (10 ml) веднъж дневно	600 mg веднъж на всеки 72 часа
ТБН*	120 mg (6 ml) веднъж дневно	600 mg веднъж на всеки 96 часа

* Терминална бъбречна недостатъчност

** Ако приемът на перорален разтвор е невъзможен.

Предложените корекции на дозата се основават на екстраполация и може да не се оптимални. Безопасността и ефективността на тези препоръки за корекция на дозата не са клинично оценени. Поради тази причина е необходимо непосредствено клинично проследяване на тези пациенти.

Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН)

При пациенти с ТБН, Sebivo трябва да се прилага след хемодиализната сесия (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане не е необходима корекция на препоръчаната доза на Sebivo (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Sebivo в педиатричната популация все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Sebivo се приема перорално, със или без храна. Таблетката не трябва да се дъвче, дели или чупи.

4.3 Противопоказания

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

Комбиниране на телбивудин с пегилиран или стандартен интерферон алфа (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежките остри екзацербации на хроничен хепатит В са сравнително чести и се характеризират с преходно повишаване стойностите на серумната АЛАТ. След започване на противовирусното лечение при някои пациенти могат да се повишат стойностите на серумната АЛАТ, докато серумните нива на HBV ДНК могат да паднат (вж. точка 4.8). Изминават средно 4-5 седмици до появата на екзацербация при пациентите лекувани с телбивудин. Като цяло, преходното повишаване нивата на АЛАТ настъпва по-често при HBeAg-позитивни пациенти, отколкото при HBeAg-негативни пациенти. При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване, това повишаване на серумната АЛАТ не се придружава от повишаване нивата на серумния билирубин или от други признаци на чернодробна декомпенсация. Рискът от чернодробна декомпенсация и последваща екзацербация на хепатита може да бъде змишен при пациенти с цироза. Поради тази причина пациентите трябва да бъдат стриктно проследявани.

Екзацербации на хепатита се съобщават също при пациенти, които са преустановили лечението на хепатит В. Повишаването на нивата на АЛАТ след лечение обикновено е свързано с повишаване на нивата на серумната HBV ДНК и повечето от тези случаи са самоограничаващи се. Въпреки това, има и съобщения за тежки и понякога фатални екзацербации на заболяването след лечение. Ето защо, чернодробната функция трябва да се проследява редовно, както клинично, така и лабораторно за поне 6 месеца след преустановяване на лечението на хепатит В.

Лактатна ацидоза

Съобщават се редки постмаркетингови случаи на лактатна ацидоза при лечение с телбивудин. Случаите са предимно вторични вследствие на други сериозни състояния (напр. рабдомиолиза) и/или свързани с мускулите събития (напр. миопатия, миозит). Когато възникват вследствие на други състояния, част от случаите се свързват също така с панкреатит, чернодробна недостатъчност/чернодробна стеатоза и бъбречна недостатъчност. В някои случаи се съобщава за летален изход, когато лактатната ацидоза е вследствие на рабдомиолиза. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани.

Лечението с телбивудин трябва да се преустанови при поява на метаболитна/лактатна ацидоза с неясна етиология. Безобидни стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане и коремна болка могат да са белези на развиваща се лактатна ацидоза.

Мускулни ефекти

Няколко седмици до месеци след започване на лечението с телбивудин са съобщавани случаи на миопатия и миалгия (вж. точка 4.8). По време на постмаркетинговата употреба на телбивудин се съобщава и за случаи на рабдомиолиза (вж. точка 4.8).

Миопатия, дефинирана като персистиращи необясними мускулни болки и/или мускулна слабост, независимо от степента на повишаване на нивата на креатин киназата (КК), трябва да се има предвид при всеки пациент с дифузни необясними миалгии, чувствителност на мускулите, мускулна слабост или миозит (дефиниран като миопатия с хистологични данни за мускулна увреда). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за всички персистиращи необясними мускулни болки, болка, чувствителност или слабост. При

съобщение за наличие на някой от изброените симптоми е необходимо да се проведе обстойно мускулно изследване с цел оценка на мускулната функция. Ако се диагностицира миопатия, лечението с телбивудин трябва да се преустанови.

Не е известно дали рискът от възникване на миопатия по време на лечение с телбивудин се увеличава при едновременно приложение с други лекарствени продукти, свързани с миопатия (напр. статини, фибрати или циклоспорин). Лекарите, които обмислят едновременно лечение с други препарати, свързани с миопатия, трябва внимателно да преценят потенциалните ползи и рискове, и трябва да проследят пациентите за поява на каквито и да било белези или симптоми, предполагащи наличието на миопатия.

Периферна невропатия

При пациентите, лекувани с телбивудин нечесто е съобщавана периферна невропатия. В случай на съмнения за периферна невропатия, лечението с телбивудин трябва да се преосмисли (вж. точка 4.8).

В едно проучване е бил наблюдаван повишен риск от развитие на периферна невропатия при едновременно приложение на телбивудин и пегилиран интерферон алфа-2a (вж. точка 4.5). Такъв повишен риск не може да се изключи и при другите алфа интерферони (пегилиран или стандартен). Освен това, ползата от комбинирането на телбивудин с интерферон алфа (пегилиран или стандартен) за момента не е установена. Поради тези причини комбинирането на телбивудин с пегилиран или стандартен интерферон алфа е противопоказано (вж. точка 4.3).

Бъбречна функция

Телбивудин се елиминира основно чрез бъбречна екскреция, поради което се препоръчва коригиране на дозовия интервал при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително и при пациентите на хемодиализ. Ефективността от коригирането на дозовия интервал не е оценена клинично. Затова е необходимо да се контролира вирусологичния отговор при пациенти с по-дълги дозови интервали (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с цироза без декомпенсация

Поради ограничените данни (около 3% от включените пациенти са имали цироза), телбивудин трябва да се използва с особено внимание при пациенти с цироза. Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно за клинични, биохимични и вирусологични параметри, свързани с хепатит В по време на лечението и след като лечението се преустанови.

Пациенти с цироза с декомпенсация

Няма достатъчно данни за ефикасността и безопасността при пациенти с декомпенсирана цироза.

Пациенти с предшестваща експозиция на нуклеозидни/нуклеотидни аналози

In vitro, телбивудин не е активен срещу HBV щамове, съдържащи мутациите rtM204V/rtL180M или rtM204I, (вж. точка 5.1). Приложението на телбивудин като монотерапия при пациенти с доказано резистентна към ламивудин хепатит В вирусна инфекция не е подходящо. Пациентите, които не са успели да постигнат вирусологичен отговор след лечение с ламивудин над 24 седмици, е малко вероятно да имат полза от монотерапия с телбивудин. Понастоящем няма клинични данни, за да се направи правилна оценка на ползата и риска от преминаването на пациенти, лекувани с ламивудин и постигнали пълна вирусна супресия в хода на лечението, към лечение с телбивудин.

Няма данни за лечение с телбивудин при пациенти с доказано резистентни към адефовир хепатит В вирусни единични мутации rtN236T или A181V. Резултатите от клетъчно базирани тестове показват, че свързаната с резистентност към адефовир замяна A181V има от 1,5 до приблизително 4 пъти намалена чувствителност към телбивудин.

Пациенти с трансплантиран черен дроб

Безопасността и ефикасността на телбивудин при пациенти с трансплантиран черен дроб не са известни.

Старческа възраст

Клиничните изпитвания с телбивудин не включват достатъчно пациенти на възраст ≥ 65 години, за да може да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Като цяло, предписването на Sebivo на пациенти в старческа възраст трябва да става с повишено внимание поради по-голямата честота на намалена бъбречна функция, поради съпътстващо заболяване или едновременно приложение на други лекарствени продукти.

Други специфични популации

Sebivo не е изследван при коинфектирани пациенти с хепатит В (напр. пациенти с коинфекция с човешки имунодефицитен вирус [HIV], хепатит С вирус [HCV] или хепатит D вирус [HDV]).

Общи

На пациентите трябва да бъде обяснено, че лечението със Sebivo не намалява риска от предаване на HBV на партньора при сексуален контакт или контаминация с кръв.

Телбивудин не се препоръчва за употреба с ламивудин, тъй като в хода на проучване фаза II, наблюдаваният терапевтичен отговор към комбинацията телбивудин с ламивудин е бил по-слаб, отколкото този, при самостоятелно лечение с телбивудин.

Към момента няма данни за ефикасност и безопасност на други антивирусни комбинации с телбивудин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като телбивудин се елиминира основно чрез бъбречна екскреция, едновременното приложение на Sebivo с вещества, които повлияват бъбречната функция (като аминокликозиди, бримкови диуретици, лекарства, съдържащи платина, ванкомицин, амфотерицин В) може да повлияе на плазмената концентрация на телбивудин и/или на прилаганото вещество.

Комбинацията на телбивудин с тези лекарствени продукти трябва да се прилага с повишено внимание. Фармакокинетиката на телбивудин в стационарно състояние не се повлиява от многократно приложение в комбинация с ламивудин, адефовир дипивоксил, тенофовир дидипроксил фумарат, циклоспорин или пегилиран интерферон алфа-2а. Освен това телбивудин не повлиява фармакокинетиката на ламивудин, адефовир дипивоксил, тенофовир дидипроксил фумарат или циклоспорин. Не може да се направи окончателно заключение относно ефектите на телбивудин върху фармакокинетиката на пегилирания интерферон поради висока интериндивидуална вариабилност на концентрациите на пегилирания интерферон алфа-2а. Клинично изпитване, изследващо комбинацията телбивудин 600 mg дневно със 180 µg пегилиран интерферон алфа-2а, приложен веднъж седмично субкутанно, показва, че тази комбинация е свързана с повишен риск от поява на периферна невропатия. Не е известен механизмът на тези събития (вж. точка 4.4). Комбинирането на телбивудин с лекарствени продукти, съдържащи интерферон алфа е противопоказано (вж. точка 4.3).

Телбивудин не е субстрат, инхибитор или индуктор на цитохром P450 (CYP450) ензимната система (вж. точка 5.2). Поради това, възможността за CYP450-медирирани лекарствени взаимодействия, включващи Sebivo, е ниска.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Експерименталните изпитвания при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Изпитванията при бременни плъхове и зайци показват, че телбивудин преминава през плацентата. Изпитванията при зайци показват преждевременно раждане и/или аборт в резултат на токсичност при майката.

Ограничени клинични данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) след експозиция на телбивудин по време на първия триместър на бременността, показват липса на малформативна токсичност, а голямо количество данни (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност), след експозиция на телбивудин, по време на втория и третия триместър, показват липса на фетална/неонатална токсичност.

Sebivo трябва да се прилага по време на бременност само ако ползата за майката превишава потенциалния риск за плода.

Наличната литература показва, че експозицията на телбивудин намалява риска за предаване на HBV от майката на детето, през втория и/или третия триместър на бременността, ако телбивудин се прилага заедно с хепатит В имуноглобулин и ваксина срещу хепатит В.

Кърмене

Телбивудин се екскретира в млякото при плъхове. Не е известно дали телбивудин се екскретира в кърмата при хора. Жените не трябва да кърмят, ако приемат Sebivo.

Фертилитет

Няма клинични данни за ефекта на телбивудин върху фертилитета при мъже и жени. В изпитвания за репродуктивна токсичност при възрастни животни се наблюдава леко понижение на фертилитета при мъжки и женски плъхове, приемащи телбивудин. Нежеланите ефекти върху фертилитета са по-силно изразени при едно отделно изпитване при млади животни, където и двата пола приемат телбивудин (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Sebivo влиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Оценката на нежеланите реакции се основава главно на две изпитвания, NV-02B-007 (GLOBE) и NV-02B-015, при които 1 699 пациенти с хроничен хепатит В получават двойнослепо лечение с телбивудин 600 mg/ден (n = 847) или ламивудин (n = 852) за период от 104 седмици.

В 104-седмичните клинични изпитвания, съобщените нежелани реакции са класифицирани обикновено като леки до умерени по тежест. Най-честите нежелани реакции са повишаване на стойностите на креатин киназата в кръвта от степен 3 или 4 (6,8%), умора (4,4%), главоболие (3,0%) и гадене (2,6%).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Таблица 2 изброява нежеланите реакции съгласно MedDRA - по системо-органни класове и честота, използвайки следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нежелани реакции

Нарушения на метаболизма и храненето	
Редки*	Лактатна ацидоза
Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност, главоболие
Нечести	Периферна невропатия, дистална, хипоестезия, парестезия, парас
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диария, повишени стойности на липазата в кръвта, гадене, коремна болка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Миопатия/миозит, артралгия, миалгия, болка в крайниците, болка в гърба, мускулни спазми, болка в шията, болка в хълбоците
Редки*	Рабдомиолиза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Умора
Нечести	Общо неразположение
Изследвания	
Чести	Повишаване на креатинфосфокиназата в кръвта, повишаване на аланин аминотрансферазата в кръвта, повишаване на амилазата в кръвта
Нечести	Повишаване на аспартат аминотрансферазата

* Тези нежелани реакции са установени по време на постмаркетинговия опит, но не са наблюдавани по време на контролираните клинични изпитвания. Тяхната честота е определена чрез статистически изчисления въз основа на общия брой пациенти, експонирани на телбивудин по време на клиничните изпитвания ($n = 8\,914$).

Описание на определени нежелани реакции

Повишаване на креатин киназа

В сборния анализ от NV-02B-007 (GLOBE) и NV-02B-015, при 104-седмично лечение повишаване на стойностите на КК от степен 3 или 4 (> 7 пъти ГГН) настъпва при 12,6% от пациентите лекувани с телбивудин ($n = 847$) и при 4,0% от пациентите лекувани с ламивудин ($n = 846$). В повечето случаи повишените стойности на КК са безсимптомни и стойностите на ензима обикновено спадат до следващата визита при продължителното лечение.

Повишаване на АЛАТ

Честотата на повишаване нивата на аланин аминотрансферазата (АЛАТ) по време на лечението в двете терапевтични рамена, дефинирана по AASDL (American Association for the Study of Liver Diseases) (повишаване на АЛАТ > 2 пъти изходния и > 10 пъти ГГН), е подробно описана в Таблица 3 по-долу.

Таблица 3 **Обобщение на повишаването на АЛАТ в хода на лечението – сборни резултати от изпитванията NV-02B-007 (GLOBE) и NV-02B-015**

Повишаване на АЛАТ: Повишаване на АЛАТ > 2 пъти от изходното ниво и > 10 пъти ГГН	Ламивудин n/N (%)	Телбивудин n/N (%)
Общо	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
От изходно ниво до 24-та седмица	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
От 24-та седмица до края на изпитването	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

По време на лечението се препоръчва периодично проследяване на чернодробната функция (вж. точка 4.4).

Екзацербации на хепатит В след преустановяване на лечението

Тежки остри екзацербации на хепатит В са били докладвани при пациенти, които са преустановили анти-хепатит В терапията, включително с телбивудин (вж. точка 4.4).

Честотата на повишаване на нивата на аланин аминотрансферазата (АЛАТ) след спиране на лечението в двете терапевтични рамена е подробно описана в Таблица 4 по-долу.

Таблица 4 **Обобщение на повишаването на АЛАТ след спиране на лечението – Сборни резултати от изпитванията NV-02B-007 (GLOBE) и NV-02B-015**

	Ламивудин	Телбивудин
Повишаване на АЛАТ	n/N (%)	n/N (%)
Повишаване на АЛАТ > 2 пъти изходния и > 10 пъти ГГН	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Резултати на 208-ма седмица

След 104-седмично лечение с телбивудин 78% от пациентите (530/680) в изпитването NV-02B-007 (GLOBE) и 82% (137/167) от пациентите в изпитването NV-02B-015 са включени в разширеното изпитване CLDT600A2303 (вж. точка 5.1), за да продължат лечението си до 208-ма седмица. Популацията, изпитвана за дългосрочна безопасност, се състои от 655 пациенти, включващи 518 пациенти от NV-02B-007 (GLOBE) и 137 пациенти от NV-02B-015. Общият профил на безопасност, получен въз основа на сборен анализ на данните, е подобен на 104-та и 208-ма седмици. Повишаване на КК от степен 3 или 4 възниква при 15,9% от пациентите, лекувани с телбивудин в продължение на 208 седмици. В повечето случаи повишението на КК от степен 3 или 4 е било асимптоматично и преходно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Няма информация за умишлено предозиране с телбивудин, но един пациент непреднамерено е приложена свръхдоза и не е имал симптоми. Изпитвани дозирот от до 1 800 mg/ден, което е три пъти повече от препоръчителната дневна доза, се понасят добре. Не е определена максималната поносима доза на телбивудин. В случай на предозират, лечението със Sebivo трябва да се преустанови и при необходимост да се приложи подходяща поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовирусни средства за системно приложение, нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF11

Механизъм на действие

Телбивудин е синтетичен тимидинов нуклеозиден аналог с активност срещу HBV ДНК полимеразата. Той ефективно се фосфорилира от клетъчните кинази до активна трифосфатна форма, която има вътреклетъчен полуживот 14 часа. Телбивудин -5'-трифосфат инхибира HBV ДНК полимеразата (обратна транскриптаза) чрез конкуриране с естествения субстрат, тимидин -трифосфат. Включването на телбивудин -5'-трифосфат във вирусната ДНК води до прекъсване на ДНК веригата, което води до инхибиране репликацията на HBV.

Фармакодинамични ефекти

Телбивудин инхибира синтеза и на двете HBV вериги - първа верига ($EC_{50} = 0,4\text{--}1,3 \mu\text{M}$) и втора верига ($EC_{50} = 0,12\text{--}0,24 \mu\text{M}$) и показва явно предимство при инхибиране на синтеза на втората верига. За разлика от това, телбивудин -5'-трифосфат в концентрации до $100 \mu\text{M}$ не инхибира клетъчните ДНК полимеразы α , β или γ . В изследвания, свързани със структурата, функцията и ДНК състава на митохондриите, телбивудин няма значим токсичен ефект в концентрации до $10 \mu\text{M}$ и *in vitro* не повишава образуването на млечна киселина.

In vitro антивирусната активност на телбивудин е оценена в HBV-експресираща клетъчна линия 2.2.15 от човешки чернодробен тумор. Концентрацията на телбивудин, която ефективно инхибира 50% от вирусния синтез (EC₅₀) е приблизително 0,2 µM. Антивирусната активност на телбивудин е специфична по отношение на хепатит В вируса и свързаните хепаднавируси. Телбивудин не е активен срещу HIV *in vitro*. Липсата на активност на телбивудин срещу HIV не е изследвана в клинични изпитвания. Съобщава се за транзиторно намаляване на HIV-1 РНК при малък брой пациенти, след приложение на телбивудин, при липса на антиретровирусна терапия. Клиничната значимост на това намаляване не е установена.

Клиничен опит

Безопасността и ефикасността на продължителното (104 седмици) лечение със Sebivo са изследвани в две активно контролирани клинични изпитвания, включващи 1 699 пациенти с хроничен хепатит В (NV-02B-007 (GLOBE) и NV-02B-015).

Изпитване NV-02B-007 (GLOBE)

NV-02B-007 (GLOBE) е рандомизирано, двойносляпо, многонационално изпитване фаза III на телбивудин сравнен с ламивудин за терапевтичен период от 104 седмици при 1 367 пациенти с хроничен хепатит В, HBeAg-позитивни и HBeAg-негативни, които не са провеждали лечение с нуклеозидни аналози. Мнозинството пациенти от популацията на изпитването са били азиатци. Най-честите HBV генотипове са били В (26%) и С (51%). Малък брой (общо 98) пациенти от кавказката раса са били лекувани с телбивудин. Първичният анализ на данните е проведен, след като всички пациенти са достигнали до 52 – ра седмица.

HBeAg-позитивни пациенти: Средната възраст на пациентите е 32 години, 74% са мъже, 82% са азиатци, 12% представители на кавказката раса и 1% са получавали предхождаща терапия с алфа-интерферон.

HBeAg-негативни пациенти: Средната възраст на пациентите е 43 години, 79% са мъже, 65% са азиатци, 23% представители на кавказката раса и 11% са получавали предхождаща терапия с алфа-интерферон.

Клинични резултати на 52 – ра седмица

Крайните точки за клинична и вирусологична ефикасност са оценени поотделно при HBeAg-позитивната и HBeAg-негативната популация пациенти. Първичната крайна точка за терапевтичен отговор е била съставна серологична крайна цел, изискваща супресия на HBV ДНК до < 5 log₁₀ копия/ml свързано с негативирание на серумния HBeAg или нормализиране на АЛАТ. Вторичните крайни цели включват хистологичен отговор, нормализиране на АЛАТ и различни показатели на противовирусна ефикасност.

Независимо от характеристиките на изходно ниво, по-голямата част от пациентите, приемащи Sebivo имат хистологичен, вирусологичен, биохимичен и серологичен отговор към лечението. Изходните нива на АЛАТ > 2 пъти ГГН и изходните HBV ДНК < 9 log₁₀ копия/ml се свързват с по-висока степен на HBeAg сероконверсия при HBeAg-позитивните пациенти. Пациентите, които достигат HBV ДНК нива < 3 log₁₀ копия/ml до 24-та седмица са имали оптимален терапевтичен отговор; обратно, пациентите с HBV ДНК нива > 4 log₁₀ копия/ml до 24-та седмица са имали по-неблагоприятен краен резултат на 52-ра седмица.

При HBeAg-позитивните пациенти, телбивудин е по-ефективен от ламивудин по отношение на терапевтичния отговор (75,3% спрямо 67,0% отговорили; p = 0,0047). При HBeAg-негативните пациенти, телбивудин е не по-слабо ефективен от ламивудин (75,2% и 77,2% отговорили; p = 0,6187). Кавказката раса се асоциира с по-нисък терапевтичен отговор към двете антивирусни средства, използвани в изпитването NV-02B-007 (GLOBE); все пак, пациентите от кавказката раса са били много ограничен брой (98 пациенти).

На 24-та седмица, 203 HBeAg-позитивни и 177 HBeAg-негативни лица достигат неоткриваеми нива на HBV ДНК. От HBeAg-позитивните лица, 95% достигат неоткриваеми нива на HBV ДНК, 39% достигат HBeAg сероконверсия, 90% достигат нормализиране на АЛТ на 52 - ра седмица и 0,5% проявяват резистентност на 48 - ма седмица. По сходен начин от HBeAg-негативните лица, 96% достигат неоткриваеми нива на HBV ДНК, 79% достигат нормализиране на АЛТ на 52-ра седмица и 0% проявяват резистентност на 48-ма седмица.

Избрани вирусологични, биохимични и серологични оценки за крайния резултат са показани в Таблица 5, а хистологичния отговор - в Таблица 6.

Таблица 5 Вирусологични, биохимични и серологични крайни точки на 52-ра седмица в изпитването NV-02B-007 (GLOBE)

Параметър на отговор	HBeAg-позитивни (n = 921)		HBeAg-негативни (n = 446)	
	Телбивудин 600 mg (n = 458)	Ламивудин 100 mg (n = 463)	Телбивудин 600 mg (n = 222)	Ламивудин 100 mg (n = 224)
Средно намаляване на HBV ДНК от изходното ниво ($\log_{10}$ копия/ml) $\pm$ SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% пациенти с HBV ДНК неоткриваема чрез PCR	60%*	40%	88%*	71%
Нормализиране на АЛТ ⁴	77%	75%	74%	79%
HBeAg сероконверсия ⁴	23%	22%	-	-
Негативиране на HBeAg ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Стандартна грешка на средната стойност

² Roche COBAS Amplicor® PCR Assay (долна граница на количествено определяне ≤ 300 копия/ml).

³ HBeAg-позитивни n = 443 и 444, HBeAg-негативни n = 219 и 219, съответно за групата с телбивудин и ламивудин. Разликата в популациите се дължи на изключване на пациенти от изпитването и липса на HBV ДНК оценка на 52-ра седмица.

⁴ HBeAg-позитивни n = 440 и 446, HBeAg-негативни n = 203 и 207, съответно за групите с телбивудин и ламивудин. Нормализирането на АЛТ се оценява само при пациенти с изходни нива на АЛТ > ГРС.

⁵ n = 432 и 442, съответно за групите с телбивудин и ламивудин. HBeAg сероконверсия и негативиране са оценени само при пациенти с откриваеми изходни нива на HBeAg.

*p < 0,0001

Таблица 6 Хистологично подобрене и промяна в скор за фиброза на Ishak на 52-ра седмица в изпитването NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-позитивни (n = 921)		HBeAg-негативни (n = 446)	
	Телбивудин 600 mg (n = 384) ¹	Ламивудин 100 mg (n = 386) ¹	Телбивудин 600 mg (n = 199) ¹	Ламивудин 100 mg (n = 207) ¹
Хистологичен отговор²				
Подобрене	71%*	61%	71%	70%
Без подобрене	17%	24%	21%	24%
Скор за фиброза на Ishak³				
Подобрене	42%	47%	49%	45%
Без промяна	39%	32%	34%	43%
Влошаване	8%	7%	9%	5%
Неизвършени биопсии на 52-ра седмица	12%	15%	9%	

¹ Пациенти получили $\geq$ една доза от изпитваното лекарство с оценени изходни чернодробни биопсии и изходен скор на индекса за хистологична активност на Knodell (HAI) > 3 .
² Хистологичен отговор дефиниран като ≥ 2 точки понижаване на некринфламаторния скор на Knodell от изходния без влошаване на скор за фиброза на Ishak.
³ За скор за фиброза на Ishak, подобрене се измерва като ≥ 1 точка понижаване на скор за фиброза на Ishak от изходния до 52 – ра седмица.
 *p = 0,0024

Клинични резултати на 104-та седмица

Като цяло клиничните резултати на 104-та седмица при пациентите лекувани с телбивудин са в съответствие с тези на 52-ра седмица, показвайки постоянство по отношение на ефикасността на лекуваните с телбивудин пациенти при продължително лечение.

Сред HBeAg-позитивните пациенти, терапевтичният отговор (63% спрямо 48%; $p < 0,0001$) и ключовите вторични крайни точки (средна $\log_{10}$ HBV ДНК редуциране: -5,74 спрямо -4,42; $p < 0,0001$, неоткриваема HBV ДНК: 56% спрямо 39%; $p < 0,0001$ и нормализиране на АЛАТ със 70% спрямо 62%) показват разширяване на разликата на 104-та седмица съответно между телбивудин и ламивудин. При телбивудин също така се наблюдава тенденция към по-високи нива на HBeAg загуба (35% спрямо 29%) и сероконверсия (30% спрямо 25%). Освен това в подгрупата на пациентите с изходни стойности на АЛАТ ≥ 2 пъти ГГН (320), процентът на постигналите HBe сероконверсия на 104-та седмица е значително по-висок сред пациентите, лекувани с телбивудин, в сравнение с лекуваните с ламивудин (съответно 36% спрямо 28%).

Сред HBeAg-негативните пациенти разликите в терапевтичния отговор (78% спрямо 66%) и ключовите вторични крайни точки (средна $\log_{10}$ HBV ДНК редукция: -5,00 спрямо -4,17, и неоткриваема HBV ДНК: 82% спрямо 57%; $p < 0,0001$) са по-високи при телбивудин до 104-та седмица. Нивата на нормализиране на АЛАТ (78% спрямо 70%) продължават са бъдат по-високи на 104-та седмица.

Предсказуемост на 24-та седмица

На 24-та седмица, 203 HBeAg-позитивни (44%) и 177 HBeAg-негативни (80%), лекувани с телбивудин пациенти, достигат неоткриваеми нива на HBV ДНК.

Както при HBeAg-позитивните, така и при HBeAg-негативните пациенти, резултатите за HBV ДНК на 24 седмица са предиктор за дългосрочни благоприятни резултати. Лекуваните с телбивудин пациенти, които постигат HBV ДНК неоткриваема чрез PCR на 24-та седмица имат по-висока честота на неоткриваема HBV ДНК и HBeAg сероконверсия (при HBeAg-позитивни пациенти), и по-ниски общи нива на вирусологичен пробив на 104-та седмица.

Крайните резултати на 104-та седмица, основани на нивото на HBV ДНК на 24 - та седмица, както за HBeAg-позитивните, така и за HBeAg-негативните пациенти са представени в Таблица 7.

Таблица 7 Ключови крайни точки за ефикасност на 104-та седмица според серумните нива на HBV ДНК на 24-та седмица, при пациенти, лекувани с телбивудин в изпитването NV-02B-007 (GLOBE)

HBV ДНК на 24-та седмица	Резултати за ключови крайни точки за ефикасност на 104-та седмица основани на резултатите от 24-та седмица				
	Терапевтичен отговор n/N (%)	неоткриваема HBV ДНК n/N (%)	HBeAg сероконверсия n/N (%)	АЛАТ нормализиране n/N (%)	Вирусологичен пробив* n/N (%)
HBeAg-позитивни					
< 300 копия/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 копия/ml до < 3 log ₁₀ копия/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥ 3 log ₁₀ копия/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-негативни					
< 300 копия/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 копия/ml до < 3 log ₁₀ копия/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥ 3 log ₁₀ копия/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = неприложимо

* Вирусологичен пробив: “1 log над ниво”, дефинира се при оценяване на 104-та седмица

Изпитване NV-02B-015

Получените от изпитването NV-02B-007 (GLOBE) резултати за ефикасност и безопасност са потвърдени в изпитването NV-02B-015. Това е, рандомизирано, двойносляпо изпитване фаза III на телбивудин 600 mg, прилаган веднъж дневно, сравнен с ламивудин 100 mg, прилаган веднъж дневно, за период от 104 седмици при 332 нелекувани с нуклеозиди пациенти от Китай с хроничен хепатит B, HBeAg-позитивни и HBeAg-негативни.

Изпитване CLDT600A2303 – Клинични резултати на 208-ма седмица

CLDT600A2303 е отворено 104-седмично разширено изпитване при пациенти с компенсирани хроничен хепатит В, които преди това са били лекувани с телбивудин в продължение на 2 години, включващо пациентите от изпитванията NV-02B-007 (GLOBE) и NV-02B-015, предоставящо данни относно ефикасността и безопасността след 156-та и 208-ма седмица при продължаване на терапията с телбивудин. При пациентите с неоткриваеми нива на HBV ДНК на 24-та седмица е наблюдаван по-добър краен резултат на 156-та и 208-ма седмица (Таблица 8).

Таблица 8 Анализ за ефикасност на сборни данни от изпитванията NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 и CLDT600A2303

	52-ра седмица	104-та седмица	156-та седмица	208-та седмица
HBVAg-позитивни пациенти (n = 293*)				
Поддържане на неоткриваема HBV ДНК (< 300 копия/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
Поддържане на неоткриваема HBV ДНК (< 300 копия/ml) при неоткриваема HBV ДНК на 24-та седмица	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,4% (130/150)	87,9% (109/124)
Кумулативна честота на HBeAg сероконверсия (%)	27,6% (81/293)	41,3% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Кумулативна честота на HBeAg сероконверсия (%) при неоткриваема HBV ДНК на 24-та седмица (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Поддържане на нормални стойности на АЛАТ	81,2% (238/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
HBVAg-негативни пациенти (n = 209*)				
Поддържане на неоткриваема HBV ДНК (< 300 копия/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Поддържане на неоткриваема HBV ДНК (< 300 копия/ml) при неоткриваема HBV ДНК на 24-та седмица	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Поддържане на нормални стойности на АЛАТ	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Популацията без вирусна резистентност в началото на изпитването CLDT600A2303 наброява 502 пациенти (293 HBVAg-позитивни и 209 HBVAg-негативни).

Изпитване CLDT600ACN04E1 – Влияние на лечението върху чернодробната хистология

В изпитването CLDT600ACN04E1, 57 пациенти с налични чернодробни биопсии на изходно ниво и след средно лечение от 260,8 седмици са оценени по отношение на промени в чернодробната хистология (38 HBVAg-позитивни и 19 HBVAg-негативни пациенти).

- Средният некроинфламаторен скор по Knodell - 7,6 (SD 2,9) на изходно ниво, се подобрява ($p < 0,0001$) до 1,4 (SD 0,9) при средна промяна от -6,3 (SD 2,8). При 98,2% (56/57) от пациентите е наблюдаван некроинфламаторен скор по Knodell ≤ 3 (липсващо или минимално некровъзпаление).
- Средният скор по Ishak – 2,2 (SD 1,1) на изходно ниво, се подобрява ($p < 0,0001$) до 0,9 (SD 1,0) при средна промяна от -1,3 (SD 1,3). При 84,2% (48/57) от пациентите е наблюдаван фиброзен скор по Ishak ≤ 1 (липсваща или минимална фиброза).

Промените в некроинфламаторния скор по Knodell и скората по Ishak са били подобни при HBVAg-позитивните и HBVAg-негативните пациенти.

CLDT600A2303 – Продължителност на HBeAg повлияването при спиране на лечението

Изпитването CLDT600A2303 включва HBeAg-позитивни пациенти от изпитванията NV-02B-007 (GLOBE) или NV-02B-015 за проследяване след спиране на лечението. При тези пациенти е проведено лечение с телбивудин ≥ 52 седмици и те са показали загуба на HBeAg за ≥ 24 седмици при HBV ДНК $< 5 \log_{10}$ копия/ml при последната визита в хода на лечението. Средната продължителност на лечението е била 104 седмици. След проследяване за период средно от 120 седмици, при повечето от HBeAg-позитивните пациенти, лекувани с телбивудин, е наблюдавана трайна загуба на HBeAg (83,3%; 25/30) и трайна HBeAg сероконверсия (79,2%; 19/24). Пациентите с трайна HBeAg сероконверсия са имали средно ниво на HBV ДНК от $3,3 \log_{10}$ копия/ml; 73,7% са имали HBV ДНК $< 4 \log_{10}$ копия/ml.

Клинична резистентност

В изпитването NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) е изследвана генотипната резистентност при пациенти с вирусологичен ребаунд (потвърдено повишаване от $\geq 1 \log_{10}$ копия/ml HBV ДНК от надир).

На 48-ма седмица сред HBeAg-позитивните и HBeAg-негативните пациенти 3% (23/458) и 2% (5/222), съответно, са имали вирусологичен ребаунд с откриваеми мутации за HBV резистентност.

Изпитвания NV-02B-007 (GLOBE) и CLDT600A2303 – честота на кумулативната генотипна резистентност

Първичният анализ на кумулативната генотипна резистентност на 104-та и 208-ма седмица се основава на ИТТ популация и включва всички пациенти, които продължават да се лекуват през 4-те години независимо от нивото на HBV ДНК. От 100-те, лекувани с телбивудин пациенти, взели участие в основното изпитване NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76%) са включени в изпитването CLDT600A2303 за продължително лечение с телбивудин за период от 208 седмици. От тези 517 пациенти при 159 пациенти (HBeAg-позитивни=135, HBeAg-негативни=24) се открива HBV ДНК.

Честотата на кумулативната резистентност към телбивудин на 104-та седмица е 25,1% (115/458) при HBeAg-позитивните пациенти и 10,8% (24/222) при HBeAg-негативните пациенти.

В общата ИТТ популация честотата на кумулативната резистентност на 4-та година при HBeAg-позитивните и HBeAg-негативните пациенти е съответно 40,8% (131/321) и 18,9% (37/196).

Честотата на кумулативната генотипна резистентност е оценена също чрез прилагане на математически модел, при който се имат предвид само пациентите с неоткриваема HBV ДНК в началото на съответната година. При този анализ честотата на кумулативната генотипна резистентност на 4-та година е 22,3% за HBeAg-позитивните и 16,0% за HBeAg-негативните пациенти.

При разглеждане на пациентите с вирусологичен пробив на 104-та седмица в NV-02B-007 (GLOBE), честотата на резистентност е по-малка при пациентите с HBV ДНК < 300 копия/ml на 24-та седмица, отколкото при пациентите с HBV ДНК ≥ 300 копия/ml на 24-та седмица. При HBeAg-позитивните пациенти с HBV ДНК < 300 копия/ml на 24-та седмица резистентността е 1% (3/203) на 48-ма седмица и 9% (18/203) на 104-та седмица, докато при пациентите с HBV ДНК ≥ 300 копия/ml на 24-та седмица резистентността е 8% (20/247) на 48-ма седмица и 39% (97/247) на 104-та седмица. При HBeAg-негативните пациенти с HBV ДНК < 300 копия/ml на 24-та седмица резистентността е 0% (0/177) на 48-ма седмица и 5% (9/177) на 104-та седмица, докато при пациентите с HBV ДНК ≥ 300 копия/ml на 24-та седмица резистентността е 11% (5/44) на 48-ма седмица и 34% (15/44) на 104-та седмица.

Генотипни мутации и кръстосана резистентност

Генотипният анализ на 203 подложени на оценка двойки проби с HBV ДНК $\geq 1\,000$ копия/ml на 104-та седмица (NV-02B-007 (GLOBE)) показват, че първичната мутация свързана с резистентност към телбивудин е rtM204I, често свързана с мутации rtL180M и rtL80I/V, и рядко с rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I и rtA200V. Изходните фактори, свързани с развитие на генотипна лекарствена резистентност, включват: лечение с ламивудин, по-висока изходна HBV ДНК, по-ниски изходни стойности на серумната АЛАТ и повишено телесно тегло/ИТМ. Параметрите на повлияване по време на лечение на 24-та седмица, по които се прогнозира поява на лекарствено резистентен вирус на 104-та седмица, са HBV ДНК > 300 копия/ml и повишаване на серумната АЛАТ.

На 208-ма седмица (CLDT600A2303) генотипният анализ на 50 HBV изолата от пациенти, лекувани с телбивудин, показва профил на резистентност, подобен на съобщения на 104-та седмица. В секвенциите, свързани с мутация M204I, определяща генотипната резистентност, винаги се установяват замени на позиция 80, 180 и полиморфни позиции 91, 229. Мутациите най-често са компенсаторни. При пациентите на лечение с телбивудин, с вирусологичен пробив на 208-ма седмица, се съобщава за една изолирана rtM204V и две rtM204I/V мутации. Не се съобщава за нови мутации.

Кръстосана резистентност се наблюдава сред HBV нуклеозидните аналози (вж. точка 4.4). В клетъчно базирани анализи, ламивудин резистентните щамове съдържащи мутацията rtM204I или двойната мутация rtL180M/rtM204V имат $\geq 1\,000$ пъти намалена чувствителност към телбивудин. HBV, който кодира субституциите rtN236T или rtA181, свързани с резистентност към адефовир, има съответно около 0,3- и 4-кратна промяна в чувствителността към телбивудин в клетъчна култура (вж. точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на телбивудин при еднократно и многократно приложение е оценена при здрави лица и при пациенти с хроничен хепатит В. Фармакокинетиката на телбивудин не е оценявана при препоръчителната доза 600 mg при пациенти с хроничен хепатит В. Все пак, фармакокинетиката на телбивудин при двете популации е сходна.

Абсорбция

След перорално приложение на еднократна доза 600 mg телбивудин при здрави лица ($n = 42$), пиковата плазмена концентрация (C_{max}) на телбивудин е $3,2 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ (средно $\pm$ SD) и настъпва при медията 3,0 часа след приема. Площта под кривата плазмена концентрация-време ($AUC_{0-\infty}$) на телбивудин е $28,0 \pm 8,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (средно $\pm$ SD). Интериндивидуалната вариабилност (CV%) за измерване на системната експозиция (C_{max} , AUC) обикновено е приблизително 30%.

Влияние на храната върху абсорбцията

Абсорбцията и експозицията на телбивудин не се повлияват, когато еднократна доза 600 mg се приема с храна.

Разпределение

In vitro свързването на телбивудин към плазмените протеини при хора е слабо (3,3%).

Биотрансформация

Не се установяват метаболити на телбивудин, след приложение на ^{14}C -телбивудин при хора. Телбивудин не е субстрат, инхибитор или индуктор на цитохромната P450 (CYP450) ензимна система.

Елиминиране

След достигане на пикови концентрации, плазменото разпределение на телбивудин намалява по би-експоненциален начин с терминален елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) $41,8 \pm 11,8$ часа. Телбивудин се елиминира основно чрез уринна екскреция като непроменено вещество. Бъбречният клирънс на телбивудин достига нормалната степен на гломерулна филтрация, което предполага, че филтрацията е основен механизъм на екскреция. Приблизително 42% от дозата се установява в урината 7 дни след еднократна перорална доза от 600 mg телбивудин. Тъй като бъбречната екскреция е основният път на елиминиране, пациентите с умерена до тежка бъбречна дисфункция и тези, провеждащи хемодиализа, се нуждаят от коригиране на дозовия интервал (вж. точка 4.2).

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на телбивудин е дозозависима в интервала от 25 до 1 800 mg. Стационарна концентрация се достига след 5 до 7 дни при еднократен дневен прием с приблизително 1,5 пъти кумулиране при системна експозиция, което предполага ефективен кумулационен полуживот приблизително 15 часа. След еднократно дневно приложение на телбивудин 600 mg, стационарните най-ниски плазмени концентрации са приблизително 0,2-0,3 $\mu\text{g/ml}$.

Специфични популации

Пол

Няма значими различия във фармакокинетиката на телбивудин, зависещи от пола.

Раса

Няма значими различия във фармакокинетиката на телбивудин, зависещи от расата.

Педиатрична и старческа възраст (65 години и повече)

Не са провеждани фармакокинетични изпитвания при деца или в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на еднократна доза телбивудин (200, 400 и 600 mg) е оценена при пациенти (без хроничен хепатит В) с различни степени на бъбречно увреждане (оценено чрез креатининовия клирънс). Въз основа на резултатите, показани в Таблица 9, при пациенти с креатининов клирънс $< 50 \text{ ml/min}$ се препоръчва коригиране на дозовия интервал на телбивудин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Таблица 9 Фармакокинетични параметри (средно $\pm$ SD) на телбивудин при лица с различна степен на бъбречна функция

	Бъбречна функция (креатининов клирънс в ml/min)				
	Нормална (> 80) (n = 8) 600 mg	Леко увредена (50-80) (n = 8) 600 mg	Умерено увредена (30-49) (n = 8) 400 mg	Тежко увредена (< 30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Хемодиализа (n = 6) 200 mg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$3,4 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$28,5 \pm 9,6$	$32,5 \pm 10,1$	$36,0 \pm 13,2$	$32,5 \pm 13,2$	$67,4 \pm 36,9$
CL_{RENAL} (ml/min)	$126,7 \pm 48,3$	$83,3 \pm 20,0$	$43,3 \pm 20,0$	$11,7 \pm 6,7$	-

Пациенти с бъбречно увреждане на хемодиализа

Хемодиализата (до 4 часа) намалява системната експозиция на телбивудин с приблизително 23%. След коригиране на дозовия интервал според креатининовия клирънс, не е необходимо допълнително адаптиране на дозата по време на рутинна хемодиализа (вж. точка 4.2). Телбивудин трябва да се прилага след хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на телбивудин е изследвана при пациенти (без хроничен хепатит В) с различна степен на чернодробно увреждане и при някои пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. Няма значима промяна във фармакокинетиката на телбивудин при пациенти с увреден черен дроб в сравнение със здрави лица. Резултатите от тези изпитвания показват, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увреждане на черния дроб (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Телбивудин не показва канцерогенен потенциал. При стандартните тестове за репродуктивна токсичност не се установяват данни за директен токсичен ефект на телбивудин. При зайци дози на телбивудин, осигуряващи нива на експозиция 37 пъти по-високи от наблюдаваните при хора в терапевтични дози (600 mg), се свързва повишена честота на аборт и преждевременно раждане. Счита се, че този ефект е резултат на токсичност при майката.

Фертилитетът е оценен в рамките на конвенционални изпитвания, проведени при възрастни плъхове, и като част от едно ювенилно токсикологично изпитване.

При възрастни плъхове фертилитетът е намален както при мъжките, така и при женските плъхове, лекувани с телбивудин в дози 500 или 1 000 mg/kg/ден (по-нисък индекс на фертилитет спрямо успоредна контролна група). Не са наблюдавани аномалии в морфологията или функцията на сперматозоидите, епителите и яйчниците са без хистологични изменения.

В други изпитвания, в които мъжки или женски плъхове са лекувани с дози до 2 000 mg/kg/ден, след което са чифтосани с нелекувани плъхове (нива на системна експозиция приблизително 6-14 пъти по-високи от тези при хора), не са наблюдавани нарушения на фертилитета.

В ювенилното токсикологично изпитване плъховете са лекувани от 14-ия до 70-ия ден след раждането, след което са чифтосани с плъхове, получаващи същото лечение (без чифтосване между сиблинги). Фертилитетът е намален при двойките, получаващи $\geq 1\,000$ mg/kg/ден, което се вижда от намалените индекси на фертилитет и чифтосване, и от намаления процент на концепции. Вариалните и утеринните параметри на женските, които са били успешно чифтосани, не са засегнати.

Няма без наблюдаван нежелан ефект (NOAEL) по отношение на повлияването на показателите за фертилитет и чифтосване се равнява на 250 mg/kg/ден, което съответства на нива на експозиция 2,5 до 2,8 пъти по-високи от достиганите при хора с нормална бъбречна функция при прилагане на терапевтични дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Повидон
Натриев нишестен гликолат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетката

Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк
Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминиеви блистери

Размер на опаковката: 28 или 98 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено Кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/388/001

EU/1/07/388/002

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

Дата на първо разрешаване: 24 април 2007 г.

Дата на последно подновяване: 16 декември 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sebivo 20 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml съдържа 20 mg телбивудин (telbivudine).

Помощно вещество с известно действие: Доза от 600 mg (30 ml) перорален разтвор съдържа приблизително 47 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sebivo е предназначен за лечение на хроничен хепатит В при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване и доказателства за вирусна репликация, трайно повишени стойности на серумна аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и доказателства за активно възпаление и/или фиброза.

Започване на лечение със Sebivo трябва да се има предвид, само ако употребата на друго противовирусно средство с по-висока генетична бариера към развитие на резистентност е невъзможна или неподходяща.

Вижте точка 5.1 за детайли за изпитването и специфичните особености на пациентите, на които се основава това показание.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от специалист с опит в лечението на хроничен хепатит В.

Дозировка

Възрастни

Непоръчителната доза Sebivo е 30 ml, осигуряващи доза еквивалентна на 600 mg веднъж дневно.

Проследяване по време на лечението

В хода на лечението повлияването на 24-та седмица се оказва показателно за това, какво ще бъде дългосрочното повлияване (вж. Таблица 7 в точка 5.1). Нивата на HBV ДНК трябва да се проследят на 24-та седмица от лечението, за да се осигури пълна вирусна супресия (HBV ДНК под 300 копия/ml). При пациентите, при които се открива HBV ДНК на 24-та седмица от лечението, трябва да се обмисли промяна в терапията.

Нивото на HBV ДНК трябва да се проследява на всеки 6 месеца, за да се гарантира продължително терапевтично повлияване. При пациентите, при които тестовите за HBV ДНК се позитивират в даден момент след първоначално терапевтично повлияване, трябва да се има предвид промяна в терапията. Оптималната терапия трябва да бъде определена въз основа на направените изследвания за резистентност.

Продължителност на лечението

Оптималната продължителност на лечението не е известна. Прекратяване на лечението трябва да се обсъжда както следва:

- при HBeAg-позитивни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне 6-12 месеца след потвърждаване на HBeAg сероконверсия (загуба на HBeAg и загуба на HBV ДНК с установяване на анти-HBe) или до постигане на HBsAg сероконверсия, или до поява на доказателства за загуба на ефикасност. След прекратяване на лечението серумните нива на АЛАТ и HBV ДНК трябва да се проследяват редовно с цел откриване на късен вирусологичен рецидив.
- при HBeAg-негативни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага най-малко до постигане на HBsAg сероконверсия или до поява на доказателства за загуба на ефикасност. При продължително лечение над 2 години се препоръчва редовна преоценка, за да се потвърди, че продължаването на избраната терапия е подходящо за пациента.

Пропуснати дози

Ако се пропусне една доза, пациентът може да приеме пропуснатата доза само до 4 часа преди следващата доза, според установената схема на лечение. Следващата доза трябва да се приеме в обичайното време.

Старческа възраст (над 65 години)

Няма данни, които да подкрепят специфични препоръки за дозиране при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на препоръчителната доза телбивудин при пациенти с креатининов клирънс ≥ 50 ml/min. При пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) на хемодиализно лечение, е необходимо коригиране на дозата. Препоръчва се редукция на дневната доза при прием на Sebivo перорален разтвор, както подробно е описано в Таблица 1 по-долу. Ако приемът на перорален разтвор е невъзможен, като алтернатива могат да се ползват Sebivo филмирани таблетки, като коригирането на дозата трябва да стане чрез повишаване на времевия интервал между отделните дози, както подробно е описано в Таблица 1.

Таблица 1 Корекция на схемата на дозиране на Sebivo при пациенти с бъбречно увреждане

Креатининов клирънс (ml/min)	Телбивудин 20 mg/ml перорален разтвор Коригирана дневна доза	Телбивудин 600 mg филмирани таблетки Алтернативно** коригирана доза, чрез повишаване на интервала на дозиране
≥ 50	600 mg (30 ml) веднъж дневно	600 mg веднъж дневно
30-49	400 mg (20 ml) веднъж дневно	600 mg веднъж на всеки 48 часа
< 30 (не се изисква диализа)	200 mg (10 ml) веднъж дневно	600 mg веднъж на всеки 72 часа
ТБН*	120 mg (6 ml) веднъж дневно	600 mg веднъж на всеки 96 часа

* Терминална бъбречна недостатъчност

** Ако приемът на перорален разтвор е невъзможен

Предложените корекции на дозата се основават на екстраполация и може да не се оптимални. Безопасността и ефективността на тези препоръки за корекция на дозата не са клинично оценени. Поради тази причина е необходимо непосредствено клинично проследяване на тези пациенти.

Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН)

При пациенти с ТБН, Sebivo трябва да се прилага след хемодиализната сесия (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане не е необходима корекция на препоръчаната доза на Sebivo (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Sebivo в педиатричната популация все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Sebivo се приема перорално, със или без храна.

4.3 Противопоказания

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

Комбиниране на телбивудин с пегилиран или стандартен интерферон алфа (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежките остри екзацербации на хроничен хепатит В са сравнително чести и се характеризират с преходно повишаване стойностите на серумната АЛАТ. След започване на противовирусното лечение при някои пациенти могат да се повишат стойностите на серумната АЛАТ докато серумните нива на HBV ДНК могат да паднат (вж. точка 4.8). Изминават средно 4-5 седмици до появата на екзацербация при пациентите лекувани с телбивудин. Като цяло, преходно повишаване нивата на АЛАТ настъпва по-често при HBeAg-позитивни пациенти, отколкото при HBeAg-негативни пациенти. При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване, това повишаване на серумната АЛАТ не се придружава от повишаване нивата на серумния билирубин или от други признаци на чернодробна декомпенсация. Рискът от чернодробна декомпенсация и последваща екзацербация на хепатита може да бъде завишен при пациентите с цироза. Поради тази причина пациентите трябва да бъдат стриктно проследявани.

Екзацербации на хепатита се съобщават също при пациенти, които са преустановили лечението на хепатит В. Повишаването на нивата на АЛАТ след лечение обикновено е свързано с повишаване на нивата на серумната HBV ДНК и повечето от тези случаи са самоограничаващи се. Въпреки това, има и съобщения за тежки и понякога фатални екзацербации на заболяването след лечение. Ето защо, чернодробната функция трябва да се проследява редовно, както клинично, така и лабораторно за поне 6 месеца след преустановяване на лечението на хепатит В.

Лактатна ацидоза

Съобщават се редки постмаркетингови случаи на лактатна ацидоза при лечение с телбивудин. Случаите са предимно вторични вследствие на други сериозни състояния (напр. рабдомиолиза) и/или свързани с мускулите събития (напр. миопатия, миозит). Когато възникват вследствие на други състояния, някои случаи са свързани също така с панкреатит, чернодробна недостатъчност/чернодробна стеатоза и бъбречна недостатъчност. В някои случаи се съобщава за летален изход, когато лактатната ацидоза е вследствие на рабдомиолиза. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани.

Лечението с телбивудин трябва да се преустанови при поява на метаболитна/лактатна ацидоза с неясна етиология. Безобидни стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане и коремна болка могат да са белези на развиваща се лактатна ацидоза.

Мускулни ефекти

Няколко седмици до месеци след започване на лечението с телбивудин са съобщавани случаи на миопатия и миалгия (вж. точка 4.8). По време на постмаркетинговата употреба на телбивудин се съобщава и за случаи на рабдомиолиза (вж. точка 4.8).

Миопатията, дефинирана като персистиращи необясними мускулни болки и/или мускулна слабост, независимо от степента на повишаване на нивата на креатин киназата (КК), трябва да се има предвид при всеки пациент с дифузни необясними миалгии, чувствителност на мускулите, мускулна слабост или миозит (дефиниран като миопатия с хистологични данни за мускулна увреда). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за всички персистиращи необясними мускулни болки, болка, чувствителност или слабост. При съобщение за наличие на някой от изброените симптоми е необходимо да се проведе обстойно мускулно изследване с цел оценка на мускулната функция. Ако се диагностицира миопатия, лечението с телбивудин трябва да се преустанови.

Не е известно дали рискът от възникване на миопатия по време на лечение с телбивудин се увеличава при едновременно приложение с други лекарствени продукти, свързани с миопатия (напр. статини, фибрати или циклоспорин). Лекарите, които обмислят едновременно лечение с други препарати, свързани с миопатия, трябва внимателно да преценят потенциалните ползи и рискове, и трябва да проследят пациентите за поява на каквито и да било белези или симптоми, предполагащи наличието на миопатия.

Периферна невропатия

При пациентите, лекувани с телбивудин нечесто е съобщавана периферна невропатия. В случай на съмнения за периферна невропатия, лечението с телбивудин трябва да се преосмисли (вж. точка 4.8).

В едно проучване е бил наблюдаван повишен риск от развитие на периферна невропатия при едновременно приложение на телбивудин и пегилиран интерферон алфа-2а (вж. точка 4.5). Такъв повишен риск не може да се изключи и при другите алфа интерферони (пегилиран или стандартен). Освен това, ползата от комбинирането на телбивудин с интерферон алфа (пегилиран или стандартен) за момента не е установена. Поради тази причина комбинирането на телбивудин с пегилиран или стандартен интерферон алфа е противопоказано (вж. точка 4.3).

Бъбречна функция

Телбивудин се елиминира основно чрез бъбречна екскреция, поради което се препоръчва коригиране на дозовия интервал при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително и при пациентите на хемодиализа. Ефективността от коригирането на дозовия интервал не е оценена клинично. Затова е необходимо да се контролира вирусологичния отговор при пациенти с по-дълги дозови интервали (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с цироза без декомпенсация

Поради ограничените данни (около 3% от включените пациенти са имали цироза), телбивудин трябва да се използва с особено внимание при пациенти с цироза. Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно за клинични, биохимични и вирусологични параметри, свързани с хепатит В по време на лечението и след като лечението се преустанови.

Пациенти с цироза с декомпенсация

Няма достатъчно данни за ефикасността и безопасността при пациенти с декомпенсирана цироза.

Пациенти с предшестваща експозиция на нуклеозидни/нуклеотидни аналози

In vitro, телбивудин не е активен срещу HBV щамове, съдържащи мутациите rtM204V/rtL180M или rtM204I, (вж. точка 5.1). Приложението на телбивудин като монотерапия при пациенти с доказано резистентна към ламивудин хепатит В вирусна инфекция не е подходящо.

Пациентите, които не са успели да постигнат вирусологичен отговор след лечение с ламивудин над 24 седмици, е малко вероятно да имат полза от монотерапия с телбивудин. Понастоящем няма клинични данни, за да се направи правилна оценка на ползата и риска от преминаването на пациенти, лекувани с ламивудин и постигнали пълна вирусна супресия в хода на лечението, към лечение с телбивудин.

Няма данни за лечение с телбивудин при пациенти с доказано резистентни към адефовир хепатит В вирусни единични мутации rtN236T или A181V. Резултатите от клетъчно базирани тестове показват, че свързаната с резистентност към адефовир замяна A181V има от 1,5 до приблизително 4 пъти намалена чувствителност към телбивудин.

Пациенти с трансплантиран черен дроб

Безопасността и ефикасността на телбивудин при пациенти с трансплантиран черен дроб не са известни.

Старческа възраст

Клиничните изпитвания с телбивудин не включват достатъчно пациенти на възраст ≥ 65 години, за да може да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Като цяло, предписването на Sebivo на пациенти в старческа възраст трябва да става с повишено внимание поради по-голямата честота на намалена бъбречна функция, поради съпътстващо заболяване или едновременно приложение на други лекарствени продукти.

Други специфични популации

Sebivo не е изследван при коинфектирани пациенти с хепатит В (напр. пациенти с коинфекция с човешки имунодефицитен вирус [HIV], хепатит С вирус [HCV] или хепатит Е вирус [HDV]).

Общи

На пациентите трябва да бъде обяснено, че лечението със Sebivo не намалява риска от предаване на HBV на партньора при сексуален контакт или контаминация с кръв.

Телбивудин не се препоръчва за употреба с ламивудин, тъй като в хода на проучване фаза II, наблюдаваният терапевтичен отговор към комбинацията телбивудин с ламивудин е бил по-слаб, отколкото този, при самостоятелно лечение с телбивудин.

Към момента няма данни за ефикасност и безопасност на други антивирусни комбинации с телбивудин.

Помощни вещества

Sebivo перорален разтвор съдържа в доза от 600 mg (30 ml) приблизително 47 mg натрий, което трябва да се има предвид при пациенти на диета с ограничен прием на сол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като телбивудин се елиминира основно чрез бъбречна екскреция, едновременното приложение на Sebivo с вещества, които повлияват бъбречната функция (като аминокликозиди, бримкови диуретици, лекарства, съдържащи платина, ванкомицин, амфотерицин В) може да повлияе на плазмената концентрация на телбивудин и/или на прилаганото вещество. Комбинацията на телбивудин с тези лекарствени продукти трябва да се прилага с повишено внимание. Фармакокинетиката на телбивудин в стационарно състояние не се повлиява от многократно приложение в комбинация с ламивудин, адефовир дипивоксил, тенофовир дидипроксил фумарат, циклоспорин или пегилиран интерферон алфа-2а. Освен това телбивудин не повлиява фармакокинетиката на ламивудин, адефовир дипивоксил, тенофовир дидипроксил фумарат или циклоспорин. Не може да се направи окончателно заключение относно ефектите на телбивудин върху фармакокинетиката на пегилирания интерферон поради висока интериндивидуална вариабилност на концентрациите на пегилирания интерферон алфа-2а. Клинично изпитване, изследващо комбинацията телбивудин 600 mg дневно със 180 μ g пегилиран интерферон алфа-2а, приложен веднъж седмично субкутанно, показва, че тази комбинация е свързана с повишен риск от поява на периферна невропатия. Не е известен механизмът на тези събития (вж. точка 4.4). Комбинирането на телбивудин с лекарствени продукти, съдържащи интерферон алфа е противопоказано (вж. точка 4.3).

Телбивудин не е субстрат, инхибитор или индуктор на цитохром P450 (CYP450) ензимната система (вж. точка 5.2). Поради това, възможността за CYP450-медирирани лекарствени взаимодействия, включващи Sebivo, е ниска.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Експерименталните изпитвания при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Изпитванията при бременни плъхове и зайци показват, че телбивудин преминава през плацентата. Изпитванията при зайци показват преждевременно раждане и/или аборт в резултат на токсичност при майката.

Ограничени клинични данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) след експозиция на телбивудин по време на първия триместър на бременността, показват липса на малформативна токсичност, а голямо количество данни (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност), след експозиция на телбивудин, по време на втория и третия триместър, показват липса на фетална/неонатална токсичност.

Sebivo трябва да се прилага по време на бременност само ако ползата за майката превишава потенциалния риск за плода.

Наличната литература показва, че експозицията на телбивудин намалява риска за предаване на HBV от майката на детето, през втория и/или третия триместър на бременността, ако телбивудин се прилага заедно с хепатит В имуноглобулин и ваксина срещу хепатит В.

Кърмене

Телбивудин се екскретира в млякото при плъхове. Не е известно дали телбивудин се екскретира в кърмата при хора. Жените не трябва да кърмят, ако приемат Sebivo.

Фертилитет

Няма клинични данни за ефекта на телбивудин върху фертилитета при мъже и жени. В изпитвания за репродуктивна токсичност при възрастни животни се наблюдава леко понижение на фертилитета при мъжки и женски плъхове, приемащи телбивудин. Нежеланите ефекти върху фертилитета са по-силно изразени в едно отделно изпитване при млади животни, където и двата пола приемат телбивудин (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Sebivo влиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Оценката на нежеланите реакции се основава главно на две изпитвания, NV-02B-007 (GLOBE) и NV-02B-015, при които 1 699 пациенти с хроничен хепатит В получават двойнослепо лечение с телбивудин 600 mg/ден (n = 847) или ламивудин (n = 852) за период от 104 седмици.

В 104-седмичните клинични изпитвания, съобщените нежелани реакции са класифицирани обикновено като леки до умерени по тежест. Най-честите нежелани реакции са повишаване на стойностите на креатин киназата в кръвта от степен 3 или 4 (6,8%), умора (4,4%), главоболие (3,0%) и гадене (2,6%).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Таблица 2 изброява нежеланите реакции съгласно MedDRA - по системно-органни класове и честота, използвайки следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нежелани реакции

Нарушения на метаболизма и храненето	
Редки*	Лактатна ацидоза
Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност, главоболие
Нечести	Периферна невропатия, дистална, хипоестезия, парестезия, парас
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диария, повишени стойности на липазата в кръвта, гадене, коремна болка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Миопатия/миозит, артралгия, миалгия, болка в крайниците, болка в гърба, мускулни спазми, болка в шията, болка в хълбоците
Редки*	Рабдомиолиза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Умора
Нечести	Общо неразположение
Изследвания	
Чести	Повишаване на креатинфосфокиназата в кръвта, повишаване на аланин аминотрансферазата в кръвта, повишаване на амилазата в кръвта
Нечести	Повишаване на аспартат аминотрансферазата

* Тези нежелани реакции са установени по време на постмаркетинговия опит, но не са наблюдавани по време на контролираните клинични изпитвания. Тяхната честота е определена чрез статистически изчисления въз основа на общия брой пациенти, експонирани на телбивудин по време на клиничните изпитвания ($n = 8\,914$).

Описание на определени нежелани реакции

Повишаване на креатин киназа

В сборния анализ от NV-02B-007 (GLOBE) и NV-02B-015, при 104-седмично лечение повишаване на стойностите на КК от степен 3 или 4 (> 7 пъти ГГН) настъпва при 12,6% от пациентите лекувани с телбивудин ($n = 847$) и при 4,0% от пациентите лекувани с ламивудин ($n = 846$). В повечето случаи повишените стойности на КК са безсимптомни и стойностите на ензима обикновено спадат до следващата визита при продължителното лечение.

Повишаване на АЛАТ

Честотата на повишаване нивата на аланин аминотрансферазата (АЛАТ) по време на лечението в двете терапевтични рамена, дефинирана по AASDL (American Association for the Study of Liver Diseases) (повишаване на АЛАТ > 2 пъти изходния и > 10 пъти ГГН), е подробно описана в Таблица 3 по-долу.

Таблица 3 Обобщение на повишаването на АЛАТ в хода на лечението – сборни резултати от изпитванията NV-02B-007 (GLOBE) и NV-02B-015

Повишаване на АЛАТ: Повишаване на АЛАТ > 2 пъти от изходното ниво и > 10 пъти ГГН	Ламивудин n/N (%)	Телбивудин n/N (%)
Общо	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
От изходно ниво до 24-та седмица	25/852 (2,9)	25/847 (2,9)
От 24-та седмица до края на изпитването	44/837 (5,3)	17/831 (2,0)

По време на лечението се препоръчва периодично проследяване на чернодробната функция (вж. точка 4.4).

Екзацербации на хепатит В след преустановяване на лечението

Тежки остри екзацербации на хепатит В са били докладвани при пациенти, които са преустановили анти-хепатит В терапията, включително с телбивудин (вж. точка 4.4).

Честотата на повишаване на нивата на аланин аминотрансферазата (АЛАТ) след спиране на лечението в двете терапевтични рамена е подробно описана в Таблица 4 по-долу.

Таблица 4 Обобщение на повишаването на АЛАТ след спиране на лечението – Сборни резултати от изпитванията NV-02B-007 (GLOBE) и NV-02B-015

	Ламивудин n/N (%)	Телбивудин n/N (%)
Повишаване на АЛАТ		
Повишаване на АЛАТ > 2 пъти изходния и > 10 пъти ГГН	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Резултати на 208-ма седмица

След 104-седмично лечение с телбивудин 78% от пациентите (530/680) в изпитването NV-02B-007 (GLOBE) и 82% (137/167) от пациентите в изпитването NV-02B-015 са включени в разширението изпитване CLDT600A2303 (вж. точка 5.1), за да продължат лечението си до 208-ма седмица. Популацията, изпитвана за дългосрочна безопасност, се състои от 655 пациенти, включващи 518 пациенти от NV-02B-007 (GLOBE) и 137 пациенти от NV-02B-015. Общият профил на безопасност, получен въз основа на сборен анализ на данните, е подобен на 104-та и 208-ма седмици. Повишаване на КК от степен 3 или 4 възниква при 15,9% от пациентите, лекувани с телбивудин в продължение на 208 седмици. В повечето случаи повишението на КК от степен 3 или 4 е било асимптоматично и преходно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Няма информация за умишлено предозиране с телбивудин, но на един пациент непреднамерено е приложена свръхдоза и не е имал симптоми. Изпитвани дози от до 1 800 mg/ден, което е три пъти повече от препоръчителната дневна доза, се понасят добре. Не е определена максималната поносима доза на телбивудин. В случай на предозиране, лечението със Sebivo трябва да се преустанови и при необходимост да се приложи подходяща поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовирусни средства за системно приложение, нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF11

Механизъм на действие

Телбивудин е синтетичен тимидинов нуклеозиден аналог с активност срещу HBV ДНК полимеразата. Той ефективно се фосфорилира от клетъчните кинази до активна трифосфатна форма, която има вътреклетъчен полуживот 14 часа. Телбивудин -5'-трифосфат инхибира HBV ДНК полимеразата (обратна транскриптаза) чрез конкуриране с естествения субстрат, тимидин 5'- трифосфат. Включването на телбивудин -5'-трифосфат във вирусната ДНК води до прекъсване на ДНК веригата, което води до инхибиране репликацията на HBV.

Фармакодинамични ефекти

Телбивудин инхибира синтеза и на двете HBV вериги - първа верига ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) и втора верига ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) и показва явно предимство при инхибиране на синтеза на втората верига. За разлика от това, телбивудин -5'-трифосфат в концентрации до 100 μM не инхибира клетъчните ДНК полимеразы α , β или γ . В изследвания, свързани със структурата, функцията и ДНК състава на митохондриите, телбивудин няма значим токсичен ефект в концентрации до 10 μM и *in vitro* не повишава образуването на млечна киселина.

In vitro антивирусната активност на телбивудин е оценена в HBV-експресираща клетъчна линия 2.2.15 от човешки чернодробен тумор. Концентрацията на телбивудин, която ефективно инхибира 50% от вирусния синтез (EC_{50}) е приблизително 0,2 μM . Антивирусната активност на телбивудин е специфична по отношение на хепатит В вируса и свързаните хепаднавируси.

Телбивудин не е активен срещу HIV *in vitro*. Липсата на активност на телбивудин срещу HIV не е изследвана в клинични изпитвания. Съобщава се за транзиторно намаляване на HIV-1 РНК при малък брой пациенти, след приложение на телбивудин, при липса на антиретровирусна терапия. Клиничната значимост на това намаляване не е установена.

Клиничен опит

Безопасността и ефикасността на продължителното (104 седмици) лечение със Sebivo са изследвани в две активно контролирани клинични изпитвания, включващи 1 699 пациенти с хроничен хепатит В (NV-02B-007 (GLOBE) и NV-02B-015).

Изпитване NV-02B-007 (GLOBE)

NV-02B-007 (GLOBE) е рандомизирано, двойносляпо, многонационално изпитване фаза III на телбивудин сравнен с ламивудин за терапевтичен период от 104 седмици при 1 367 пациенти с хроничен хепатит В, HBeAg-позитивни и HBeAg-негативни, които не са провеждали лечение с нуклеозидни аналози. Мнозинството пациенти от популацията на изпитването са били азиатци. Най-честите HBV генотипове са били В (26%) и С (51%). Малък брой (общо 98) пациенти от кавказката раса са били лекувани с телбивудин. Първичният анализ на данните е проведен след като всички пациенти са достигнали до 52 – ра седмица.

HBeAg-позитивни пациенти: Средната възраст на пациентите е 32 години, 74% са мъже, 82% са азиатци, 12% представители на кавказката раса и 6% са получавали предхождаща терапия с алфа-интерферон.

HBeAg-негативни пациенти: Средната възраст на пациентите е 43 години, 79% са мъже, 65% са азиатци, 23% представители на кавказката раса и 11% са получавали предхождаща терапия с алфа-интерферон.

Клинични резултати на 52-ра седмица

Крайните точки за клинична и вирусологична ефикасност са оценени поотделно при HBeAg-позитивната и HBeAg-негативната популация пациенти. Първичната крайна точка за терапевтичен отговор е била съставна серологична крайна цел, изискваща супресия на HBV ДНК до $< 5 \log_{10}$ копия/ml свързано с негативизиране на серумния HBeAg или нормализиране на АЛАТ. Вторичните крайни цели включват хистологичен отговор, нормализиране на АЛАТ и различни показатели на противовирусна ефикасност.

Независимо от характеристиките на изходно ниво, по-голямата част от пациентите, приемащи Sebivo имат хистологичен, вирусологичен, биохимичен и серологичен отговор към лечението. Изходните нива на АЛАТ > 2 пъти ГГН и изходните HBV ДНК $< 9 \log_{10}$ копия/ml се свързват с по-висока степен на HBeAg сероконверсия при HBeAg-позитивните пациенти. Пациентите, които достигат HBV ДНК нива $< 3 \log_{10}$ копия/ml до 24-та седмица са имали оптимален терапевтичен отговор; обратно, пациентите с HBV ДНК нива $> 4 \log_{10}$ копия/ml до 24-та седмица са имали по-неблагоприятен краен резултат на 52-ра седмица.

При HBeAg-позитивните пациенти, телбивудин е по-ефективен от ламивудин по отношение на терапевтичния отговор (75,3% спрямо 67,0% отговорили; $p = 0,0047$). При HBeAg-негативните пациенти, телбивудин е не по-слабо ефективен от ламивудин (75,2% и 77,2% отговорили; $p = 0,618$). Кавказката раса се асоциира с по-нисък терапевтичен отговор към двете противовирусни средства, използвани в изпитването NV-02B-007 (GLOBE); все пак, пациентите от кавказката раса са били много ограничен брой (98 пациенти).

На 24-та седмица, 203 HBeAg-позитивни и 177 HBeAg-негативни лица достигат неоткриваеми нива на HBV ДНК. От HBeAg-позитивните лица, 95% достигат неоткриваеми нива на HBV ДНК, 39% достигат HBeAg сероконверсия, 90% достигат нормализиране на АЛАТ на 52-ра седмица и 0,5% проявяват резистентност на 48-ма седмица. По сходен начин от HBeAg-негативните лица, 96% достигат неоткриваеми нива на HBV ДНК, 79% достигат нормализиране на АЛАТ на 52-ра седмица и 0% проявяват резистентност на 48-ма седмица.

Избрани вирусологични, биохимични и серологични оценки за крайния резултат са показани в Таблица 5, а хистологичния отговор - в Таблица 6.

Таблица 5 Вирусологични, биохимични и серологични крайни точки на 52-ра седмица в изпитването NV-02B-007 (GLOBE)

Параметър на отговор	HBeAg-позитивни (n = 921)		HBeAg-негативни (n = 446)	
	Телбивудин 600 mg (n = 458)	Ламивудин 100 mg (n = 463)	Телбивудин 600 mg (n = 222)	Ламивудин 100 mg (n = 224)
Средно намаляване на HBV ДНК от изходното ниво ($\log_{10}$ копия/ml) $\pm$ SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% пациенти с HBV ДНК неоткриваема чрез PCR	60%*	40%	88%*	71%
Нормализиране на АЛАТ ⁴	77%	75%	74%	79%
HBeAg сероконверсия ⁴	23%	22%	-	-
Негативиране на HBeAg ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Стандартна грешка на средната стойност

² Roche COBAS Amplicor® PCR Assay (долна граница на количествено определяне $\leq$ 300 копия/ml).

³ HBeAg-позитивни n = 443 и 444, HBeAg-негативни n = 219 и 219, съответно за групата с телбивудин и ламивудин. Разликата в популациите се дължи на изключване на пациенти от изпитването и липса на HBV ДНК оценки на 52-ра седмица.

⁴ HBeAg-позитивни n = 440 и 446, HBeAg-негативни n = 203 и 207, съответно за групите с телбивудин и ламивудин. Нормализирането на АЛАТ се оценява само при пациенти с изходни нива на АЛАТ > ГРС.

⁵ n = 432 и 442, съответно за групите с телбивудин и ламивудин. HBeAg сероконверсия и негативиране са оценени само при пациенти с откриваеми изходни нива на HBeAg.

*p < 0,0001

Таблица 6 Хистологично подобрене и промяна в скор за фиброза на Ishak на 52-ра седмица в изпитването NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-позитивни (n = 921)		HBeAg-негативни (n = 446)	
	Телбивудин 600 mg (n = 384) ¹	Ламивудин 100 mg (n = 386) ¹	Телбивудин 600 mg (n = 199) ¹	Ламивудин 100 mg (n = 207) ¹
Хистологичен отговор²				
Подобрене	71%*	61%	71%	70%
Без подобрене	17%	24%	21%	24%
Скор за фиброза на Ishak³				
Подобрене	42%	47%	49%	45%
Без промяна	39%	32%	34%	43%
Влошаване	8%	7%	9%	5%
Неизвършени биопсии на 52-ра седмица	12%	15%	9%	

¹ Пациенти получили $\geq$ една доза от изпитваното лекарство с оценени изходни чернодробни биопсии и изходен скор на индекса за хистологична активност на Knodell (HAI) > 3 .
² Хистологичен отговор дефиниран като ≥ 2 точки понижаване на некринфламаторния скор на Knodell от изходния без влошаване на скор за фиброза на Ishak.
³ За скор за фиброза на Ishak, подобрене се измерва като ≥ 1 точка понижаване на скор за фиброза на Ishak от изходния до 52-ра седмица.
 *p = 0,0024

Клинични резултати на 104-та седмица

Като цяло клиничните резултати на 104-та седмица при пациентите, лекувани с телбивудин са в съответствие с тези на 52-ра седмица, показвайки постоянство по отношение на ефикасността на лекуваните с телбивудин пациенти при продължително лечение.

Сред HBeAg-позитивните пациенти, терапевтичният отговор (63% спрямо 48%; p < 0,0001) и ключовите вторични крайни точки (средна $\log_{10}$ HBV ДНК редуциране: -5,74 спрямо -4,42; p < 0,0001, неоткриваема HBV ДНК: 56% спрямо 39%; p < 0,0001 и нормализиране на АЛАТ със 70% спрямо 62%) показват разширяване на разликата на 104-та седмица съответно между телбивудин и ламивудин. При телбивудин също така се наблюдава тенденция към по-високи нива на HBeAg загуба (35% спрямо 29%) и сероконверсия (30% спрямо 25%). Освен това в подгрупата на пациентите с изходни стойности на АЛАТ ≥ 2 пъти ГГН (320), процентът на постигналите HBe сероконверсия на 104-та седмица е значително по-висок сред пациентите, лекувани с телбивудин, в сравнение с лекуваните с ламивудин (съответно 36% спрямо 28%).

Сред HBeAg-негативните пациенти, разликите в терапевтичния отговор (78% спрямо 66%) и ключовите вторични крайни точки (средна $\log_{10}$ HBV ДНК редукция: -5,00 спрямо -4,17, и неоткриваема HBV ДНК: 82% спрямо 57%; p < 0,0001) са по-високи при телбивудин до 104-та седмица. Нивата на нормализиране на АЛАТ (78% спрямо 70%) продължават са бъдат по-високи на 104-та седмица.

Предсказуемост на 24-та седмица

На 24-та седмица 203 HBeAg-позитивни (44%) и 177 HBeAg-негативни (80%), лекувани с телбивудин пациенти, достигат неоткриваеми нива на HBV ДНК.

Както при HBeAg-позитивните, така и при HBeAg-негативните пациенти, резултатите за HBV ДНК на 24 седмица са предиктор за дългосрочни благоприятни резултати. Лекуваните с телбивудин пациенти, които постигат HBV ДНК, неоткриваема чрез PCR на 24-та седмица имат по-висока честота на неоткриваема HBV ДНК и HBeAg сероконверсия (при HBeAg-позитивни пациенти), и по-ниски общи нива на вирусологичен пробив на 104-та седмица.

Крайните резултати на 104-та седмица, основани на нивото на HBV ДНК на 24-та седмица, както за HBeAg-позитивните, така и за HBeAg-негативните пациенти, са представени в Таблица 7.

Таблица 7 Ключови крайни точки за ефикасност на 104-та седмица според групните нива на HBV ДНК на 24-та седмица, при пациенти, лекувани с телбивудин в изпитването NV-02B-007 (GLOBE)

HBV ДНК на 24-та седмица	Резултати за ключови крайни точки за ефикасност на 104-та седмица, основани на резултатите от 24-та седмица				
	Терапевтичен отговор п/N (%)	неоткриваема HBV ДНК п/N (%)	HBeAg сероконверсия п/N (%)	АЛАТ нормализиране п/N (%)	Вирусологичен пробив* п/N (%)
HBeAg-позитивни					
< 300 копия/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 копия/ml до < 3 log ₁₀ копия/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥ 3 log ₁₀ копия/ml	82/190 (43)	54/100 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-негативни					
< 300 копия/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 копия/ml до < 3 log ₁₀ копия/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥ 3 log ₁₀ копия/ml	12/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = неприложимо

* Вирусологичен пробив: “1 log над надир”, дефинира се при оценяване на 104-та седмица

Изпитването NV-02B-015

Получените от изпитването NV-02B-007 (GLOBE) резултати за ефикасност и безопасност са потвърдени в изпитването NV-02B-015. Това е рандомизирано, двойносляпо изпитване фаза III на телбивудин 600 mg, прилаган веднъж дневно, сравнен с ламивудин 100 mg, прилаган веднъж дневно, за период от 104 седмици при 332 нелекувани с нуклеозиди пациенти от Китай с хроничен хепатит В, HBeAg-позитивни и HBeAg-негативни.

Изпитване CLDT600A2303 – Клинични резултати на 208-ма седмица

CLDT600A2303 е отворено 104-седмично разширено изпитване при пациенти с компенсирани хроничен хепатит В, които преди това са били лекувани с телбивудин в продължение на 2 години, включващо пациентите от изпитванията NV-02B-007 (GLOBE) и NV-02B-015, предоставящо данни относно ефикасността и безопасността след 156-та и 208-ма седмица при продължаване на терапията с телбивудин. При пациентите с неоткриваеми нива на HBV ДНК на 24-та седмица е наблюдаван по-добър краен резултат на 156-та и 208-ма седмица (Таблица 8).

Таблица 8 Анализ за ефикасност на сборни данни от изпитванията NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 и CLDT600A2303

	52-ра седмица	104-та седмица	156-та седмица	208-та седмица
HBsAg-позитивни пациенти (n = 293*)				
Поддържане на неоткриваема HBV ДНК (< 300 копия/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
Поддържане на неоткриваема HBV ДНК (< 300 копия/ml) при неоткриваема HBV ДНК на 24-та седмица	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,4% (130/150)	87,9% (109/124)
Кумулативна честота на HBsAg сероконверсия (%)	27,6% (81/293)	41,3% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Кумулативна честота на HBsAg сероконверсия (%) при неоткриваема HBV ДНК на 24-та седмица (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Поддържане на нормални стойности на АЛАТ	81,2% (238/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
HBsAg-негативни пациенти (n = 209*)				
Поддържане на неоткриваема HBV ДНК (< 300 копия/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Поддържане на неоткриваема HBV ДНК (< 300 копия/ml) при неоткриваема HBV ДНК на 24-та седмица	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Поддържане на нормални стойности на АЛАТ	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Популацията без вирусна резистентност в началото на изпитването CLDT600A2303 наброява 572 пациенти (293 HBsAg-позитивни и 209 HBsAg-негативни).

Изпитване CLDT600ACN04E1 – Влияние на лечението върху чернодробната хистология

В изпитването CLDT600ACN04E1, 57 пациенти с налични чернодробни биопсии на изходно ниво и след средно лечение от 260,8 седмици, са оценени по отношение на промени в чернодробната хистология (38 HBsAg-позитивни и 19 HBsAg-негативни пациенти).

- Средният некроинфламаторен скор по Knodell - 7,6 (SD 2,9) на изходно ниво, се подобрява ($p < 0,0001$) до 1,4 (SD 0,9) при средна промяна от -6,3 (SD 2,8). При 98,2% (56/57) от пациентите е наблюдаван некроинфламаторен скор по Knodell ≤ 3 (липсващо или минимално некровъзпаление).
- Средният скор по Ishak – 2,2 (SD 1,1) на изходно ниво, се подобрява ($p < 0,0001$) до 0,9 (SD 1,0) при средна промяна от -1,3 (SD 1,3). При 84,2% (48/57) от пациентите е наблюдаван фиброзен скор по Ishak ≤ 1 (липсваща или минимална фиброза).

Промените в некроинфламаторния скор по Knodell и скората по Ishak са били подобни при HBsAg-позитивните и HBsAg-негативните пациенти.

CLDT600A2303 – Продължителност на HBeAg повлияването при спиране на лечението

Изпитването CLDT600A2303 включва HBeAg-позитивни пациенти от изпитванията NV-02B-007 (GLOBE) или NV-02B-015, за проследяване след спиране на лечението. При тези пациенти е проведено лечение с телбивудин ≥ 52 седмици и те са показали загуба на HBeAg за ≥ 24 седмици при HBV ДНК $< 5 \log_{10}$ копия/ml при последната визита в хода на лечението. Средната продължителност на лечението е била 104 седмици. След проследяване за период средно от 120 седмици, при повечето от HBeAg-позитивните пациенти, лекувани с телбивудин, е наблюдавана трайна загуба на HBeAg (83,3%; 25/30) и трайна HBeAg сероконверсия (79,2%; 19/24). Пациентите с трайна HBeAg сероконверсия са имали средно ниво на HBV ДНК от $3,3 \log_{10}$ копия/ml; 73,7% са имали HBV ДНК $< 4 \log_{10}$ копия/ml.

Клинична резистентност

В изпитването NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) е изследвана генотипната резистентност при пациенти с вирусологичен ребаунд (потвърдено повишаване от $\geq 1 \log_{10}$ копия/ml HBV ДНК от надир).

На 48-ма седмица, сред HBeAg-позитивните и HBeAg-негативните пациенти 5% (23/458) и 2% (5/222), съответно, са имали вирусологичен ребаунд с откриваеми мутации за HBV резистентност.

Изпитвания NV-02B-007 (GLOBE) и CLDT600A2303 – честота на кумулативната генотипна резистентност

Първичният анализ на кумулативната генотипна резистентност на 104-та и 208-ма седмица се основава на ИТТ популация и включва всички пациенти, които продължават да се лекуват през 4-те години независимо от нивото на HBV ДНК. От 100-те, лекувани с телбивудин пациенти, взели участие в основното изпитване NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76%) са включени в изпитването CLDT600A2303 за продължително лечение с телбивудин за период от 208 седмици. От тези 517 пациенти при 159 пациенти (HBeAg-позитивни=135, HBeAg-негативни=24) се открива HBV ДНК.

Честотата на кумулативната резистентност към телбивудин на 104-та седмица е 25,1% (115/458) при HBeAg-позитивните пациенти и 10,8% (24/222) при HBeAg-негативните пациенти.

В общата ИТТ популация честотата на кумулативната резистентност на 4-та година при HBeAg-позитивните и HBeAg-негативните пациенти е съответно 40,8% (131/321) и 18,9% (37/196).

Честотата на кумулативната генотипна резистентност е оценена също чрез прилагане на математически модел, при който се имат предвид само пациентите с неоткриваема HBV ДНК в началото на съответната година. При този анализ честотата на кумулативната генотипна резистентност на 4-та година е 22,3% за HBeAg-позитивните и 16,0% за HBeAg-негативните пациенти.

При разглеждане на пациентите с вирусологичен пробив на 104-та седмица в NV-02B-007 (GLOBE), честотата на резистентност е по-малка при пациентите с HBV ДНК < 300 копия/ml на 24-та седмица, отколкото при пациентите с HBV ДНК ≥ 300 копия/ml на 24-та седмица. При HBeAg-позитивните пациенти с HBV ДНК < 300 копия/ml на 24-та седмица резистентността е 1% (3/203) на 48-ма седмица и 9% (18/203) на 104-та седмица, докато при пациентите с HBV ДНК ≥ 300 копия/ml на 24-та седмица резистентността е 8% (20/247) на 48-ма седмица и 39% (97/247) на 104-та седмица. При HBeAg-негативните пациенти с HBV ДНК < 300 копия/ml на 24-та седмица резистентността е 0% (0/177) на 48-ма седмица и 5% (9/177) на 104-та седмица, докато при пациентите с HBV ДНК ≥ 300 копия/ml на 24-та седмица резистентността е 11% (5/44) на 48-ма седмица и 34% (15/44) на 104-та седмица.

Генотипни мутации и кръстосана резистентност

Генотипният анализ на 203 подложени на оценка двойки проби с HBV ДНК $\geq 1\,000$ копия/ml на 104-та седмица (NV-02B-007 (GLOBE)) показват, че първичната мутация свързана с резистентност към телбивудин е rtM204I, често свързана с мутации rtL180M и rtL80I/V, и рядко с rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I и rtA200V. Изходните фактори, свързани с развитие на генотипна лекарствена резистентност, включват: лечение с ламивудин, по-висока изходна HBV ДНК, по-ниски изходни стойности на серумната АЛАТ и повишено телесно тегло/ИТМ. Параметрите на повлияване по време на лечение на 24-та седмица, по които се прогнозира поява на лекарствено резистентен вирус на 104-та седмица, са HBV ДНК > 300 копия/ml и повишаване на серумната АЛАТ.

На 208-ма седмица (CLDT600A2303), генотипният анализ на 50 HBV изолата от пациенти, лекувани с телбивудин, показва профил на резистентност, подобен на съобщения на 104-та седмица. В секвенциите, свързани с мутация M204I, определяща генотипната резистентност, винаги се установяват замени на позиция 80, 180 и полиморфни позиции 91, 229. Мутациите най-често са компенсаторни. При пациентите на лечение с телбивудин, с вирусологичен пробив на 208-ма седмица, се съобщава за една изолирана rtM204V и две rtM204I/V мутации. Не се съобщава за нови мутации.

Кръстосана резистентност се наблюдава сред HBV нуклеозидните аналози (вж. точка 4.4). В клетъчно базирани анализи, ламивудин резистентните щамове съдържащи мутацията rtM204I или двойната мутация rtL180M/rtM204V имат $\geq 1\,000$ пъти намалена чувствителност към телбивудин. HBV, който кодира субституциите rtN236T или rtA181, свързани с резистентност към адефовир, има съответно около 0,3- и 4-кратна промяна в чувствителността към телбивудин в клетъчна култура (вж. точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на телбивудин при еднократно и многократно приложение е оценена при здрави лица и при пациенти с хроничен хепатит В. Фармакокинетиката на телбивудин не е оценявана при препоръчителната доза 600 mg при пациенти с хроничен хепатит В. Все пак, фармакокинетиката на телбивудин при двете популации е сходна.

Абсорбция

След перорално приложение на еднократна доза 600 mg телбивудин при здрави лица ($n = 42$), пиковата плазмена концентрация (C_{max}) на телбивудин е $3,2 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ (средно $\pm$ SD) и настъпва при медията 3,0 часа след приема. Площта под кривата плазмена концентрация-време ($AUC_{0-\infty}$) на телбивудин е $28,0 \pm 8,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (средно $\pm$ SD). Интериндивидуалната вариабилност (CV%) за измерване на системната експозиция (C_{max} , AUC) обикновено е приблизително 30%. Филмираните таблетки, съдържащи 600 mg телбивудин са биоеквивалент на 30 ml телбивудин перорален разтвор (20 mg/ml).

Влияние на храната върху абсорбцията

Абсорбцията и експозицията на телбивудин не се повлияват, когато еднократна доза 600 mg се прилага с храна.

Разпределение

In vitro свързването на телбивудин към плазмените протеини при хора е слабо (3,3%).

Биотрансформация

Не се установяват метаболити на телбивудин, след приложение на ^{14}C -телбивудин при хора. Телбивудин не е субстрат, инхибитор или индуктор на цитохромната P450 (CYP450) ензимна система.

Елиминиране

След достигане на пикови концентрации, плазменото разпределение на телбивудин намалява по би-експоненциален начин с терминален елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) $41,8 \pm 11,8$ часа. Телбивудин се елиминира основно чрез уринна екскреция като непроменено вещество. Бъбречният клирънс на телбивудин достига нормалната степен на гломерулна филтрация, което предполага, че филтрацията е основен механизъм на екскреция. Приблизително 42% от дозата се установява в урината 7 дни след еднократна перорална доза от 600 mg телбивудин. Тъй като бъбречната екскреция е основният път на елиминиране, пациентите с умерена до тежка бъбречна дисфункция и тези, провеждащи хемодиализа, се нуждаят от коригиране на дозовия интервал (вж. точка 4.2).

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на телбивудин е дозозависима в интервала от 25 до 1 800 mg. Стационарна концентрация се достига след 5 до 7 дни при еднократен дневен прием с приблизително 1,5 пъти кумулиране при системна експозиция, което предполага ефективен кумулационен полуживот приблизително 15 часа. След еднократно дневно приложение на телбивудин 600 mg, стационарните най-ниски плазмени концентрации са приблизително 0,2-0,3 $\mu\text{g/ml}$.

Специфични популации

Пол

Няма значими различия във фармакокинетиката на телбивудин, зависещи от пола.

Раса

Няма значими различия във фармакокинетиката на телбивудин, зависещи от расата.

Педиатрична и старческа възраст (65 години и повече)

Не са провеждани фармакокинетични изпитвания при деца или в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на еднократна доза телбивудин (200, 400 и 600 mg) е оценена при пациенти (без хроничен хепатит В) с различни степени на бъбречно увреждане (оценено чрез креатининовия клирънс). Въз основа на резултатите, показани в Таблица 9, при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min се препоръчва коригиране на дозовия интервал на телбивудин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Таблица 9 Фармакокинетични параметри (средно $\pm$ SD) на телбивудин при лица с различна степен на бъбречна функция

	Бъбречна функция (креатининов клирънс в ml/min)				
	Нормална (> 80) (n = 8) 600 mg	Леко увредена (50-80) (n = 8) 600 mg	Умерено увредена (30-49) (n = 8) 400 mg	Тежко увредена (< 30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ хемодиализа (n = 6) 200 mg
C _{max} (µg/ml)	3,4 $\pm$ 0,9	3,2 $\pm$ 0,9	2,8 $\pm$ 1,3	1,6 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 0,9
AUC _{0-∞} (µg•h/ml)	28,5 $\pm$ 9,6	32,5 $\pm$ 10,1	36,0 $\pm$ 13,2	31,5 $\pm$ 13,2	67,4 $\pm$ 36,9
CL _{RENAL} (ml/min)	126,7 $\pm$ 48,3	83,3 $\pm$ 20,0	43,3 $\pm$ 20,0	11,7 $\pm$ 6,7	-

Пациенти с бъбречно увреждане на хемодиализа

Хемодиализата (до 4 часа) намалява системната експозиция на телбивудин с приблизително 23%. След коригиране на дозовия интервал според креатининовия клирънс, не е необходимо допълнително адаптиране на дозата по време на рутинна хемодиализа (вж. точка 4.2). Телбивудин трябва да се прилага след хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на телбивудин е изследвана при пациенти (без хроничен хепатит В) с различна степен на чернодробно увреждане. При някои пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. Няма значима промяна във фармакокинетиката на телбивудин при пациенти с увреден черен дроб в сравнение със здрави лица. Резултатите от тези изпитвания показват, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увреждане на черния дроб (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Телбивудин не показва канцерогенен потенциал. При стандартните тестове за репродуктивна токсичност не се установяват данни за директен токсичен ефект на телбивудин. При зайци дози на телбивудин, осигуряващи нива на експозиция 37 пъти по-високи от наблюдаваните при хора в терапевтични дози (600 mg), се свързват с повишена честота на аборт и преждевременно раждане. Счита се, че този ефект е в резултат на токсичност при майката.

Фертилитетът е оценен в рамките на конвенционални изпитвания, проведени при възрастни плъхове, и като част от едно ювенилно токсикологично изпитване.

При възрастни плъхове фертилитетът е намален както при мъжките, така и при женските плъхове, лекувани с телбивудин в дози 500 или 1 000 mg/kg/ден (по-нисък индекс на фертилитет спрямо успоредна контролна група). Не са наблюдавани аномалии в морфологията или функцията на сперматозоидите, а тестисите и яйчниците са без хистологични изменения.

В други изпитвания, в които мъжки или женски плъхове са лекувани с дози до 2 000 mg/kg/ден, след което са чифтосани с нелекувани плъхове (нива на системна експозиция приблизително 6-14 пъти по-високи от тези при хора), не са наблюдавани нарушения на фертилитета.

В ювенилното токсикологично изпитване плъховете са лекувани от 14-ия до 70-ия ден след раждането, след което са чифтосани с плъхове, получаващи същото лечение (без чифтосване между сиблинги). Фертилитетът е намален при двойките, получаващи $\geq 1\,000\text{ mg/kg/ден}$, което се вижда от намалените индекси на фертилитет и чифтосване, и от намаления процент на концепция. Овариалните и утеринните параметри на женските, които са били успешно чифтосани, не са засегнати.

Нивото без наблюдаван нежелан ефект (NOAEL) по отношение на повлияването на показателите за фертилитет и чифтосване се равнява на 250 mg/kg/ден, което съответства на нива на експозиция 2,5 до 2,8 пъти по-високи от достиганите при хора с нормална бъбречна функция при прилагане на терапевтични дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензоена киселина (E210)
Натриев захарин
Есенция от маракуя
Натриев хидроксид
Лимонена киселина, безводна
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Да се използва в рамките на 2 месеца след отваряне на бутилката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Твърда стъклена бутилка от 300 ml с капачка, която предотвратява отварянето на бутилката от деца, снабдена с полиетиленов запечатващ диск и защитен пръстен, полипропиленова мерителна чашка с изпъкнало релефно деление на скалата от 5 до 30 ml през 5 ml и полипропиленова спринцовка за перорални форми с деление на скалата от 1 ml до 10 ml през 0,5 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено Кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/388/003

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

Дата на първо разрешаване: 24 април 2007 г.

Дата на последно подновяване: 16 декември 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

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

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

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

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sebivo 600 mg филмирани таблетки
телбивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една таблетка съдържа 600 mg телбивудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Не дъвчете, не делете и не чупете таблетката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/388/001	28 филмирани таблетки
EU/1/07/388/002	98 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙТОВА АЗБУКА

Sebivo 600 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sebivo 600 mg филмирани таблетки
телбивудин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sebivo 20 mg/ml перорален разтвор
телбивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 20 mg телбивудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натрий. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

1 бутилка съдържа 300 ml перорален разтвор [само на сгъваемата кутия]

1 чаша + 1 спринцовка за перорални форми [само на сгъваемата кутия]

300 ml [само на етикета на бутилката]

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва в рамките на 2 месеца след отваряне на бутилката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се замразява.

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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/388/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УПОТРЕБИТЕЛНИ УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Sebivo 20 mg/ml [само сгъваемата кутия]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД [само сгъваемата кутия]

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА [само сгъваемата кутия]

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Sebivo 600 mg филмирани таблетки Телбивудин (Telbivudine)

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Sebivo и за какво се използва

Sebivo съдържа активното вещество телбивудин. Sebivo принадлежи към групата лекарства, наречени антивирусни лекарства, които се използват за лечение на предизвикани от вируси инфекции.

Sebivo се използва за лечение на възрасли с хроничен хепатит В. Започването на лечение със Sebivo трябва да се има предвид само когато е невъзможно или неподходящо да се започне алтернативно лечение, към което вирусът на хепатит В е по-малко вероятно да развие резистентност. Вашият лекар ще реши, кое лечение е най-подходящо за Вас.

Хепатит В се предизвиква от инфекция с вируса на хепатит В, който се размножава в черния дроб и предизвиква увреждане на черния дроб. Лечението със Sebivo намалява количеството на вирусите на хепатит В в организма чрез блокиране на растежа им. Това води до намаляване на увреждането на черния дроб и подобрена чернодробна функция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Sebivo

Не приемайте Sebivo

- ако сте алергични към телбивудин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако се лекувате с пегилиран или стандартен интерферон алфа (вижте “Прием на други лекарства”).

Ако това се отнася за Вас, **не приемайте Sebivo. Уведомете Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Sebivo:

- ако имате или сте имали проблеми с бъбреците. Вашият лекар може да назначи лабораторни изследвания, за да провери дали бъбреците Ви функционират нормално, преди и по време на лечението. Според резултатите от тези изследвания Вашият лекар може да Ви посъветва да промените честотата на приемане на Sebivo.
- ако страдате от чернодробна цироза (сериозно заболяване, което причинява чернодробни “белези”). В такъв случай Вашия лекар ще пожелае да Ви наблюдава по-внимателно.
- ако сте претърпяли чернодробна трансплантация.
- ако приемате лекарства, които могат да предизвикат проблеми с мускулите (ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт).
- ако сте инфектирани с HIV, хепатит С или D, или сте лекувани с антивирусни лекарства.

Ако нещо от изброените по-горе се отнася за вас, **информирайте Вашия лекар преди да приемете Sebivo.**

По време на лечението със Sebivo:

- Sebivo може да предизвика трайна необяснима мускулна слабост или мускулни болки (миопатия). Мускулните симптоми могат да се влошат и да станат сериозни, понякога може да се стигне и до разпад на мускулна тъкан (рабдомиолиза), който може да причини бъбречно увреждане.
- Рядко Sebivo може да предизвика изтръпване, мравучкане, болки и/или усещане за парене в ръцете и/или краката (периферна невропатия).

Ако имате някой от изброените симптоми, по време на лечението със Sebivo, **уведомете Вашия лекар незабавно.**

Други нежелани реакции на този тип лекарствени продукти

Sebivo може да причини излишък на млечна киселина в кръвта (лактатна ацидоза), което обичайно е свързано с уголемяване на черния дроб (хепатомегалия). Лактатната ацидоза е рядка, но сериозна нежелана реакция, която понякога може да доведе до смърт. Вашият лекар ще следи редовно състоянието Ви, докато приемате Sebivo. Ако по време на приема на Sebivo имате болки в мускулите, силна и непрекъсната болка в стомаха с гадене и повръщане, силно и трайно затруднено дишане, умора или стомашен дискомфорт, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

Някои пациенти могат да развият много сериозни симптоми на хепатит, когато спрат приема на лекарства, подобни на Sebivo. След спиране на лечението със Sebivo Вашият лекар ще следи здравословното Ви състояние и ще Ви прави редовни кръвни изследвания за оценка на чернодробната функция. Информирайте Вашия лекар незабавно, ако след прекратяване на лечението със Sebivo забележите появата на нови или необичайни симптоми (вж. “Ако сте спрели приема на Sebivo” в точка 3 на тази листовка).

Внимавайте да не заразите други хора

Дори ако приемате Sebivo, е възможно да заразите околните с вируса на хепатит В (HBV) чрез сексуален контакт или контакт със заразена кръв, или други телесни течности. Ако имате сексуален контакт с партньор, който не е имунизиран срещу хепатит В, винаги използвайте презервативи и избягвайте обмяната на други телесни течности. Никога не обменяйте използвани игли с друг човек. Не споделяйте лични вещи, които могат да съдържат по себе си кръв или телесни течности, като четки за зъби или ножчета за бръснене. За предпазване от инфекция с HBV съществува ваксина.

Деца и юноши

Употребата на Sebivo не се препоръчва при деца и юноши.

Други лекарства и Sebivo

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Вашият лекар или фармацевт трябва да знае за приема на други лекарства, защото някои лекарства могат да засегнат Вашите бъбреци и защото Sebivo се отделя от тялото главно чрез бъбреците в урината.

Не приемайте Sebivo, ако провеждате лечение с пегилиран или стандартен интерферон алфа (вижте “Не приемайте Sebivo”), тъй като комбинацията на двете лекарства може да повиши риска от развитие на периферна невропатия (изтръпване, скованост и/или парене в ръцете и/или краката). Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате с интерферон.

Бременност и кърмене

- Не използвайте Sebivo по време на бременност, освен ако Вашият лекар не Ви препоръча. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове от приема на Sebivo по време на бременност.
- Ако имате хепатит В и забременеете, говорете с Вашия лекар за това как най-добре да предпазите Вашето дете. Sebivo може да намали риска за пренасяне на хепатит В вирус на плода, ако се приема в комбинация с хепатит В имуноглобулин и ваксина срещу хепатит В.
- Не кърмете по време на лечение със Sebivo. Информирайте Вашия лекар ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Sebivo повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Ако се почувствате замаяни докато приемате това лекарство, не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

3. Как да приемате Sebivo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Sebivo да приемате

Препоръчителната доза на Sebivo е една таблетка от 600 mg веднъж дневно. Вземайте таблетката по едно и също време всеки ден.

Таблетката може да бъде приета със или без храна. Глътнете таблетката цяла с малко вода. Не трябва да дъвчете, разделяте или чупите таблетката.

Ако имате проблеми с бъбреците, може да се наложи да приемате Sebivo по-рядко. Съобщете на Вашия лекар, ако имате или сте имали проблеми с бъбреците.

Колко дълго да приемате Sebivo

Продължете да приемате Sebivo всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Не променяйте дозата и не спирайте приема на Sebivo, без да сте говорили с Вашия лекар. Това лекарство е показано за продължително лечение, което може да продължи месеци или години. Вашият лекар редовно ще проследява Вашето състояние, за да проверява, дали лечението има желания ефект.

Ако сте приели повече от необходимата доза Sebivo

Ако сте приели повече от необходимата доза Sebivo, или ако някой друг случайно е приел Вашите таблетки, веднага посетете за съвет Вашия лекар или болница. Вземете с Вас опаковката на таблетките и я покажете на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Sebivo

- Ако сте пропуснали да приемете Sebivo, вземете таблетката веднага след като се сетите и след това приемете следващата доза в обичайното за това време.
- В случай, че остават до 4 часа до следващата доза, не приемайте пропуснатата доза и приемете следващата в обичайното за това време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. Това може да увеличи вероятността да получите нежелани реакции. Ако не сте сигурни какво да направите, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Sebivo

Спирането на лечението със Sebivo може да доведе до влошаване на хепатит В инфекция, напр. прогресия на заболяването и отклонения в резултатите от изследванията (повишено вирусно натоварване, повишена АЛАТ). Не спирайте приема на Sebivo, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите. Постарайте се, докато приемате Sebivo, да не оставате без Sebivo.

Вашият лекар ще наблюдава здравословното Ви състояние и ще провежда редовни изследвания на кръвта, за да проверява състоянието на черния Ви дроб. След спиране на лечението със Sebivo, тъй като е възможно след спиране на лечението хепатит В инфекцията да се влоши или да стане много сериозна. Уведомете незабавно Вашия лекар за всички нови или необичайни симптоми, които забележите след спиране на лечението.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни:

- Трайна мускулна слабост или мускулни болки
- Изтръпване, мравучкане, болка и/или усещане за парене в ръцете и/или краката

Ако имате някоя от изброените нежелани реакции, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

Sebivo може също да предизвика и други нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Замаяност, главоболие
- Кашлица
- Диария, чувство за гадене (гадене), стомашна (коремна) болка
- Кожен обрив
- Отпадналост (умора)
- Резултати от изследвания на кръвта, показващи по-високи стойности на някои чернодробни ензими (напр. АЛАТ, АСАТ), амилаза, липаза и креатинин киназа

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Болка в ставите
- Трайна мускулна слабост или болка в мускулите (миопатия/миозит), мускулни крампи
- Болки в гърба, врата и хълбоците
- Изтръпване, мравучкане, болка и/или усещане за парене в ръцете и/или краката или около устата
- Болка в долната част на гърба или в бедрото, която може да ирадира към крака (ишиас)
- Вкусови нарушения
- Общо неразположение (примаяване)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Излишък на млечна киселина в кръвта (лактатна ацидоза)
- Разрушаване на мускулите (рабдомиолиза)

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Sebivo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има следи от отваряне.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Sebivo

- Активното вещество е телбивудин. Всяка таблетка съдържа 600 mg телбивудин.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза; повидон; натриев нишестен гликолат; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; титанов диоксид (E171); талк; макрогол.

Как изглежда Sebivo и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Sebivo са бели до бледожълти, овални, филмирани таблетки, с отпечатано “LDT” на едната страна.

Sebivo филмирани таблетки се предлага в опаковки от 28 или 98 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено Кралство

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Германия

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

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Magyarország Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6123 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 332 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

Листовка: информация за потребителя

Sebivo 20 mg/ml перорален разтвор Телбивудин (Telbivudine)

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Sebivo и за какво се използва

Sebivo съдържа активното вещество телбивудин. Sebivo принадлежи към групата лекарства, наречени антивирусни лекарства, които се използват за лечение на предизвикани от вируси инфекции.

Sebivo се използва за лечение на възрастни с хроничен хепатит В. Започването на лечение със Sebivo трябва да се има предвид само, когато е невъзможно или неподходящо да се започне алтернативно лечение, към което вирусът на хепатит В е по-малко вероятно да развие резистентност. Вашият лекар ще реши, кое лечение е най-подходящо за Вас.

Хепатит В се предизвиква от инфекция с вируса на хепатит В, който се размножава в черния дроб и предизвиква увреждане на черния дроб. Лечението със Sebivo намалява количеството на вирусите на хепатит В в организма чрез блокиране на растежа им. Това води до намаляване на увреждането на черния дроб и подобрена чернодробна функция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Sebivo

Не приемайте Sebivo

- ако сте алергични към телбивудин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако се лекувате с пегилиран или стандартен интерферон алфа (вижте “Прием на други лекарства”).

Ако това се отнася за Вас, **не приемайте Sebivo. Уведомете Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Sebivo:

- ако имате или сте имали проблеми с бъбреците. Вашият лекар може да назначи лабораторни изследвания, за да провери дали бъбреците Ви функционират нормално, преди и по време на лечението. Според резултатите от тези изследвания Вашият лекар може да Ви посъветва да промените честотата на приемане на Sebivo.
- ако страдате от чернодробна цироза (сериозно заболяване, което причинява чернодробни “белези”). В такъв случай Вашия лекар ще пожелае да Ви наблюдава по-честичко.
- ако сте претърпели чернодробна трансплантация.
- ако приемате лекарства, които могат да предизвикат проблеми с мускулите (ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт).
- ако сте инфектирани с HIV, хепатит С или D, или сте лекувани с антивирусни лекарства.

Ако нещо от изброените по-горе се отнася за вас, **информирайте Вашия лекар преди да приемете Sebivo.**

По време на лечението със Sebivo:

- Sebivo може да предизвика трайна необяснима мускулна слабост или мускулни болки (миопатия). Мускулните симптоми могат да се влошат и да станат сериозни, понякога може да се стигне и до разпад на мускулна тъкан (рабдомиолиза), който може да причини бъбречно увреждане.
- Рядко Sebivo може да предизвика изтръпване, мравучкане, болка и/или усещане за парене в ръцете и/или краката (периферна невропатия).

Ако имате някой от изброените симптоми, по време на лечението със Sebivo, **уведомете Вашия лекар незабавно.**

Други нежелани реакции на този тип лекарствени продукти

Sebivo може да причини изпъкналост на млечна киселина в кръвта (лактатна ацидоза), което обичайно е свързано с уголемяване на черния дроб (хепатомегалия). Лактатната ацидоза е рядка, но сериозна нежелана реакция, която понякога може да доведе до смърт. Вашият лекар ще следи редовно състоянието Ви, докато приемате Sebivo. Ако по време на приема на Sebivo имате болки в мускулите, силна и непрекъсната болка в стомаха с гадене и повръщане, силно и трайно затруднено дишане, умора или стомашен дискомфорт, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

Някои пациенти могат да развият много сериозни симптоми на хепатит, когато спрат приема на лекарства подобни на Sebivo. След спиране на лечението със Sebivo Вашият лекар ще следи състоянието Ви и ще Ви прави редовни кръвни изследвания за оценка на чернодробната функция. Информирайте Вашия лекар незабавно, ако след прекратяване на лечението със Sebivo забележите появата на нови или необичайни симптоми (вж. “Ако сте спрели приема на Sebivo” в точка 3 на тази листовка).

Внимавайте да не заразите други хора

Дори ако приемате Sebivo, е възможно да заразите околните с вируса на хепатит В (HBV) чрез сексуален контакт или контакт със заражена кръв, или други телесни течности. Ако имате сексуален контакт с партньор, който не е имунизиран срещу хепатит В, винаги използвайте презервативи и избягвайте обмяната на други телесни течности. Никога не обменяйте използвани игли с друг човек. Не споделяйте лични вещи, които могат да съдържат по себе си кръв или телесни течности, като четки за зъби или ножчета за бръснене. За предпазване от инфекция с HBV съществува ваксина.

Деца и юноши

Употребата на Sebivo не се препоръчва при деца и юноши.

Други лекарства и Sebivo

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Вашият лекар или фармацевт трябва да знае за приема на други лекарства, защото някои лекарства могат да засегнат Вашите бъбреци, и защото Sebivo се отделя от тялото главно чрез бъбреците в урината.

Не приемайте Sebivo, ако провеждате лечение с пегилиран или стандартен интерферон алфа (вижте “Не приемайте Sebivo”), тъй като комбинацията на двете лекарства може да повиши риска от развитие на периферна невропатия (изтръпване, скованост и/или парене в ръцете и/или краката). Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате с интерферон.

Бременност и кърмене

- Не използвайте Sebivo по време на бременност освен ако Вашият лекар не Ви препоръча. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове от приема на Sebivo по време на бременност.
- Ако имате хепатит В и забременеете, говорете с Вашия лекар за това как най-добре да предпазите Вашето дете. Sebivo може да намали риска за предаване на хепатит В вирус на плода, ако се приема в комбинация с хепатит В имуноглобулин и ваксина срещу хепатит В.
- Не кърмете по време на лечение със Sebivo. Информирайте Вашия лекар ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Sebivo повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Ако се почувствате замаяни докато приемате това лекарство, не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

Sebivo съдържа натрий

Sebivo перорален разтвор съдържа в доза от 600 mg (30 ml) приблизително 47 mg натрий. Ако сте на диета с ограничен прием на натрий, потърсете Вашия лекуващ лекар за съвет.

3. Как да приемате Sebivo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Sebivo да приемате

Препоръчителната доза на Sebivo е 30 ml перорален разтвор (600 mg телбивудин) веднъж дневно. Приемайте Sebivo по едно и също време всеки ден. Може да го приемате със или без храна.

За пълна информация как да приемате Sebivo, вижте раздел “Указания за употреба” в края на тази листовка.

Отстранете мерителната чашка и отворете бутилката. Бавно и внимателно отсипете разтвора от бутилката в мерителната чашка до достигане на предписаното количество. Изпийте незабавно цялото съдържание на мерителната чашка.

Ако не можете да отмерите точно предписаното количество, използвайки мерителната чашка, ползвайте спринцовката за перорални форми. В раздел “Указания за употреба” са дадени подробни инструкции как да я използвате.

При наличие на бъбречни проблеми е възможно понижаване на дозата. Информирайте Вашия лекар ако имате или някога сте имали някакви проблеми с бъбреците.

Колко дълго да приемате Sebivo

Продължете да приемате Sebivo всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Не променяйте дозата и не спирайте приема на Sebivo, без да сте говорили с Вашия лекар. Това лекарство е показано за продължително лечение, което може да продължи месеци или години. Вашият лекар редовно ще проследява Вашето състояние, за да проверява, дали лечението има желаните ефекти.

Ако сте приели повече от необходимата доза Sebivo

Ако сте приели повече от необходимата доза Sebivo или ако някой друг случайно е приел от пероралния разтвор, веднага посетете за съвет Вашия лекар или болница. Вземете с Вас опаковката и я покажете на лекаря.

Ако сте пропуснали да приемете Sebivo

- Ако сте пропуснали да приемете Sebivo, приемете го веднага след като се сетите и след това приемете следващата доза в обичайното за това време.
- В случай, че остават до 4 часа до следващата доза, не приемайте пропуснатата доза и приемете следващата в обичайното за това време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Това може да увеличи вероятността да получите нежелани реакции. Ако не сте сигурни какво да направите, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Sebivo

Спирането на лечението със Sebivo може да доведе до влошаване на хепатит В инфекцията, например прогресия на заболяването и отклонения в резултатите от изследванията (повишено ниво на натоварване, повишена АЛАТ). Не спирайте приема на Sebivo, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите. Постарайте се, докато приемате Sebivo, да не оставате без Sebivo.

Вашият лекар ще наблюдава здравословното Ви състояние и ще провежда редовни изследвания на кръвта, за да проверява състоянието на черния Ви дроб, след спиране на лечението със Sebivo, тъй като е възможно след спиране на лечението хепатит В инфекцията да се влоши или да стане много сериозна. Уведомете незабавно Вашия лекар за всички нови или необичайни симптоми, които забележите след спиране на лечението.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни:

- Трайна мускулна слабост или мускулни болки
- Изтръпване, мравучкане, болка и/или усещане за парене в ръцете и/или краката

Ако имате някоя от изброените нежелани реакции, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

Sebivo може също да предизвика и други нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Замаяност, главоболие
- Кашлица
- Диария, чувство за гадене (гадене), стомашна (коремна) болка
- Кожен обрив
- Отпадналост (умора)
- Резултати от изследвания на кръвта, показващи по-високи стойности на някои чернодробни ензими (напр. АЛАТ, АСАТ), амилаза, липаза и креатинин киназа

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Болка в ставите
- Трайна мускулна слабост или болка в мускулите (миопатия/миозит), мускулни крампи
- Болки в гърба, врата и хълбоците
- Изтръпване, мравучкане, болка и/или усещане за парене в ръцете и/или краката или около устата
- Болка в долната част на гърба или в бедрото, която може да ирадира към крака (ишиас)
- Вкусови нарушения
- Общо неразположение (прималвяване)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Излишък на млечна киселина в кръвта (лактатна ацидоза)
- Разрушаване на мускулите (рабдомиолиза)

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Sebivo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C. Да не се замразява.

Да се използва в рамките на 2 месеца след отваряне на бутилката.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Sebivo

- Активното вещество е телбивудин. 30 ml перорален разтвор съдържат 600 mg телбивудин.
- Другите съставки са: бензоена киселина, натриев захарин, есенция от маракуя, натриев хидроксид, лимонена киселина, безводна, пречистена вода.

Как изглежда Sebivo и какво съдържа опаковката

Sebivo 20 mg/ml перорален разтвор се предоставя като 300 ml бистър, безцветен до бледожълт разтвор в кафява бутилка с бяла полипропиленова капачка със защита срещу отваряне на бутилката от деца, снабдена с полиетиленов запечатващ диск и защитен пръстен. Опаковката съдържа мерителна чашка, направена от полипропилен с изпъкнало релефно деление на скалата от 5 до 30 ml през 5 ml и полипропиленова спринцовка за перорални форми с деление на скалата от 1 ml до 10 ml през 0,5 ml.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено Кралство

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Германия

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

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

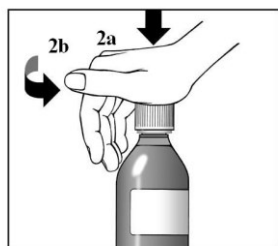
УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Моля, прочетете внимателно тези указания за употреба, за да сте наясно как да приемате разтвора правилно

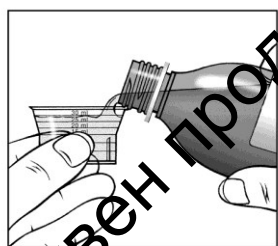


1. Бутилка, съдържаща перорален разтвор.
2. Капачка на винт със защита срещу отваряне на бутилката от деца и защитен пръстен. Винаги затваряйте бутилката с капачката след употреба.
3. Мерителна чашка за отмерване на дозата. Винаги след употреба и почистване поставяйте мерителната чашка обратно върху капачката.
4. Спринцовка за перорални форми за отмерване на дозите, които не могат да бъдат точно отмерени при използване на мерителната чашка.

Приготвяне на лекарствената доза при използване на мерителната чашка

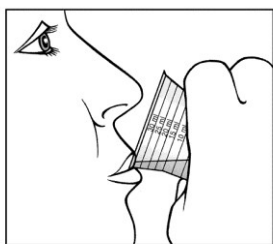


1. Отстранете мерителната чашка.
2. Едновременно натиснете надолу (2a) и завъртете капачката със защита срещу отваряне от деца наляво (2b), за да отворите бутилката.

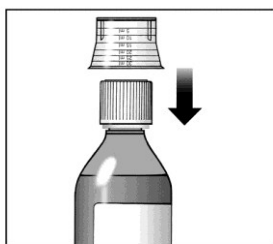


3. Преди да отсипете някакво количество от разтвора в мерителната чашка, моля проверете разположението на необходимото деление, за да избегнете евентуална загуба или разливане на разтвора.
Дръжте мерителната чашка на нивото на очите си, внимателно и бавно отсипете предписаното Ви количество разтвор от бутилката в чашката, докато достигне горната част на необходимото деление.

Забележка: Ако количеството разтвор, отсипан в мерителната чашка, превишава необходимата доза, изхвърлете излишъка в канализацията. Не го връщайте обратно в бутилката.

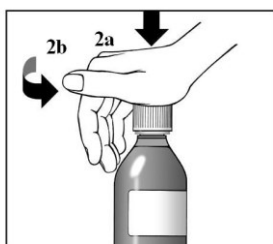


4. Изпийте разтвора веднага или го дайте на пациент.
5. Затворете бутилката като завъртите здраво капачката.

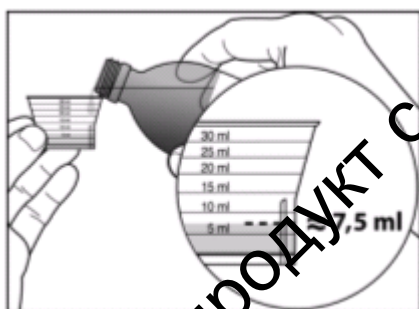


6. Непосредствено след това измийте мерителната чашка с вода.
7. Отстранете водата от мерителната чашка, избършете я със салфетка и я поставете обратно върху капачката.

Приготвяне на 6 ml лекарствена доза при използване на спринцовка за перорални форми

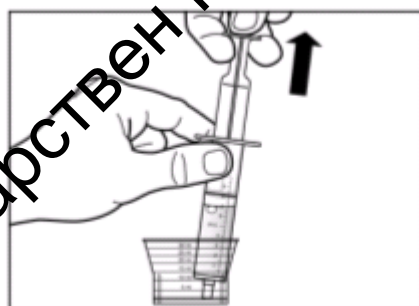


1. Отстранете мерителната чашка.
2. Едновременно натиснете надолу (2a) и завъртете капачката със защита срещу отваряне от деца наляво (2b), за да отворите бутилката.

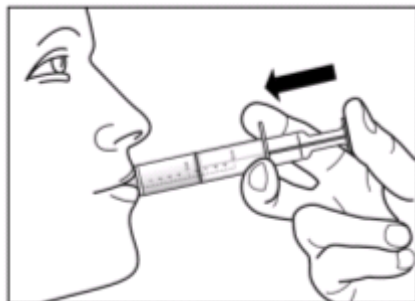
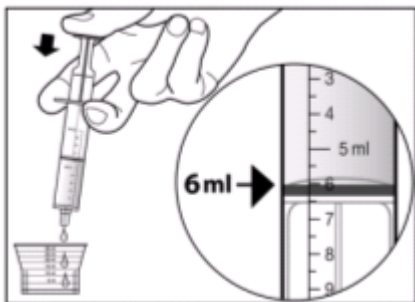
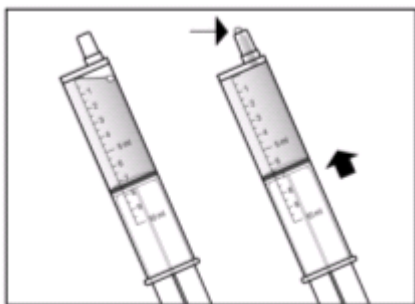


Преди да отсипете някакво количество от разтвора в мерителната чашка, моля проверете разположението на деленията 5 и 10 ml, за да избегнете евентуална загуба или разливане на разтвора.

Дръжте мерителната чашка на нивото на очите си, внимателно и бавно отсипете предписаното Ви количество разтвор от бутилката в чашката, докато достигне половината разстояние между деленията 5 ml и 10 ml.



4. Изтеглете разтвора от чашката в спринцовката.



5. Завъртете спринцовката отвесно и леко я наклонете така че балончетата въздух да се изкачат в горната ѝ част.
6. За да отстраните въздуха бавно и внимателно натиснете буталото докато се появят капчици разтвор.
7. Задръжте спринцовката над чашката.
8. Натиснете буталото бавно и внимателно докато разтворът достигне до деление 6 ml.
9. Изпийте разтвора незабавно направо от спринцовката.
10. Изхвърлете останалото в чашката количество разтвор в канализацията. Не го изливайте обратно в бутилката, тъй като това може да причини замърсяване.
11. Затворете внимателно бутилката.
12. Изплакнете чашката и спринцовката с чиста вода.
13. Подсушете чашката с чиста салфетка и я поставете обратно върху капачката на бутилката.
14. Поставете спринцовката да изсъхне и я съхранявайте с бутилката.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за телбивудин, научните заключения на CHMP са, както следва:

Въз основа на кумулативен преглед, подаден от ПРУ с този ПАДБ, има съобщени общо 96 случая на лактатна ацидоза при прием на телбивудин, включително 54 случая, в които е вторично събитие на сериозно подлежащо заболяване, като рабдомиолиза или миопатия, и 26 случая без очевидна първична причина, въпреки че често пъти са били свързани с повишаване на СРК. Освен това по време на периода на прегледа е съобщен един литературен случай на тежка рефрактерна лактатна ацидоза при пациент, получаващ телбивудин като монотерапия, при който не се съобщава за наличие на сериозно подлежащо заболяване. Записани са кумулативно седем летални случая на лактатна ацидоза, включително шест случая, при които лактатната ацидоза се съобщава като симптом или вследствие на рабдомиолиза. Като цяло се потвърждава, че е трудно да се направи ясно заключение, дали лактатната ацидоза предизвиква събития, свързани с мускулите, или лактатната ацидоза следва мускулното увреждане.

Въз основа на наличните доказателства PRAC счита, че трябва да се актуализира КХП на телбивудин, за да се засили настоящето предупреждение в точка 4.4 на КХП за лактатна ацидоза, като се подчертае възможността за летален изход от предизвикана от телбивудин лактатна ацидоза в контекста на рабдомиолиза и да се изтрие настоящата информация в точка 4.8 на КХП, че лактатната ацидоза се съобщава при телбивудин изключително като вторично събитие (тъй като не винаги е така).

Следователно, с оглед на данните, представени в прегледания ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктова информация на лекарствените продукти, съдържащи телбивудин, са основателни.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението за употреба

Въз основа на научните заключения за телбивудин CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения продукт, съдържащ активното вещество телбивудин, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението за употреба.