

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sebivo 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg telbivudine.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκό προς υποκίτρινο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με εντυπωμένα τα αρχικά «LDT» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sebivo ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε ενήλικες ασθενείς με αντιροπούμενη ηπατική νόσο και ενδείξεις ιικού πολλαπλασιασμού, επιμένοντα αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ορού και ιστολογική ένδειξη ενεργής φλεγμονής ή/και ίνωσης.

Η έναρξη της θεραπείας με Sebivo πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν η χρήση ενός εναλλακτικού αντιϊκού παράγοντα με υψηλότερο γενετικό φραγμό στην αντοχή δεν είναι διαθέσιμη ή κατάλληλη.

Για λεπτομέρειες σχετικά με τη μελέτη και τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των ασθενών στα οποία βασίζεται αυτή η ένδειξη βλ. παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη της θεραπείας πρέπει να την αναλαμβάνει ιατρός πεπειραμένος στην αντιμετώπιση της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συστήσιμη δόση του Sebivo είναι 600 mg (ένα δισκίο) άπαξ ημερησίως.

Για ασθενείς που έχουν δυσκολία στην κατάποση δισκίων, μπορεί να εξετασθεί η χορήγηση πόσιμου διαλύματος Sebivo.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Έχει δειχθεί ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία την εβδομάδα 24 είναι προγνωστικός παράγοντας για τη μακροχρόνια ανταπόκριση (βλ. Πίνακα 7 στην παράγραφο 5.1). Τα επίπεδα HBV DNA πρέπει να προσδιορίζονται κατά την εβδομάδα 24 της θεραπείας ώστε να διασφαλίζεται η πλήρης ιική καταστολή (HBV DNA κάτω από 300 αντίγραφα/ml). Για ασθενείς με ανιχνεύσιμο HBV DNA μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο τροποποίησης της θεραπείας.

Το HBV DNA πρέπει να παρακολουθείται κάθε 6 μήνες ώστε να διασφαλίζεται η συνεχής ανταπόκριση. Εάν στους ασθενείς ανιχνευθεί θετικό HBV DNA σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά την αρχική ανταπόκριση, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο τροποποίησης της θεραπείας. Η βέλτιστη θεραπεία πρέπει να καθοδηγείται από τον έλεγχο της ανθεκτικότητας.

Διάρκεια της θεραπείας

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη. Το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας πρέπει να εξετάζεται στις εξής περιπτώσεις:

- Σε HBeAg-θετικούς ασθενείς, χωρίς κίρρωση η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 6-12 μήνες αφότου η ορομετατροπή του HBeAg (αρνητικοποίηση του HBeAg και του HBV DNA με ανίχνευση αντί-HBe) επιβεβαιωθεί ή μέχρι την ορομετατροπή του HBsAg ή μέχρι εντοπιστούν ενδείξεις απώλειας της αποτελεσματικότητας.
- Σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την ορομετατροπή του HBsAg ή μέχρι να εντοπιστούν ενδείξεις απώλειας αποτελεσματικότητας. Με παρατεταμένη θεραπεία για περισσότερο από 2 χρόνια, καθιερώνεται η τακτική επανεκτίμηση ώστε να επιβεβαιώνεται ότι η επιλεγθείσα θεραπεία παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.

Παραληφθείσες δόσεις

Εάν μία δόση παραληφθεί, ο ασθενής μπορεί να πάρει την ξεχασμένη δόση μόνο σε διάστημα έως 4 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την υποστήριξη ειδικής δοσολογικής σύστασης για ασθενείς άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της συνιστώμενης δόσης του telbivudine σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 ml/min. Αναπροσαρμογή της δόσης απαιτείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min, περιλαμβανομένων των ασθενών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Συνιστάται η μείωση της ημερήσιας δόσης με τη χρήση του Sebivo πόσιμου διαλύματος, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 παρακάτω. Αν η χρήση του πόσιμου διαλύματος δεν είναι δυνατή, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Sebivo θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά και η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται αυξάνοντας τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος του Sebivo σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Telbivudine 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα Προσαρμογή της ημερήσιας δόσης	Telbivudine 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Εναλλακτική** προσαρμογή των δόσεων με αυξημένα διαστήματα μεταξύ των δόσεων
≥ 50	600 mg (30 ml) μία φορά την ημέρα	600 mg μία φορά την ημέρα
30-49	400 mg (20 ml) μία φορά την ημέρα	600 mg μία φορά κάθε 48 ώρες
< 30 (χωρίς ανάγκη αιμοδιύλισης)	200 mg (10 ml) μία φορά την ημέρα	600 mg μία φορά κάθε 72 ώρες
ESRD*	120 mg (6 ml) μία φορά την ημέρα	600 mg μία φορά κάθε 96 ώρες

* Νεφροπάθεια τελικού σταδίου

** Σε περίπτωση που η χρήση του πόσιμου διαλύματος δεν είναι δυνατή

Οι προτεινόμενες τροποποιήσεις της δόσης βασίζονται σε κατά προσέγγιση υπολογισμό και ενδέχεται να μην είναι οι βέλτιστες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών αναπροσαρμογής της δόσης δεν έχουν αξιολογηθεί κλινικά. Συνεπώς, συνιστάται η στενή κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου

Σε ασθενείς με ESRD, το Sebivo πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της συνιστώμενης δόσης του Sebivo σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sebivo στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Sebivo πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, με ή χωρίς τροφή. Το δισκίο δεν θα πρέπει να μασιέται, να διαιρείται ή να θρυμματίζεται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συνδυασμός του telbivudine με πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι σοβαρές οξείες παροξύνσεις της χρόνιας ηπατίτιδας Β είναι σχετικά συχνές και χαρακτηρίζονται από παροδική αύξηση της ALT ορού. Μετά την έναρξη της αντιϊκής θεραπείας, η ALT ορού μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς καθώς τα επίπεδα HBV DNA ορού μειώνονται (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά μέσο όρο, σε ασθενείς που έλαβαν telbivudine μεσολάβησαν 4-5 εβδομάδες πριν από την εμφάνιση παροξύνσης. Συνολικά, απότομες αυξήσεις της ALT παρατηρήθηκαν συχνότερα σε HBeAg-θετικούς ασθενείς απ' ό,τι σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, αυτή η αύξηση της ALT ορού δεν συνοδεύεται γενικά από αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης ορού ή από άλλα σημεία ανεπάρκειας της ηπατικής αντιρρόπησης. Ο κίνδυνος ανεπάρκειας της ηπατικής αντιρρόπησης –και επακόλουθης παρόξυνσης της ηπατίτιδας– μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς με κίρρωση. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Παροξύνσεις της ηπατίτιδας έχουν αναφερθεί επίσης σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι απότομες αυξήσεις της ALT μετά τη θεραπεία σχετίζονται συνήθως με αυξήσεις των επιπέδων του HBV DNA στον ορό, και η πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων αποδείχθηκαν αυτοπεριοριζόμενες. Παρ' όλα αυτά, έχουν επίσης αναφερθεί σοβαρές –και ενίοτε θανατηφόρες– μετά τη θεραπεία παροξύνσεις της νόσου. Συνεπώς, η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε τακτά διαστήματα, με κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας της ηπατίτιδας Β.

Γαλακτική οξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης έχουν αναφερθεί με την τελμπιβουδίνη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Τα περιστατικά ήταν συχνότερα σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας άλλης σοβαρής πάθησης (π.χ. ραβδομυόλυσης) και/ή σχετιζόμενα με μυϊκά συμβλήματα (π.χ. μυοπάθεια, μυοσίτιδα). Σε περιπτώσεις δευτεροπαθείς άλλων νοσημάτων, κάποια περιστατικά σχετίζονταν επίσης με παγκρεατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια/ηπατική στεάτωση και νεφρική ανεπάρκεια. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αναφέρθηκαν θανατηφόρες εκβάσεις όταν η γαλακτική οξέωση εμφανίστηκε μετά από ραβδομυόλυση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Η θεραπεία με τελμπιβουδίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση μεταβολικής/γαλακτικής οξέωσης άγνωστης αιτιολογίας. Ήπια συμπτώματα από το πεπτικό, όπως ναυτία, έμετος και κοιλιακός άλγος μπορεί να είναι ενδεικτικά ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης.

Εκδηλώσεις από το μυϊκό σύστημα

Περιστατικά μυοπάθειας και μυαλγίας έχουν αναφερθεί με τη χρήση telbivudine αρκετές εβδομάδες έως μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά την διάρκεια της χρήσης του telbivudine μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιστατικά ραβδομυόλυσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Το ενδεχόμενο μυοπάθειας, που ορίζεται ως επίμονοι ανεξήγητοι μυϊκοί πόνοι ή/και μυϊκή αδυναμία ανεξαρτήτως του βαθμού της αύξησης των επιπέδων της κινάσης της κρεατίνης (CK), θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή με διάχυτες ανεξήγητες μυαλγίες, μυϊκή ευαισθησία, μυϊκή αδυναμία ή μυοσίτιδα (που ορίζεται ως μυοπάθεια με ιστολογικά στοιχεία μυϊκής βλάβης). Πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να αναφέρουν εγκαίρως οποιοδήποτε επίμονο ανεξήγητο μυϊκό άλγος, μυϊκή ευαισθησία ή μυϊκή αδυναμία. Αν αναφερθεί οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να διενεργείται μια λεπτομερής μυϊκή εξέταση ώστε να αξιολογηθεί η μυϊκή λειτουργία. Η θεραπεία με telbivudine πρέπει να διακόπτεται εάν διαγνωστεί μυοπάθεια.

Παραμένει άγνωστο εάν ο κίνδυνος μυοπάθειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με telbivudine αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με μυοπάθεια (π.χ. στατίνες, φιβράτες, ή κυκλοσπορίνη). Οι ιατροί που εξετάζουν το ενδεχόμενο συγχορήγησης άλλων παραγόντων που σχετίζονται με μυοπάθεια πρέπει να σταθμίζουν προσεκτικά τα ενδεχόμενα οφέλη έναντι των κινδύνων και να παρακολουθούν τους ασθενείς για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ενδεικτικά μυοπάθειας.

Περιφερική νευροπάθεια

Σε ασθενείς που έλαβαν telbivudine έχει αναφερθεί, περιφερική νευροπάθεια ως ασύνηθη ανεπιθύμητη ενέργεια. Εάν υπάρχει υπόνοια για περιφερική νευροπάθεια, η αγωγή με telbivudine θα πρέπει να ανασταλείται (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας παρατηρήθηκε σε μία μελέτη όταν το telbivudine συγχορηγήθηκε με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α (βλ. παράγραφο 4.5). Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος δεν μπορεί ν' αποκλεισθεί για άλλη ιντερφερόνη άλφα (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη). Επιπρόσθετα, το όφελος αυτού του συνδυασμού του telbivudine με την ιντερφερόνη άλφα (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη) δεν έχει ακόμα εδραιωθεί. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός του telbivudine με πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική λειτουργία

Το telbivudine απομακρύνεται κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης, επομένως συνιστάται αναπροσαρμογή του διαστήματος μεταξύ των δόσεων σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min, περιλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Η αποτελεσματικότητα των αναπροσαρμοσμένων διαστημάτων μεταξύ των δόσεων δεν έχει εκτιμηθεί κλινικά. Γι' αυτόν το λόγο η ιολογική ανταπόκριση πρέπει να παρακολουθείται στενά σε ασθενείς με αύξηση του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση

Λόγω του περιορισμένου αριθμού δεδομένων που είναι διαθέσιμα (περίπου 3% των ασθενών που εισήχθησαν είχαν κίρρωση), το telbivudine πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε κίρρωτικούς ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της αγωγής και μετά τη διακοπή της αγωγής σχετικά με τις κλινικές, βιοχημικές και ιολογικές παραμέτρους που σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

Ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα

In vitro, το telbivudine δεν ήταν δραστικό έναντι των HBV στελεχών που έφεραν τις μεταλλάξεις rtM204V/rtL180M ή rtM204I (βλ. παράγραφο 5.1). Η μονοθεραπεία με telbivudine δεν αποτελεί επιλογή για ασθενείς με τεκμηριωμένη ανθεκτική στη λαμβιβουδίνη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική καύση υπό λαμβιβουδίνη για περισσότερες από 24 εβδομάδες θεραπείας δεν είναι πιθανό να ωφεληθούν από μονοθεραπεία με telbivudine. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για να αξιολογηθεί σωστά το όφελος και ο κίνδυνος της αλλαγής σε telbivudine των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με λαμβιβουδίνη οι οποίοι επιτυγχάνουν πλήρη ιική καταστολή υπό λαμβιβουδίνη.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία με telbivudine σε ασθενείς με τεκμηριωμένα ανθεκτικό ιό της ηπατίτιδας Β στην αδεφοβίρη που φέρει τις μονές μεταλλάξεις rtN236T or A181V. Τα αποτελέσματα από μελέτη κοτταρικών ανάλυσεων έδειξαν ότι η σχετιζόμενη με την αντοχή στην αδεφοβίρη αντικατάσταση A181V είχε 1,5-έως περίπου-4 φορές μειωμένη ευαισθησία στο telbivudine.

Λήπτες ηπατικού μοσχεύματος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του telbivudine σε λήπτες ηπατικού μοσχεύματος είναι άγνωστες.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες του telbivudine δεν συμπεριλάμβαναν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας ≥65 ετών προκειμένου να καθοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από άτομα μικρότερης ηλικίας. Γενικά, επιστάται η προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Sebivo σε ηλικιωμένους ασθενείς, δεδομένης της μεγαλύτερης συχνότητας μειωμένης νεφρικής λειτουργίας εξαιτίας συνοδών νοσημάτων ή ταυτόχρονης χρήσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Το Sebivo δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με συνλοίμωξη ηπατίτιδας Β (π.χ. ασθενείς με συνλοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας [HIV], τον ιό της ηπατίτιδας C [HCV] ή τον ιό της ηπατίτιδας D [HDV]).

Γενικά

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι η θεραπεία με Sebivo δεν έχει αποδειχτεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μολυσμένου αίματος.

Το telbivudine δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται με λαμβουδίνη διότι σε μια μελέτη φάσης II, η ανταπόκριση στην αγωγή που παρατηρήθηκε με τη θεραπεία συνδυασμού telbivudine και λαμβουδίνης ήταν κατώτερη από αυτήν της μονοθεραπείας με telbivudine.

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για άλλους αντιικούς συνδυασμούς με telbivudine.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καθώς το telbivudine απομακρύνεται από τον οργανισμό κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης, η συγχρόνηση Sebivo και άλλων ουσιών που επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά της αγκύλης, ενώσεις πλατίνης, βανιλοκυκίνη, αμφοτερικίνη Β) μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις του telbivudine ή/και της συγχρηγούμενης ουσίας στο πλάσμα. Ο συνδυασμός του telbivudine με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η φαρμακοκινητική του telbivudine στη φάση σταθερής κατάστασης δεν επηρεάστηκε μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων του φαρμάκου σε συνδυασμό με λαμβουδίνη, διπιβαλική αδεφοβίρη, φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξύλη, κυκλοσπορίνη ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α. Επιπρόσθετα, το telbivudine δεν μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης, της διπιβαλικής αδεφοβίρης, της φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξύλης ή της κυκλοσπορίνης. Οριστικό συμπέρασμα σχετικά με τις επιδράσεις του telbivudine στη φαρμακοκινητική της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης δεν μπορεί να εξαχθεί εξαιτίας της υψηλής διακύμανσης των συγκεντρώσεων της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α μεταξύ των ασθενών. Μια κλινική μελέτη που ερευνά το συνδυασμό του telbivudine 600 mg/ημέρα με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α στη δόση των 180 micrograms μια φορά την εβδομάδα υποδορίως δείχνει ότι αυτός ο συνδυασμός μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα περιφερικής νευροπάθειας. Ο μηχανισμός εξήγησης αυτών των συμβαμάτων δεν είναι γνωστός (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός telbivudine με οποιοδήποτε φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ιντερφερόνη άλφα αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Το telbivudine δεν είναι υπόστρωμα, αναστολέας ή επαγωγέας του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP450) (βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, η πιθανότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με τη μεσολάβηση του CYP450 όσον αφορά το Sebivo είναι χαμηλή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Μελέτες σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια έδειξαν ότι το telbivudine διαπερνά τον πλακούντα. Μελέτες σε κυοφορούντα κουνέλια έδειξαν πρόωρο τοκετό ή/και αποβολή εξαιτίας μητρικής τοξικότητας.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (λιγότερες από 300 εκβάσεις κύησης) μετά από έκθεση στην τελμπιβουδίνη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν υποδηλώνουν καμία πρόκληση δυσπλαστικής τοξικότητας και ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περισσότερες από 1.000 εκβάσεις κύησης) μετά από έκθεση κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο δεν υποδηλώνουν καμία εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα.

Το Sebivo πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι η έκθεση στην τελμπιβουδίνη κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV από την μητέρα στο βρέφος εάν η τελμπιβουδίνη χορηγηθεί επιπροσθέτως της ανοσοσφαιρίνης έναντι της Ηπατίτιδας Β και του εμβολίου της Ηπατίτιδας Β.

Θηλασμός

Το telbivudine απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν το telbivudine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι γυναίκες που λαμβάνουν Sebivo δεν πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του telbivudine στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα. Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ενήλικα ζώα η γονιμότητα ήταν ελαφρά μειωμένη τόσο σε άρρεας όσο και θήλυς αρουραίους που έλαβαν telbivudine. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ήταν μεγαλύτερες σε μια ξεχωριστή μελέτη σε νεαρά ζώα όταν και τα δύο φύλλα ελάμβαναν telbivudine (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Sebivo έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η τοξολογία των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται κυρίως σε δύο μελέτες, NV-02B-007 (CLOBE) και NV-02B-015, κατά τις οποίες 1.699 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β έλαβαν διπλά τυφλή θεραπεία με telbivudine 600 mg/ημέρα (n = 847) ή λαμβιβουδίνη (n = 852) για 104 εβδομάδες.

Κατά τις 104 εβδομάδων διάρκειας κλινικές μελέτες, οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως ταξινομήθηκαν ως ελαφριάς ή μέτριας βαρύτητας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης αίματος βαθμού 3 ή 4 (6,8%), κόπωση (4,4%) κεφαλαλγίες (3%) και ναυτία (2,6%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 2 παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα και τη συχνότητα κατά MedDRA χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Σπάνιες*	Γαλακτική οξέωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία
Όχι συχνές	Περιφερική νευροπάθεια, δυσγευστία, υπαισθησία, παραισθησία, ισχιαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές	Διάρροια, αυξημένη απώλεια αίματος, ναυτία, κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Όχι συχνές	Μυοπάθεια/μυοσίτιδα, αρθραλγία, μυαλγία, άλγος στα άκρα, οσφυαλγία, μυϊκός σπασμός, αυχενιαλγία πόνος στο λαγόνιο
Σπάνιες*	Ραβδομυόλυση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση
Όχι συχνές	Αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης του αίματος, αυξημένη αμυλάση αίματος
Όχι συχνές	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

* Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε κατά την παρακολούθηση της ασφάλειας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αλλά δεν παρατηρήθηκε στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Η κατηγορία της συχνότητας εκτιμήθηκε από στατιστικό υπολογισμό βάσει του συνολικού αριθμού των ασθενών που έχουν εκτεθεί στην telbivudine στις κλινικές μελέτες (n = 8.914).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αύξηση της κινάσης της κρεατίνης

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των NV-02B-007 (GLOBE) και NV-02B-015, έως τις 104 εβδομάδες θεραπείας αυξήσεις της CK βαθμού 3 ή 4 ($> 7 \times \text{ULN}$) εμφανίστηκαν στο 12,6% των ασθενών που έλαβαν telbivudine (n = 847) και στο 4,0% των ασθενών που έλαβαν λαμβιβουδίνη (n = 846). Οι περισσότερες αυξήσεις της CK ήταν ασυμπτωματικές και οι τιμές της CK συνήθως είχαν μειωθεί μέχρι την επόμενη επίσκεψη υπό συνεχή θεραπεία.

Απότομες αυξήσεις της ALT

Η επίπτωση απότομων αυξήσεων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) κατά τη διάρκεια της θεραπείας στα δύο σκέλη θεραπείας σύμφωνα με τον ορισμό του AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (αύξηση ALT >2x αρχική τιμή και >10x ULN) περιγράφονται περαιτέρω στον παρακάτω Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Σύνοψη των απότομων αυξήσεων της ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας - Συγκεντρωτικά στοιχεία των μελετών NV-02B-007 (GLOBE) και NV-02B-015

Απότομη αύξηση της ALT: Αύξηση ALT >2x αρχική τιμή >10x ULN	Λαμβουδίνη n/N (%)	Telbivudine n/N (%)
Συνολικά	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Αρχική τιμή ως την εβδομάδα 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Εβδομάδα 24 ως το τέλος μελέτης	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4).

Παροξύνσεις της ηπατίτιδας B μετά από διακοπή της θεραπείας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές οξείες παροξύνσεις της ηπατίτιδας B σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία για την ηπατίτιδα B περιλαμβανομένης της telbivudine (βλ. παράγραφο 4.4).

Η επίπτωση απότομων αυξήσεων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) μετά την θεραπεία στα δύο σκέλη θεραπείας περιγράφονται περαιτέρω στον παρακάτω Πίνακα 4.

Πίνακας 4 Ανάλυση των απότομων αυξήσεων της ALT – Συγκεντρωτικά στοιχεία των μελετών NV-02B-007 (GLOBE) και NV-02B-015

	Λαμβουδίνη	Telbivudine
Απότομη αύξηση της ALT	n/N (%)	n/N (%)
Αύξηση ALT >2x αρχική τιμή >10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Αποτελέσματα την εβδομάδα 208

Μετά από θεραπεία 104 εβδομάδων με telbivudine, το 78% των ασθενών (530/680) της μελέτης NV-02B-007 (GLOBE) και το 82% (137/167) των ασθενών της μελέτης NV-02B-015 εισήλθαν στη μελέτη επέκτασης CLDT600A2303 (βλ. παράγραφο 5.1) για να συνεχίσουν τη θεραπεία επί έως 208 εβδομάδες. Ο πληθυσμός μακροχρόνιας ασφάλειας αποτελείτο από 655 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 518 από την NV-02B-007 (GLOBE) και 137 από την NV-02B-015. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας από τη συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων έως 104 και 208 εβδομάδες ήταν παρόμοιο. Νεοεμφανιζόμενες αυξήσεις της CK βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν σε 15,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με telbivudine επί 208 εβδομάδες. Η πλειονότητα των αυξήσεων της CK βαθμού 3 ή 4 ήταν ασυμπτωματικές και παροδικές.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν στοιχεία για εκούσια υπερδοσολογία telbivudine, αλλά ένας ασθενής που έλαβε ακουσίως υπερβολική δόση δεν εμφάνισε συμπτώματα. Δόσεις έως και 1.800 mg/ημέρα, τρεις φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση, έγιναν καλά ανεκτές. Η μέγιστη ανεκτή δόση του telbivudine δεν έχει καθοριστεί. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το Sebivo πρέπει να διακόπτεται και να εφαρμόζεται γενική υποστηρικτική θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χρήση, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AF11

Μηχανισμός δράσης

Το telbivudine είναι ένα συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο της θυμιδίνης με δράση έναντι της HBV DNA πολυμεράσης. Φωσφορυλιώνεται αποτελεσματικά από κυτταρικές κινάσες στην ενεργή τριφωσφορική μορφή, η οποία έχει χρόνο ενδοκυτταρικής ημιζωής 14 ώρες. Η telbivudine-5'-τριφωσφορική αναστέλλει την HBV DNA πολυμεράση (ανάστροφη μεταγραφάση) μέσω ανταγωνισμού με το φυσικό υπόστρωμα θυμιδίνη 5'-τριφωσφορική. Η ενσωμάτωση της telbivudine-5'-τριφωσφορικής στο ιικό DNA προκαλεί τερματισμό της αλυσίδας DNA, οδηγώντας σε αναστολή της αντιγραφής του HBV.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το telbivudine είναι αναστολέας της σύνθεσης του πρώτου κλώνου ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) και του δεύτερου κλώνου ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) του HBV, και επιδεικνύει ειδική προτίμηση για την αναστολή της παραγωγής του δεύτερου κλώνου. Αντιθέτως, το telbivudine-5'-τριφωσφορικό σε συγκεντρώσεις έως $100 \mu M$ δεν ανέστειλε τις α , β ή γ πολυμεράσες του κυτταρικού DNA. Σε δοκιμές σχετικές με τη δομή των μιτοχονδρίων τη λειτουργία και το περιεχόμενο DNA, το telbivudine δεν είχε αξιοσημείωτη τοξική επίδραση σε συγκεντρώσεις έως και $10 \mu M$ και δεν αύξησε την παραγωγή γαλακτικού οξέος *in vitro*.

Η *in vitro* αντιική δραστηριότητα του telbivudine αξιολογήθηκε στην κυτταρική σειρά ανθρώπινου ηπατώματος με έκφραση του HBV 2.2.15. Η συγκέντρωση telbivudine που ανέστειλε αποτελεσματικά το 50% της ιικής σύνθεσης (EC_{50}) ήταν περίπου $0,2 \mu M$. Η αντιική δραστηριότητα του telbivudine είναι ειδική στον ιό της ηπατίτιδας B και τους σχετιζόμενους hepadna-ιούς. Το telbivudine δεν ήταν δραστικό έναντι του HIV *in vitro*. Η απουσία δραστικότητας του telbivudine έναντι του HIV δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες. Παροδικές μειώσεις του HIV-1 RNA έχουν αναφερθεί σε μικρό αριθμό ασθενών μετά από χορήγηση telbivudine απουσία αντιρετροϊκής θεραπείας. Η κλινική σημασία αυτών των μειώσεων δεν έχει διευκρινιστεί.

Κλινική εμπειρία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακράς διαρκείας θεραπείας (104 εβδομάδες) με Sebivo αξιολογήθηκαν σε δύο ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο κλινικές μελέτες που περιελάμβαναν 1.699 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B (NV-02B-007 (GLOBE) και NV-02B-015).

Μελέτη NV-02B-007 (GLOBE)

Η μελέτη NV-02B-007 (GLOBE) είναι μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυεθνική μελέτη φάσης III του telbivudine έναντι της λαμβουδίνης για μια περίοδο θεραπείας 104 εβδομάδων σε 1.367 ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν νουκλεοσιδικό ανάλογο, με HBeAg-θετική και HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β. Η πλειονότητα των ασθενών που εισήχθησαν ήταν Ασιάτες. Οι πιο συχνοί HBV γονότυποι ήταν Β (26%) και C (51%). Ένας μικρός αριθμός (98 από το σύνολο) Καυκάσιων ασθενών έλαβαν θεραπεία με telbivudine. Η κύρια ανάλυση δεδομένων διενεργήθηκε αφού όλοι οι ασθενείς έφτασαν στην εβδομάδα 52 της μελέτης.

HBeAg-θετικοί ασθενείς: Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 32 έτη, το 74% ήταν άνδρες, το 82% Ασιάτες, το 12% Καυκάσιοι και το 6% είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη-α.

HBeAg-αρνητικοί ασθενείς: Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 43 έτη, το 79% ήταν άνδρες, το 63% Ασιάτες, το 23% Καυκάσιοι και το 11% είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη-α.

Κλινικά αποτελέσματα κατά την εβδομάδα 52

Τα κλινικά και ιολογικά καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν ξεχωριστά στους πληθυσμούς των HBeAg-θετικών και HBeAg-αρνητικών ασθενών. Το κύριο καταληκτικό σημείο της ανταπόκρισης στη θεραπεία ήταν ένα συνδυαστικό ορολογικό καταληκτικό σημείο που απαιτεί καταστολή του HBV DNA σε $<5 \log_{10}$ αντίγραφα/ml σε συνδυασμό είτε με αρνητικοποίηση του HBeAg ορού είτε με επαναφορά της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα. Στα καλύτερα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνονταν η ιστολογική ανταπόκριση, η επαναφορά της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα και διάφορα κριτήρια αντικικής αποτελεσματικότητας.

Ανεξάρτητα από τα προ έναρξης θεραπείας χαρακτηριστικά, η πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν Sebivo είχαν ιστολογική, ιολογική, βιοχημική και ορολογική ανταπόκριση στη θεραπεία. Τα αρχικά επίπεδα ALT $>2 \times \text{ULN}$ (άνωτης φυσιολογικής τιμής) και τα αρχικά επίπεδα HBV DNA $<9 \log_{10}$ αντίγραφα/ml συνδέθηκαν με υψηλότερα ποσοστά ορομετατροπής του HBeAg σε HBeAg-θετικούς ασθενείς. Οι ασθενείς που πέτυχαν επίπεδα HBV DNA $<3 \log_{10}$ αντίγραφα/ml έως την εβδομάδα 24 είχαν την καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία. Αντίθετα οι ασθενείς με επίπεδα HBV DNA $>4 \log_{10}$ αντίγραφα/ml, στις 24 εβδομάδες είχαν λιγότερο ευνοϊκά αποτελέσματα την εβδομάδα 52.

Στους HBeAg-θετικούς ασθενείς, το telbivudine ήταν ανώτερο της λαμβουδίνης όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία (ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση 75,3% έναντι 67,0%, $p = 0,0047$). Στους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς, το telbivudine δεν ήταν κατώτερο της λαμβουδίνης (ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση 75,2% και 77,2%, $p = 0,6187$). Η Καυκάσια εθνικότητα σχετίστηκε με μικρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία και στους δύο αντικικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη NV-02B-007 (GLOBE). Εντούτοις, ο Καυκάσιος πληθυσμός των ασθενών ήταν πολύ περιορισμένος ($n = 98$).

Την εβδομάδα 24, 203 HBeAg-θετικοί και 177 HBeAg-αρνητικοί ασθενείς πέτυχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA. Από αυτούς τους HBeAg-θετικούς ασθενείς, το 95% πέτυχε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA, το 39% HBeAg ορομετατροπή, το 90% επαναφορά της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα την εβδομάδα 52 και το 0,5% εμφάνισε αντοχή την εβδομάδα 48. Ομοίως, από αυτούς τους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς, το 96% πέτυχε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA, το 79% επαναφορά της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα την εβδομάδα 52 και 0% εμφάνισε αντοχή την εβδομάδα 48.

Επιλεγμένα αποτελέσματα ιολογικής, βιοχημικής και ορολογικής έκβασης παρατίθενται στον Πίνακα 5, ενώ η ιστολογική ανταπόκριση στον Πίνακα 6.

Πίνακας 5 Ιολογικά, βιοχημικά και ορολογικά καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 52 στη μελέτη NV-02B-007 (GLOBE)

Παράμετρος ανταπόκρισης	HBeAg-θετικοί (n = 921)		HBeAg-αρνητικοί (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 458)	Λαμβουδίνη 100 mg (n = 463)	Telbivudine 600 mg (n = 222)	Λαμβουδίνη 100 mg (n = 224)
Μέση μείωση του HBV DNA από την αρχική τιμή (log ₁₀ αντίγραφα/ml) ± SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA μέσω PCR	60%*	40%	88%*	71%
Επαναφορά της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα ⁴	77%	75%	74%	79%
Ορομετατροπή του HBeAg ⁴	23%	22%	-	-
Αρνητικοποίηση του HbeAg ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Standard error of mean

² Ανάλυση Roche COBAS Amplicor® PCR (κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης ≤300 αντίγραφα/ml).

³ HBeAg-θετικοί n = 443 και 444, HBeAg-αρνητικοί n = 219 και 219, για την ομάδα του telbivudine και της λαμβουδίνης αντίστοιχα. Η διαφορά των πληθυσμών οφείλεται στην απόσυρση του ασθενούς από τη μελέτη και στην απώλεια της HBV DNA εκτίμησης την εβδομάδα 52.

⁴ HBeAg-θετικοί n = 440 και 446, HBeAg-αρνητικοί n = 203 και 207, για την ομάδα του telbivudine και της λαμβουδίνης αντίστοιχα. Η επαναφορά της ALT σε φυσιολογικά επίπεδα αξιολογήθηκε μόνο σε ασθενείς με ALT > ULN κατά την έναρξη της μελέτης.

⁵ n = 432 και 442, για την ομάδα του telbivudine και της λαμβουδίνης αντίστοιχα. Η ορομετατροπή και η αρνητικοποίηση του HBeAg αξιολογήθηκε μόνο σε ασθενείς με ανιχνεύσιμο HBeAg κατά την έναρξη της μελέτης.

*p < 0,0001

Πίνακας 6 Ιστολογική βελτίωση και μεταβολή της βαθμολογίας ίνωσης στην κλίμακα Ishak την εβδομάδα 52 στη μελέτη NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-θετικοί (n = 921)		HBeAg-αρνητικοί (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 384) ¹	Λαμβουδίνη 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudine 600 mg (n = 199) ¹	Λαμβουδίνη 100 mg (n = 207) ¹
Ιστολογική ανταπόκριση²				
Βελτίωση	71%*	61%	71%	70%
Απουσία βελτίωσης	17%	24%	21%	24%
Βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak³				
Βελτίωση	42%	47%	49%	45%
Καμία μεταβολή	39%	32%	34%	43%
Επιδείνωση	8%	7%	9%	5%
Απουσία βιοψίας κατά την εβδομάδα 52	12%	15%	9%	10%

¹ Ασθενείς που έχουν λάβει $\geq$ μία δόση του φαρμάκου της μελέτης με αξιολογήσιμες βιοψίες ήπατος στην έναρξη της μελέτης και αρχική βαθμολογία του δείκτη ιστολογικής δραστηριότητας Knodell (HAI) >3 .
² Ιστολογική ανταπόκριση οριζόμενη ως μείωση ≥ 2 βαθμών από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία νέκρωσης-φλεγμονής κατά Knodell, με μη επιδείνωση της βαθμολογίας ίνωσης κατά Knodell.
³ Για τη βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak, η βελτίωση ορίστηκε ως μείωση ≥ 1 βαθμού της βαθμολογίας ίνωσης κατά Ishak από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 52.

*p = 0,0024

Κλινικά αποτελέσματα κατά την εβδομάδα 104

Συνολικά τα κλινικά αποτελέσματα κατά την εβδομάδα 104 σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με telbivudine ήταν σε συμφωνία με αυτά κατά την εβδομάδα 52 επιδεικνύοντας διατήρηση της ανταπόκρισης ως προς την αποτελεσματικότητα στους ασθενείς υπό telbivudine σε συνεχιζόμενη θεραπεία.

Μεταξύ των HBeAg-θετικών ασθενών η θεραπευτική ανταπόκριση (63% έναντι 48%, $p < 0,0001$) και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (μέση μείωση $\log_{10}$ HBV DNA: -5,74 έναντι -4,42, $p < 0,0001$, μη ανιχνεύσιμο HBV DNA: 56%, έναντι 39%, $p < 0,0001$ και ομαλοποίηση της ALT 70% έναντι 62%) επέδειξαν μια διευρυνόμενη διαφορά κατά την εβδομάδα 104 μεταξύ telbivudine και λαμβουδίνης αντίστοιχα. Μια τάση προς υψηλότερα ποσοστά απώλειας HBeAg (35% έναντι 29%) και ορομετατροπής (30% έναντι 25%) παρατηρήθηκε επίσης για το telbivudine. Επιπλέον, στην υποομάδα των ασθενών με αρχικά επίπεδα ALT $\geq 2 \times$ ULN (320), μια σημαντικά υψηλότερη αναλογία των ασθενών υπό telbivudine, έναντι των ασθενών υπό λαμβουδίνη επέτυχαν HBeAg ορομετατροπή κατά την εβδομάδα 104 (36% έναντι 28% αντίστοιχα).

Μεταξύ των HBeAg-αρνητικών ασθενών οι διαφορές στη θεραπευτική ανταπόκριση (78% έναντι 66%) και στα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (μέση μείωση $\log_{10}$ HBV DNA: -5,00 έναντι -4,17 και μη ανιχνεύσιμο HBV DNA: 82%, έναντι 57%, $p < 0,0001$) ήταν υψηλότερες για την telbivudine ως την εβδομάδα 104. Τα ποσοστά ομαλοποίησης της ALT (78% έναντι 70%) συνέχισαν να είναι υψηλότερα κατά την εβδομάδα 104.

Προβλεψιμότητα κατά την εβδομάδα 24

Κατά την εβδομάδα 24, 203 HBeAg-θετικοί (44%) και 177 HBeAg-αρνητικοί ασθενείς (80%) υπό θεραπεία με telbivudine επέτυχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA.

Τόσο για τους HBeAg-θετικούς ασθενείς, όσο και για τους αρνητικούς ασθενείς, τα αποτελέσματα HBV DNA της εβδομάδας 24 ήταν προγνωστικοί παράγοντες για μακροχρόνια ευνοϊκά αποτελέσματα. Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με telbivudine οι οποίοι επέτυχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA με PCR έως την εβδομάδα 24 είχαν τα υψηλότερα ποσοστά μη ανιχνεύσιμου HBV DNA και HBeAg-ορομετατροπής (σε HBeAg-θετικούς ασθενείς), και τα χαμηλότερα συνολικά ποσοστά ιολογικής διαφυγής κατά την εβδομάδα 104.

Τα αποτελέσματα κατά την εβδομάδα 104, με βάση τα επίπεδα HBV DNA κατά την εβδομάδα 24, είτε για HBeAg-θετικούς ασθενείς είτε για HBeAg-αρνητικούς ασθενείς παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7 Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 104 αναλόγως των επιπέδων HBV DNA στον ορό κατά την εβδομάδα 24, ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με telbivudine στη μελέτη NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA κατά την εβδομάδα 24	Αποτελέσματα για κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 104, με βάση τα αποτελέσματα την εβδομάδα 24				
	Θεραπευτική ανταπόκριση n/N (%)	Μη ανιχνεύσιμο HBV DNA n/N (%)	HBeAg ορομετατροπή n/N (%)	Ομαλοποίηση της ALT n/N (%)	Ιολογική διαφυγή * n/N (%)
HBeAg-θετικοί ασθενείς					
<300 αντίγραφα /ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/188 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 αντίγραφα /ml έως <3 log ₁₀ αντίγραφα /ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ αντίγραφα /ml	82/190 (43)	54/190 (29)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-αρνητικοί ασθενείς					
<300 αντίγραφα /ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 αντίγραφα /ml έως <3 log ₁₀ αντίγραφα /ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ αντίγραφα /ml	15/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = δεν εφαρμόζεται

* Ιολογική διαφυγή: Ο ορισμός «1 log από την κατώτατη τιμή» αξιολογήθηκε κατά την εβδομάδα 104

Μελέτη NV-02B-015

Τα αποτελέσματα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μελέτης NV-02B-007 (GLOBE), επιβεβαιώθηκαν από τη μελέτη NV-02B-015. Η μελέτη αυτή είναι μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης III του telbivudine 600 mg ημερησίως έναντι της λαμβουδίνης 100 mg ημερησίως για περίοδο θεραπείας 104 εβδομάδων σε 332 Κινέζους ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν νουκλεοσιδικό ανάλογο, με HBeAg-θετική και HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β.

Μελέτη CLDT600A2303 – Κλινικά αποτελέσματα κατά τις 208 εβδομάδες

Η μελέτη CLDT600A2303 ήταν μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης 104-εβδομάδων σε ασθενείς με αντιροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα Β οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με telbivudine επί 2 χρόνια, συμπεριλαμβανομένων ασθενών από τις μελέτες NV-02B-007 (GLOBE) και NV-02B-015, η οποία παρείχε δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μετά από 156 και 208 εβδομάδες συνεχούς θεραπείας με telbivudine. Οι ασθενείς με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA κατά την εβδομάδα 24 είχαν καλύτερα αποτελέσματα τις εβδομάδες 156 και 208 (Πίνακας 8).

Πίνακας 8 Ανάλυση της αποτελεσματικότητας βάσει των συγκεντρωτικών στοιχείων των μελετών NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 και CLDT600A2303

	Εβδομάδα 52	Εβδομάδα 104	Εβδομάδα 156	Εβδομάδα 208
HBeAg-θετικοί ασθενείς (n = 293*)				
Διατήρηση μη ανιχνεύσιμου HBV DNA (<300 αντίγραφα/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
Διατήρηση μη ανιχνεύσιμου HBV DNA (<300 αντίγραφα/ml) με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA την εβδομάδα 24	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Αθροιστικά ποσοστά HBeAg ορομετατροπής (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Αθροιστικά ποσοστά HBeAg ορομετατροπής σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA την εβδομάδα 24 (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Διατήρηση της ALT σε φυσιολογικά επίπεδα	81,4% (228/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
HBeAg-αρνητικοί ασθενείς (n = 209*)				
Διατήρηση μη ανιχνεύσιμου HBV DNA (<300 αντίγραφα/ml)	95,2% (99/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Διατήρηση μη ανιχνεύσιμου HBV DNA (<300 αντίγραφα/ml) με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA την εβδομάδα 24	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Διατήρηση της ALT σε φυσιολογικά επίπεδα	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

*Ο πληθυσμός για ανάλυση εκής αντοχή κατά την είσοδο του στη μελέτη CLDT600A2303 αποτελούμενος από 502 ασθενείς (293 HBeAg-θετικούς και 209 HBeAg-αρνητικούς).

Μελέτη CLDT600ACN04E1 – Επίδραση της θεραπείας στην ιστολογία του ήπατος

Στη μελέτη CLDT600ACN04E1, 57 ασθενείς με διαθέσιμα ζεύγη ηπατικών βιοψιών στην έναρξη της μελέτης και μετά από μέση διάρκεια θεραπείας 260,8 εβδομάδων, αξιολογήθηκαν για μεταβολές στην ιστολογία του ήπατος (38 HBeAg-θετικοί και 19 HBeAg-αρνητικοί ασθενείς).

Η μέση βαθμολογία κατά Knodell της νεκρωτικής φλεγμονής, που ήταν 7,6 (SD 2,9) στην έναρξη της μελέτης, βελτιώθηκε ($p < 0.0001$) σε 1,4 (SD 0,9), με μέση μεταβολή -6,3 (SD 2,8). Βαθμολογία νεκρωτικής φλεγμονής κατά Knodell ≤ 3 (καμία ή ελάχιστη νεκρωτική φλεγμονή) παρατηρήθηκε στο 98,2% (56/57) των ασθενών.

- Η μέση βαθμολογία Ishak βελτιώθηκε από 2,2 (SD 1,1) στην έναρξη της μελέτης σε 0,9 (SD 1,0) ($p < 0.0001$), με μέση μεταβολή -1,3 (SD 1,3). Βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak ≤ 1 (καμία ή ελάχιστη ίνωση) παρατηρήθηκε στο 84,2% (48/57) των ασθενών.

Οι μεταβολές στη βαθμολογία νεκρωτικής φλεγμονής κατά Knodell και στη βαθμολογία Ishak ήταν παρόμοιες για τους HBeAg-θετικούς και τους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς.

CLDT600A2303 – Διατήρηση των HBeAg απαντήσεων εκτός θεραπείας

Η μελέτη CLDT600A2303 περιέλαβε HBeAg-θετικούς ασθενείς από τις μελέτες NV-02B-007 (GLOBE) ή NV-02B-015 για παρακολούθηση εκτός θεραπείας. Αυτοί οι ασθενείς είχαν συμπληρώσει ≥ 52 εβδομάδες θεραπείας με telbivudine, και είχαν παρουσιάσει απώλεια HBeAg για ≥ 24 εβδομάδες με HBV DNA $< 5 \log_{10}$ αντίγραφα/ml κατά την τελευταία επίσκεψη υπό θεραπεία. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 104 εβδομάδες. Μετά από διάμεσο χρόνο εκτός θεραπείας 120 εβδομάδων, η πλειονότητα των HBeAg-θετικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με telbivudine παρουσίασαν σταθερή απώλεια του HBeAg (83,3%, 25/30), και σταθερή HBeAg ορομετατροπή (79,2%, 19/24). Οι ασθενείς με σταθερή HBeAg ορομετατροπή είχαν μέσο HBV DNA $3,3 \log_{10}$ αντίγραφα/ml; και 73,7% είχαν HBV DNA $< 4 \log_{10}$ αντίγραφα/ml.

Κλινική αντοχή

Στη μελέτη NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) σε ασθενείς με ιολογική διαφυγή (επιβεβαιωμένη αύξηση του HBV DNA $\geq 1 \log_{10}$ αντίγραφα /ml από την κατώτατη τιμή) έγινε έλεγχος γονοτυπικής αντοχής.

Την εβδομάδα 48 ανάμεσα σε HBeAg-θετικούς και HBeAg-αρνητικούς ασθενείς 5% (23/458) και 2% (5/222) των ασθενών αντίστοιχα, εμφάνισαν ιολογική διαφυγή με ανιχνεύσιμες μεταλλάξεις αντοχής του HBV.

Μελέτες NV-02B-007 (GLOBE) and CLDT600A2303 – ποσοστά αθροιστικής γονοτυπικής αντοχής

Η αρχική ανάλυση της αθροιστικής γονοτυπικής αντοχής τις εβδομάδες 104 και 208 βασίστηκε στον πληθυσμό ITT και περιέλαβε όλους τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία μέχρι το έτος 4, ανεξάρτητα από τα επίπεδα HBV DNA. Από τους 680 ασθενείς σε telbivudine που αρχικά συμμετείχαν στην πιλοτική μελέτη NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76%) εισήλθαν στη μελέτη CLDT600A2303 για συνέχιση της θεραπείας με telbivudine επί έως 208 εβδομάδες. Από αυτούς τους 517 ασθενείς, 159 ασθενείς (HBeAg-θετικοί=135, HBeAg-αρνητικοί=24) είχαν ανιχνεύσιμο HBV DNA.

Τα αθροιστικά γονοτυπικά ποσοστά κατά την εβδομάδα 104 ήταν 25,1% (115/458) για τους HBeAg-θετικούς ασθενείς και 10,8% (24/222) για τους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς.

Στον συνολικό πληθυσμό ITT τα ποσοστά αθροιστικής αντοχής το 4^ο έτος για τους HBeAg-θετικούς και τους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς, ήταν 40,8% (131/321) και 18,9% (37/196), αντίστοιχα.

Τα ποσοστά αθροιστικής γονοτυπικής αντοχής υπολογίσθηκαν επίσης εφαρμόζοντας ένα μαθηματικό μοντέλο με το οποίο εξεταστήκαν μόνο οι ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA στην αρχή του αντίστοιχου έτους. Τα ποσοστά αθροιστικής αντοχής το 4^ο έτος ήταν 22,3% για τους HBeAg-θετικούς ασθενείς και 16,0% για τους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς σε αυτή την ανάλυση.

Σε σχέση με τους ασθενείς με ιολογική διαφυγή ως τις 104 εβδομάδες στη μελέτη NV-02B-007 (GLOBE), το ποσοστό αντοχής ήταν χαμηλότερο σε ασθενείς με HBV DNA < 300 αντίγραφα /ml κατά την εβδομάδα 24 από ότι σε ασθενείς με HBV DNA ≥ 300 αντίγραφα/ml κατά την εβδομάδα 24. Σε HBeAg-θετικούς ασθενείς με HBV DNA < 300 αντίγραφα /ml κατά την εβδομάδα 24 η αντοχή ήταν 1% (3/203)στις 48 εβδομάδες και 9% (18/203) κατά την εβδομάδα 104, ενώ σε ασθενείς HBV DNA ≥ 300 αντίγραφα/ml η αντοχή ήταν 8% (20/247)στις 48 εβδομάδες και 39% (97/247) κατά την εβδομάδα 104. Σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς με HBV DNA < 300 αντίγραφα /ml κατά την εβδομάδα 24, η αντοχή ήταν 0% (0/177)στις 48 εβδομάδες και 5% (9/177) κατά την εβδομάδα 104, ενώ σε ασθενείς με HBV DNA ≥ 300 αντίγραφα /ml, η αντοχή ήταν 11% (5/44)στις 48 εβδομάδες και 34% (15/44) κατά την εβδομάδα 104.

Μοτίβο γονοτυπικής μετάλλαξης και διασταυρούμενη αντοχή

Η γονοτυπική ανάλυση 203 αξιολογήσιμων ζευγών δειγμάτων με HBV DNA ≥ 1.000 αντίγραφα /ml κατά την εβδομάδα 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) κατέδειξαν ότι η πρωταρχική μετάλλαξη που σχετίζεται με την αντοχή στο telbivudine ήταν η rtM204I, η οποία σχετίζεται συχνά με τις μεταλλάξεις rtL180M και rtL80I/V και σπάνια με τις rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I και rtA200V. Παράγοντες στην έναρξη θεραπείας που σχετίζονταν με τη γονοτυπική αντοχή στο φάρμακο περιελάμβαναν θεραπεία με λαμβουδίνη, υψηλότερα αρχικά επίπεδα HBV DNA, χαμηλότερα αρχικά επίπεδα ALT ορού και αυξημένο σωματικό βάρος/ δείκτη μάζας σώματος. Οι παράμετροι ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας που προέβλεπαν την εμφάνιση αντοχής στο φάρμακο κατά τη εβδομάδα 104, ήταν η τιμή HBV DNA >300 αντίγραφα /ml και η άνοδος της ALT στον ορό.

Η γονοτυπική ανάλυση 50 ικών δειγμάτων HBV από ασθενείς υπό θεραπεία με telbivudine τη εβδομάδα 208 (CLDT600A2303) αποκάλυψε προφίλ αντοχής όμοιο με αυτό της εβδομάδας 104. Μεταλλαγές στη θέση 80, 180 και στις πολυμορφικές θέσεις 91, 229 ανευρίσκονταν πάντοτε σε ακολουθίες που έφεραν την μετάλλαξη M204I η οποία συσχετίζεται με γονοτυπική αντοχή. Αυτές οι μεταλλάξεις είναι πιθανότατα αντισταθμιστικές μεταλλάξεις. Σε ασθενείς υπό θεραπεία με telbivudine στους οποίους παρατηρήθηκε ιολογική διαφυγή έως την εβδομάδα 208 αναφέρθηκαν μία μεμονωμένη μετάλλαξη rtM204V και δύο μεταλλάξεις rtM204I/V/M. Δεν αναφέρθηκε καμία νέα μετάλλαξη.

Διασταυρούμενη αντοχή έχει παρατηρηθεί μεταξύ των HBV νουκλεοσιδικών αναλόγων (βλ. παράγραφο 4.4). Σε αναλύσεις κυτταρικών σειρών, τα ανθεκτικά στη λαμβουδίνη στελέχη HBV που έφεραν είτε τη μετάλλαξη rtM204I είτε τη διπλή μετάλλαξη rtL180M/rtM204V είχαν ≥ 1.000 φορές μειωμένη ευαισθησία στο telbivudine. Το μεταλλαγμένο στελέχος HBV με τις σχετιζόμενες με αντοχή στην αδεφοβίρη αντικαταστάσεις rtN236T ή rtA181V είχε περίπου 0,3 και 4 φορές μεταβολή στην ευαισθησία στο telbivudine σε κυτταρική καλλιέργεια αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του telbivudine σε εφάπαξ δόση και σε πολλαπλές δόσεις αξιολογήθηκε σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β. Η φαρμακοκινητική του telbivudine δεν αξιολογήθηκε με τη συνιστώμενη δόση των 600 mg σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β. Εντούτοις η φαρμακοκινητική του telbivudine είναι παρόμοια μεταξύ των δύο πληθυσμών.

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση μίας δόσης 600 mg telbivudine σε υγιή άτομα ($n = 42$), η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) του telbivudine ήταν $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (μέσος όρος $\pm$ SD) και εμφανίστηκε σε διάμεσο διάστημα 3,0 ωρών μετά τη δόση. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου ($AUC_{0-\infty}$) του telbivudine ήταν $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (μέσος όρος $\pm$ SD). Οι διακυμάνσεις μεταξύ διαφορετικών ασθενών (CV%) για μετρήσεις συστηματικών εκθέσεων (C_{max} , $AUC_{0-\infty}$) ήταν συνήθως 30% περίπου.

Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση από του στόματος

Η απορρόφηση του telbivudine και η έκθεση σε αυτό δεν επηρεάστηκαν όταν μια εφάπαξ δόση 600 mg χορηγήθηκε μαζί με τροφή.

Κατανομή

Η *in vitro* σύνδεση του telbivudine στις πρωτεΐνες του πλάσματος του ανθρώπου είναι μικρή (3,3%).

Βιομετασχηματισμός

Δεν εντοπίστηκαν μεταβολίτες του telbivudine μετά από χορήγηση ^{14}C -telbivudine σε ανθρώπους. Το telbivudine δεν είναι υπόστρωμα, αναστολέας ή επαγωγέας του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP450).

Αποβολή

Μετά τη μέγιστη συγκέντρωση, τα επίπεδα του telbivudine στο πλάσμα μειώθηκαν με διεκθετικό τρόπο, με τελική ημιζωή για την απομάκρυνση ($t_{1/2}$) $41,8 \pm 11,8$ ώρες. Το telbivudine απομακρύνεται κυρίως μέσω απέκκρισης της αναλλοίωτης ουσίας στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση του telbivudine προσεγγίζει το φυσιολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης, υποδεικνύοντας ότι η διήθηση είναι ο κύριος μηχανισμός απέκκρισης. Περίπου το 42% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα 7 ημέρες μετά από εφάπαξ δόση 600 mg telbivudine από του στόματος. Καθώς η νεφρική απέκκριση είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης, στους ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση απαιτείται αναπροσαρμογή του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (βλ. παράγραφο 4.2).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του telbivudine είναι ανάλογη της δόσης σε εύρος 25 έως 1,800 mg. Η φάση σταθερής κατάστασης επιτεύχθηκε μετά από 5 έως 7 ημέρες χορήγησης εφάπαξ ημερησίως με περίπου 1,5 φορές συσσώρευση της συστηματικής έκθεσης, υποδεικνύοντας μία δραστική ημιζωή συσσώρευσης 15 ωρών περίπου. Μετά από χορήγηση telbivudine 600 mg εφάπαξ ημερησίως, οι κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση στο πλάσμα ήταν περίπου 0,2-0,3 $\mu\text{g/ml}$.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Δεν παρατηρούνται σχετιζόμενες με το φύλο σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του telbivudine.

Φυλή

Δεν παρατηρούνται σχετιζόμενες με τη φυλή σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του telbivudine.

Παιδιά και ηλικιωμένοι (παιδιά 65 ετών και άνω)

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακοκινητικής σε παιδιά και ηλικιωμένους.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης telbivudine (200, 400 και 600 mg) αξιολογήθηκε σε ασθενείς (χωρίς χρόνια ηπατίτιδα Β) με ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (όπως αξιολογείται μέσω της κάθαρσης κρεατινίνης). Βάσει των αποτελεσμάτων που παρατίθενται στον Πίνακα 9, συνιστάται αναπροσαρμογή του διαστήματος μεταξύ των δόσεων telbivudine σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Πίνακας 9 Παράμετροι φαρμακοκινητικής (μέσος όρος $\pm$ SD) του telbivudine σε ασθενείς με ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία

	Νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης σε ml/min)				
	Φυσιολογική (>80) (n = 8) 600 mg	Ελαφριά (50-80) (n = 8) 600 mg	Μέτρια (30-49) (n = 8) 400 mg	Σοβαρή (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Αιμοδιύλιση (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
$AUC_{0-\infty}$ (μg·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
$CL_{NEΦΡΙΚΗ}$ (ml/min)	126,7 $\pm$ 48,3	83,3 $\pm$ 20,0	43,3 $\pm$ 20,0	11,7 $\pm$ 0,7	-

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση

Η αιμοδιύλιση (έως και 4 ώρες) μειώνει τη συστηματική έκθεση στο telbivudine κατά 23% περίπου. Μετά από την αναπροσαρμογή του διαστήματος μεταξύ των δόσεων με βάση την κάθαρση της κρεατινίνης, δεν είναι απαραίτητη κάποια άλλη τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της συνήθους αιμοδιύλισης (βλ. παράγραφο 4.2). Το telbivudine πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του telbivudine έχει μελετηθεί σε ασθενείς (χωρίς χρόνια ηπατίτιδα Β) με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία και σε μερικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Δεν καταγράφηκαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του telbivudine μεταξύ των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία και αυτών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποδεικνύουν ότι δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Το telbivudine δεν φάνηκε να έχει καρκινογόνο δράση. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αύξησης τοξικής επίδρασης του telbivudine σε τυπικούς ελέγχους τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Σε κουνέλια, δόσεις telbivudine που οδηγούσαν σε επίπεδα έκθεσης 37 φορές μεγαλύτερα από αυτά που παρατηρούνται στον άνθρωπο στη θεραπευτική δόση (600 mg) σχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση αποβολής και πρόωρου τοκετού. Αυτή η επίδραση αποδόθηκε στην επακόλουθο μητρικής τοξικότητας.

Η γονιμότητα αξιολογήθηκε σε συμβατικές μελέτες που έγιναν σε ενήλικες αρουραίους και ως μέρος μια μελέτης για τη νεανική τοξικότητα.

Σε ενήλικες αρουραίους, η γονιμότητα μειώθηκε όταν τόσο οι άρρενες όσο και οι θήλυς αρουραίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με telbivudine σε δόσεις 500 ή 1000 mg/kg/ημέρα. (χαμηλότερος δείκτης γονιμότητας σύγκριση με ταυτόχρονη ομάδα ελέγχου). Δεν υπήρχαν ανωμαλίες στη μορφολογία ή τη λειτουργικότητα του σπέρματος και οι όρχεις και οι ωοθήκες δεν είχαν ιστολογικά ευρήματα.

Δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία διαταραγμένης γονιμότητας σε άλλες μελέτες όταν είτε οι αρρενες είτε οι θήλυς αρουραίοι έλαβαν θεραπεία σε δόσεις ως 2000 mg/kg/ημέρα και ζευγάρωσαν με αρουραίους που δεν είχαν λάβει θεραπεία (επίπεδα συστηματικής έκθεσης 6-14 φορές υψηλότερα από αυτά που επιτυγχάνονται σε ανθρώπους).

Στη μελέτη νεανικής τοξικότητας, οι αρουραίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία από την ημέρα 14 ως την ημέρα 70 μετά τη γέννηση και ζευγαρώθηκαν με αρουραίους που ελάμβαναν την ίδια θεραπεία. (χωρίς αμφιθαλές ζευγάρωμα). Η γονιμότητα ήταν μειωμένη σε ζεύγη στα οποία χορηγήθηκαν ≥ 1000 mg/kg/ημέραόπως φάνηκε από μειώσεις στους δείκτες γονιμότητας και ζευγαρώματος και το μειωμένο ποσοστό σύληψης. Εντούτοις οι παράμετροι των ωοθηκών και της μήτρας των θηλέων που ζευγάρωσαν με επιτυχία δεν είχαν επηρεαστεί.

Το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (*no observed adverse effect level* NOAEL) για επίδραση στη γονιμότητα ή τις παραμέτρους ζευγαρώματος ισοδυναμούσε με 250 mg/kg/ημέρα τα οποία παρείχαν επίπεδα έκθεσης 2,5 ως 2,8 φορές υψηλότερα αυτών που επιτυγχάνονται στους ανθρώπους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία με τη θεραπευτική δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ποβιδόνη
Άμυλο καρβοξυλιωμένο νατρίουχο
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη του υμενίου του δισκίου

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Υπρομελλόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες τύπου κυψέλης από PVC/αλουμίνιο.

Μεγέθη συσκευασιών: 28 ή 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/388/001

EU/1/07/388/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Απριλίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Δεκεμβρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sebivo 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml περιέχει 20 mg telbivudine.

Έκδοχο με γνωστή επίδραση: Μία δόση 600 mg (30 ml) πόσιμου διαλύματος περιέχει περίπου 47 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sebivo ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B σε ενήλικες ασθενείς με αντιροπούμενη ηπατική νόσο και ενδείξεις ιικού πολλαπλασιασμού, επιμένοντα αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ορού και/ή ιστολογική ένδειξη ενεργής φλεγμονής ή/και ίνωσης.

Η έναρξη της θεραπείας με Sebivo πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν η χρήση ενός εναλλακτικού αντιϊκού παράγοντα με υψηλότερο γενετικό φραγμό στην αντοχή δεν είναι διαθέσιμη ή κατάλληλη.

Για λεπτομέρειες σχετικά με τη μελέτη και τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των ασθενών στα οποία βασίζεται αυτή η ένδειξη βλ. παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη της θεραπείας πρέπει να την αναλαμβάνει ιατρός πεπειραμένος στην αντιμετώπιση της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του Sebivo είναι 30 ml, τα οποία παρέχουν μια δόση ισοδύναμη με 600 mg απαξ ημερησίως.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Έχει δειχθεί ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία την εβδομάδα 24 είναι προγνωστικός παράγοντας για τη μακροχρόνια ανταπόκριση (βλ. Πίνακα 7 στην παράγραφο 5.1). Τα επίπεδα HBV DNA πρέπει να προσδιορίζονται κατά την εβδομάδα 24 της θεραπείας ώστε να διασφαλίζεται η πλήρης ιική καταστολή (HBV DNA κάτω από 300 αντίγραφα/ml). Για ασθενείς με ανιχνεύσιμο HBV DNA μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο τροποποίησης της θεραπείας.

Το HBV DNA πρέπει να παρακολουθείται κάθε 6 μήνες ώστε να διασφαλίζεται η συνεχής ανταπόκριση. Εάν στους ασθενείς ανιχνευθεί θετικό HBV DNA σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά την αρχική ανταπόκριση, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο τροποποίησης της θεραπείας. Η βέλτιστη θεραπεία πρέπει να καθοδηγείται από τον έλεγχο της ανθεκτικότητας.

Διάρκεια της θεραπείας

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη. Το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας πρέπει να εξετάζεται στις εξής περιπτώσεις:

- Σε HBeAg-θετικούς ασθενείς, χωρίς κίρρωση η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 6-12 μήνες αφότου η ορομετατροπή του HBeAg (αρνητικοποίηση του HBeAg και του HBV DNA με ανίχνευση αντί-HBe) επιβεβαιωθεί ή μέχρι την ορομετατροπή του HBsAg ή μέχρι εντοπιστούν ενδείξεις απώλειας της αποτελεσματικότητας.
- Σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την ορομετατροπή του HBsAg ή μέχρι να εντοπιστούν ενδείξεις απώλειας αποτελεσματικότητας. Με παρατεταμένη θεραπεία για περισσότερο από 2 χρόνια, καθιερώνεται η τακτική επανεκτίμηση ώστε να επιβεβαιώνεται ότι η επιλεγθείσα θεραπεία παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.

Παραληφθείσες δόσεις

Εάν μία δόση παραληφθεί, ο ασθενής μπορεί να πάρει την ξεχασμένη δόση μόνο σε διάστημα έως 4 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την υποστήριξη ειδικής δοσολογικής σύστασης για ασθενείς άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της συνιστώμενης δόσης του telbivudine σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης ≥ 50 ml/min. Αναπροσαρμογή της δόσης απαιτείται σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης < 50 ml/min, περιλαμβανομένων των ασθενών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Συνιστάται η μείωση της ημερήσιας δόσης με τη χρήση του Sebivo πόσιμου διαλύματος, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 παρακάτω. Αν η χρήση του πόσιμου διαλύματος δεν είναι δυνατή, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Sebivo θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά και η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται αυξάνοντας τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος του Sebivo σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Κάθαρη κρεατινίνη (ml/min)	Telbivudine 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα Προσαρμογή της ημερήσιας δόσης	Telbivudine 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Εναλλακτική** προσαρμογή των δόσεων με αυξημένα διαστήματα μεταξύ των δόσεων
≥ 50	600 mg (30 ml) μία φορά την ημέρα	600 mg μία φορά την ημέρα
30-49	400 mg (20 ml) μία φορά την ημέρα	600 mg μία φορά κάθε 48 ώρες
< 30 (χωρίς ανάγκη αιμοδιύλισης)	200 mg (10 ml) μία φορά την ημέρα	600 mg μία φορά κάθε 72 ώρες
ESRD*	120 mg (6 ml) μία φορά την ημέρα	600 mg μία φορά κάθε 96 ώρες

* Νεφροπάθεια τελικού σταδίου

** Σε περίπτωση που η χρήση του πόσιμου διαλύματος δεν είναι δυνατή

Οι προτεινόμενες τροποποιήσεις της δόσης βασίζονται σε κατά προσέγγιση υπολογισμό και ενδέχεται να μην είναι οι βέλτιστες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών αναπροσαρμογής της δόσης δεν έχουν αξιολογηθεί κλινικά. Συνεπώς, συνιστάται η στενή κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών

Ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου

Σε ασθενείς με ESRD, το Sebivo πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της συνιστώμενης δόσης του Sebivo σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sebivo στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν αξιολογηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Sebivo πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συνδυασμός του telbivudine με πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι σοβαρές οξείες παροξύνσεις της χρόνιας ηπατίτιδας B είναι σχετικά συχνές και χαρακτηρίζονται από παροδική αύξηση της ALT ορού. Μετά την έναρξη της αντιϊκής θεραπείας, η ALT ορού μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς. Ταυτόχρονα τα επίπεδα HBV DNA ορού μειώνονται (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά μέσο όρο, σε ασθενείς που έλαβαν telbivudine μεσολάβησαν 4-5 εβδομάδες πριν από την εμφάνιση παρόξυνσης. Συνολικά, απότομες αυξήσεις της ALT παρατηρήθηκαν συχνότερα σε HBeAg-θετικούς ασθενείς απ' ό,τι σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, αυτή η αύξηση της ALT ορού δεν συνοδεύεται γενικά από αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης ορού ή από άλλα σημεία ανεπάρκειας της ηπατικής αντιρρόπησης. Ο κίνδυνος ανεπάρκειας της ηπατικής αντιρρόπησης –και επακόλουθης παρόξυνσης της ηπατίτιδας– μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς με κίρρωση. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Παροξύνσεις της ηπατίτιδας έχουν αναφερθεί επίσης σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία της ηπατίτιδας B. Οι απότομες αυξήσεις της ALT μετά τη θεραπεία σχετίζονται συνήθως με αυξήσεις των επιπέδων του HBV DNA στον ορό, και η πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων αποδείχθηκαν αυτοπεριοριζόμενες. Παρ' όλα αυτά, έχουν επίσης αναφερθεί σοβαρές –και ενίοτε θανατηφόρες– μετά τη θεραπεία παροξύνσεις της νόσου. Συνεπώς, η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε τακτά διαστήματα, με κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας της ηπατίτιδας B.

Γαλακτική οξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης έχουν αναφερθεί με την τελμπιβουδίνη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Τα περιστατικά ήταν συχνότερα σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας άλλης σοβαρής πάθησης (π.χ. ραβδομυόλυσης) και/ή σχετιζόμενα με μυϊκά συμβλήματα (π.χ. μυοπάθεια, μυοσίτιδα). Σε περιπτώσεις δευτεροπαθείς άλλων νοσημάτων, κάποια περιστατικά σχετίζονταν επίσης με παγκρεατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια/ηπατική στεάτωση και νεφρική ανεπάρκεια. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αναφέρθηκαν θανατηφόρες εκβάσεις όταν η γαλακτική οξέωση εμφανίστηκε μετά από ραβδομυόλυση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Η θεραπεία με τελμπιβουδίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση μεταβολικής/γαλακτικής οξέωσης άγνωστης αιτιολογίας. Ήπια συμπτώματα από το πεπτικό, όπως ναυτία, έμετος και κοιλιακός άλγος μπορεί να είναι ενδεικτικά ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης.

Εκδηλώσεις από το μυϊκό σύστημα

Περιστατικά μυοπάθειας και μυαλγίας έχουν αναφερθεί με τη χρήση telbivudine αρκετές εβδομάδες έως μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά την διάρκεια της χρήσης του telbivudine μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιστατικά ραβδομυόλυσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Το ενδεχόμενο μυοπάθειας, που ορίζεται ως επίμονοι ανεξήγητοι μυϊκοί πόνοι ή/και μυϊκή αδυναμία ανεξαρτήτως του βαθμού της αύξησης των επιπέδων της κινάσης της κρεατίνης (CK), θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή με διάχυτες ανεξήγητες μυαλγίες, μυϊκή ευαισθησία, μυϊκή αδυναμία ή μυοσίτιδα (που ορίζεται ως μυοπάθεια με ιστολογικά στοιχεία μυϊκής βλάβης). Πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να αναφέρουν εγκαίρως οποιοδήποτε επίμονο ανεξήγητο μυϊκό άλγος, μυϊκή ευαισθησία ή μυϊκή αδυναμία. Αν αναφερθεί οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να διενεργείται μια λεπτομερής μυϊκή εξέταση ώστε να αξιολογηθεί η μυϊκή λειτουργία. Η θεραπεία με telbivudine πρέπει να διακόπτεται εάν διαγνωστεί μυοπάθεια.

Παραμένει άγνωστο εάν ο κίνδυνος μυοπάθειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με telbivudine αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με μυοπάθεια (π.χ. στατίνες, φιβράτες, ή κυκλοσπορίνη). Οι ιατροί που εξετάζουν το ενδεχόμενο συγχορήγησης άλλων παραγόντων που σχετίζονται με μυοπάθεια πρέπει να σταθμίζουν προσεκτικά τα ενδεχόμενα οφέλη έναντι των κινδύνων και να παρακολουθούν τους ασθενείς για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ενδεικτικά μυοπάθειας.

Περιφερική νευροπάθεια

Σε ασθενείς που έλαβαν telbivudine έχει αναφερθεί, περιφερική νευροπάθεια ως ασύνηθη ανεπιθύμητη ενέργεια. Εάν υπάρχει υπόνοια για περιφερική νευροπάθεια, η αγωγή με telbivudine θα πρέπει να ανασταλείται (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας παρατηρήθηκε σε μία μελέτη όταν το telbivudine συγχορηγήθηκε με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α (βλ. παράγραφο 4.5). Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος δεν μπορεί ν' αποκλεισθεί για άλλη ιντερφερόνη άλφα (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη). Επιπρόσθετα, το όφελος αυτού του συνδυασμού του telbivudine με την ιντερφερόνη άλφα (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη) δεν έχει ακόμα εδραιωθεί. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός του telbivudine με πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική λειτουργία

Το telbivudine απομακρύνεται κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης, επομένως συνιστάται αναπροσαρμογή του διαστήματος μεταξύ των δόσεων σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min, περιλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Η αποτελεσματικότητα των αναπροσαρμοσμένων διαστημάτων μεταξύ των δόσεων δεν έχει εκτιμηθεί κλινικά. Γι' αυτόν το λόγο η ιολογική ανταπόκριση πρέπει να παρακολουθείται στενά σε ασθενείς με αύξηση του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση

Λόγω του περιορισμένου αριθμού δεδομένων που είναι διαθέσιμα (περίπου 3% των ασθενών που εισήχθησαν είχαν κίρρωση), το telbivudine πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε κίρρωτικούς ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της αγωγής και μετά τη διακοπή της αγωγής σχετικά με τις κλινικές, βιοχημικές και ιολογικές παραμέτρους που σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

Ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα

In vitro, το telbivudine δεν ήταν δραστικό έναντι των HBV στελεχών που έφεραν τις μεταλλάξεις rtM204V/rtL180M ή rtM204I (βλ. παράγραφο 5.1). Η μονοθεραπεία με telbivudine δεν αποτελεί επιλογή για ασθενείς με τεκμηριωμένη ανθεκτική στη λαμβιβουδίνη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική καύση υπό λαμβιβουδίνη για περισσότερες από 24 εβδομάδες θεραπείας δεν είναι πιθανό να ωφεληθούν από μονοθεραπεία με telbivudine. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για να αξιολογηθεί σωστά το όφελος και ο κίνδυνος της αλλαγής σε telbivudine των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με λαμβιβουδίνη οι οποίοι επιτυγχάνουν πλήρη ιική καταστολή υπό λαμβιβουδίνη.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία με telbivudine σε ασθενείς με τεκμηριωμένα ανθεκτικό ιό της ηπατίτιδας Β στην αδεφοβίρη που φέρει τις μονές μεταλλάξεις rtN236T or A181V. Τα αποτελέσματα από μελέτη κοτταρικών ανάλυσεων έδειξαν ότι η σχετιζόμενη με την αντοχή στην αδεφοβίρη αντικατάσταση A181V είχε 1,5-έως περίπου-4 φορές μειωμένη ευαισθησία στο telbivudine.

Λήπτες ηπατικού μοσχεύματος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του telbivudine σε λήπτες ηπατικού μοσχεύματος είναι άγνωστες.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες του telbivudine δεν συμπεριλάμβαναν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας ≥65 ετών προκειμένου να καθοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από άτομα μικρότερης ηλικίας. Γενικά, επιστάται η προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Sebivo σε ηλικιωμένους ασθενείς, δεδομένης της μεγαλύτερης συχνότητας μειωμένης νεφρικής λειτουργίας εξαιτίας συνοδών νοσημάτων ή ταυτόχρονης χρήσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Το Sebivo δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με συνλοίμωξη ηπατίτιδας B (π.χ. ασθενείς με συνλοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας [HIV], τον ιό της ηπατίτιδας C [HCV] ή τον ιό της ηπατίτιδας D [HDV]).

Γενικά

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι η θεραπεία με Sebivo δεν έχει αποδειχτεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μολυσμένου αίματος.

Το telbivudine δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται με λαμβουδίνη διότι σε μια μελέτη φάσης II, η ανταπόκριση στην αγωγή που παρατηρήθηκε με τη θεραπεία συνδυασμού telbivudine και λαμβουδίνης ήταν κατώτερη από αυτήν της μονοθεραπείας με telbivudine.

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας για άλλους αντιικούς συνδυασμούς με telbivudine.

Έκδοχα

Το πόσιμο διάλυμα Sebivo περιέχει περίπου 47 mg νατρίου ανά δόση 600 mg (30 ml), τα οποία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από τους ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καθώς το telbivudine απομακρύνεται από τον οργανισμό κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης, η συγχόρηση Sebivo και άλλων ουσιών που επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά της αγκύλης, ενώσεις φωσφαίνης, βανκομυκίνη, αμφοτερικίνη B) μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις του telbivudine ή και της συγχωρηγούμενης ουσίας στο πλάσμα. Ο συνδυασμός του telbivudine με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η φαρμακοκινητική του telbivudine στη φάση σταθερής κατάστασης δεν επηρεάστηκε μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων του φαρμάκου σε συνδυασμό με λαμβουδίνη, διπιβαλική αδεφοβίρη, φουμαρική τενοφοβίρη, δισοπροξύλη, κυκλοσπορίνη ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α. Επιπρόσθετα, το telbivudine δεν μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης, της διπιβαλικής αδεφοβίρης, της φουμαρικής τενοφοβίρης, δισοπροξύλης ή της κυκλοσπορίνης. Οριστικό συμπέρασμα σχετικά με τις επιπτώσεις του telbivudine στη φαρμακοκινητική της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης δεν μπορεί να εξαχθεί εξαιτίας της υψηλής διακύμανσης των συγκεντρώσεων της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α μεταξύ των ασθενών. Μια κλινική μελέτη που ερευνά το συνδυασμό του telbivudine 600 mg/ημέρα με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α στη δόση των 180 micrograms ανά φορά την εβδομάδα υποδορίως δείχνει ότι αυτός ο συνδυασμός μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα περιφερικής νευροπάθειας. Ο μηχανισμός εξήγησης αυτών των συμβαμάτων δεν είναι γνωστός (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός telbivudine με οποιοδήποτε φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ιντερφερόνη άλφα αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Το telbivudine δεν είναι υπόστρωμα, αναστολέας ή επαγωγέας του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP450) (βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, η πιθανότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με τη μεσολάβηση του CYP450 όσον αφορά το Sebivo είναι χαμηλή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Μελέτες σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια έδειξαν ότι το telbivudine διαπερνά τον πλακούντα. Μελέτες σε κυοφορούντα κουνέλια έδειξαν πρόωρο τοκετό ή/και αποβολή εξαιτίας μητρικής τοξικότητας.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (λιγότερες από 300 εκβάσεις κύησης) μετά από έκθεση στην τελμπιβουδίνη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν υποδηλώνουν καμία πρόκληση δυσπλαστικής τοξικότητας και ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περισσότερες από 1.000 εκβάσεις κύησης) μετά από έκθεση κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο δεν υποδηλώνουν καμία εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα.

Το Sebivo πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι η έκθεση στην τελμπιβουδίνη κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV από την μητέρα στο βρέφος εάν η τελμπιβουδίνη χορηγηθεί επιπροσθέτως της ανοσοσφαιρίνης έναντι της Ηπατίτιδας Β και του εμβολίου της Ηπατίτιδας Β.

Θηλασμός

Το telbivudine απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν το telbivudine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι γυναίκες που λαμβάνουν Sebivo δεν πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του telbivudine στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα. Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ενήλικα ζώα η γονιμότητα ήταν ελαφρά μειωμένη τόσο σε άρρεας όσο και θήλυς αρουραίους που έλαβαν telbivudine. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ήταν μεγαλύτερες σε μια ξεχωριστή μελέτη σε νεαρά ζώα όταν και τα δύο φύλλα ελάμβαναν telbivudine (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Sebivo έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται κυρίως σε δύο μελέτες, NV-02B-007 (CLOBE) και NV-02B-015, κατά τις οποίες 1.699 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β έλαβαν διπλά τυφλή θεραπεία με telbivudine 600 mg/ημέρα (n = 847) ή λαμβιβουδίνη (n = 852) για 104 εβδομάδες.

Κατά τις 104 εβδομάδων διάρκειας κλινικές μελέτες, οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως ταξινομήθηκαν ως ελαφριάς ή μέτριας βαρύτητας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης αίματος βαθμού 3 ή 4 (6,8%), κόπωση (4,4%) κεφαλαλγίες (3%) και ναυτία (2,6%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 2 παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα και τη συχνότητα κατά MedDRA χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Σπάνιες*	Γαλακτική οξέωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία
Όχι συχνές	Περιφερική νευροπάθεια, δυσγευστία, υπαισθησία, παραισθησία, ισχιαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές	Διάρροια, αυξημένη απώλεια αίματος, ναυτία, κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Όχι συχνές	Μυοπάθεια/μυοσίτιδα, αρθραλγία, μυαλγία, άλγος στα άκρα, οσφυαλγία, μυϊκός σπασμός, αυχεναλγία πόνος στο λαγόνιο
Συχνές	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος
Όχι συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοπάθεια/μυοσίτιδα, άλγος στα άκρα, οσφυαλγία, μυϊκός σπασμός, αυχεναλγία πόνος στο λαγόνιο
Σπάνιες*	Ραβδομυόλυση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Κόπωση
Όχι συχνές	Αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης του αίματος, αυξημένη αμυλάση αίματος
Όχι συχνές	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

* Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε κατά την παρακολούθηση της ασφάλειας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αλλά δεν παρατηρήθηκε στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Η κατηγορία της συχνότητας εκτιμήθηκε από στατιστικό υπολογισμό βάσει του συνολικού αριθμού των ασθενών που έχουν εκτεθεί στην telbivudine στις κλινικές μελέτες (n = 8.914).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αύξηση της κινάσης της κρεατίνης

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των NV-02B-007 (GLOBE) και NV-02B-015, έως τις 104 εβδομάδες θεραπείας αυξήσεις της CK βαθμού 3 ή 4 ($> 7 \times \text{ULN}$) εμφανίστηκαν στο 12,6% των ασθενών που έλαβαν telbivudine (n = 847) και στο 4,0% των ασθενών που έλαβαν λαμβουδίνη (n = 846). Οι περισσότερες αυξήσεις της CK ήταν ασυμπτωματικές και οι τιμές της CK συνήθως είχαν μειωθεί μέχρι την επόμενη επίσκεψη υπό συνεχή θεραπεία.

Απότομες αυξήσεις της ALT

Η επίπτωση απότομων αυξήσεων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) κατά τη διάρκεια της θεραπείας στα δύο σκέλη θεραπείας σύμφωνα με τον ορισμό του AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (αύξηση ALT >2x αρχική τιμή και >10x ULN) περιγράφονται περαιτέρω στον παρακάτω Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Σύνοψη των απότομων αυξήσεων της ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας - Συγκεντρωτικά στοιχεία των μελετών NV-02B-007 (GLOBE) και NV-02B-015

Απότομη αύξηση της ALT: Αύξηση ALT >2x αρχική τιμή >10x ULN	Λαμβουδίνη n/N (%)	Telbivudine n/N (%)
Συνολικά	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Αρχική τιμή ως την εβδομάδα 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Εβδομάδα 24 ως το τέλος μελέτης	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4).

Παροξύνσεις της ηπατίτιδας B μετά από διακοπή της θεραπείας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές οξείες παροξύνσεις της ηπατίτιδας B σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία για την ηπατίτιδα B περιλαμβανομένης της telbivudine (βλ. παράγραφο 4.4).

Η επίπτωση απότομων αυξήσεων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) μετά την θεραπεία στα δύο σκέλη θεραπείας περιγράφονται περαιτέρω στον παρακάτω Πίνακα 4.

Πίνακας 4 Ανάλυση των απότομων αυξήσεων της ALT – Συγκεντρωτικά στοιχεία των μελετών NV-02B-007 (GLOBE) και NV-02B-015

	Λαμβουδίνη	Telbivudine
Απότομη αύξηση της ALT	n/N (%)	n/N (%)
Αύξηση ALT >2x αρχική τιμή >10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Αποτελέσματα την εβδομάδα 208

Μετά από θεραπεία 104 εβδομάδων με telbivudine, το 78% των ασθενών (530/680) της μελέτης NV-02B-007 (GLOBE) και το 82% (137/167) των ασθενών της μελέτης NV-02B-015 εισήλθαν στη μελέτη επέκτασης CLDT600A2303 (βλ. παράγραφο 5.1) για να συνεχίσουν τη θεραπεία επί έως 208 εβδομάδες. Ο πληθυσμός μακροχρόνιας ασφάλειας αποτελείτο από 655 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 518 από την NV-02B-007 (GLOBE) και 137 από την NV-02B-015. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας από τη συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων έως 104 και 208 εβδομάδες ήταν παρόμοιο. Νεοεμφανιζόμενες αυξήσεις της CK βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν σε 15,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με telbivudine επί 208 εβδομάδες. Η πλειονότητα των αυξήσεων της CK βαθμού 3 ή 4 ήταν ασυμπτωματικές και παροδικές.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν στοιχεία για εκούσια υπερδοσολογία telbivudine, αλλά ένας ασθενής που έλαβε ακουσίως υπερβολική δόση δεν εμφάνισε συμπτώματα. Δόσεις έως και 1.800 mg/ημέρα, τρεις φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση, έγιναν καλά ανεκτές. Η μέγιστη ανεκτή δόση του telbivudine δεν έχει καθοριστεί. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το Sebivo πρέπει να διακόπτεται και να εφαρμόζεται γενική υποστηρικτική θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χρήση, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AF11

Μηχανισμός δράσης

Το telbivudine είναι ένα συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο της θυμιδίνης με δράση έναντι της HBV DNA πολυμεράσης. Φωσφορυλιώνεται αποτελεσματικά από κυτταρικές κινάσες στην ενεργή τριφωσφορική μορφή, η οποία έχει χρόνο ενδοκυτταρικής ημιζωής 14 ώρες. Η telbivudine-5'-τριφωσφορική αναστέλλει την HBV DNA πολυμεράση (ανάστροφη μεταγραφάση) μέσω ανταγωνισμού με το φυσικό υπόστρωμα θυμιδίνη 5'-τριφωσφορική. Η ενσωμάτωση της telbivudine-5'-τριφωσφορικής στο ιικό DNA προκαλεί τερματισμό της αλυσίδας DNA, οδηγώντας σε αναστολή της αντιγραφής του HBV.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το telbivudine είναι αναστολέας της σύνθεσης του πρώτου κλώνου ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) και του δεύτερου κλώνου ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) του HBV, και επιδεικνύει ειδική προτίμηση για την αναστολή της παραγωγής του δεύτερου κλώνου. Αντιθέτως, το telbivudine-5'-τριφωσφορικό σε συγκεντρώσεις έως $100 \mu M$ δεν ανέστειλε τις α , β ή γ πολυμεράσες του κυτταρικού DNA. Σε δοκιμές σχετικές με τη δομή των μιτοχονδρίων τη λειτουργία και το περιεχόμενο DNA, το telbivudine δεν είχε αξιοσημείωτη τοξική επίδραση σε συγκεντρώσεις έως και $10 \mu M$ και δεν αύξησε την παραγωγή γαλακτικού οξέος *in vitro*.

Η *in vitro* αντιική δραστηριότητα του telbivudine αξιολογήθηκε στην κυτταρική σειρά ανθρώπινου ηπατώματος με έκφραση του HBV 2.2.15. Η συγκέντρωση telbivudine που ανέστειλε αποτελεσματικά το 50% της ιικής σύνθεσης (EC_{50}) ήταν περίπου $0,2 \mu M$. Η αντιική δραστηριότητα του telbivudine είναι ειδική στον ιό της ηπατίτιδας B και τους σχετιζόμενους hepadna-ιούς. Το telbivudine δεν ήταν δραστικό έναντι του HIV *in vitro*. Η απουσία δραστηριότητας του telbivudine έναντι του HIV δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες. Παροδικές μειώσεις του HIV-1 RNA έχουν αναφερθεί σε μικρό αριθμό ασθενών μετά από χορήγηση telbivudine απουσία αντιρετροϊκής θεραπείας. Η κλινική σημασία αυτών των μειώσεων δεν έχει διευκρινιστεί.

Κλινική εμπειρία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακράς διαρκείας θεραπείας (104 εβδομάδες) με Sebivo αξιολογήθηκαν σε δύο ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο κλινικές μελέτες που περιελάμβαναν 1.699 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B (NV-02B-007 (GLOBE) και NV-02B-015).

Μελέτη NV-02B-007 (GLOBE)

Η μελέτη NV-02B-007 (GLOBE) είναι μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυεθνική μελέτη φάσης III του telbivudine έναντι της λαμβουδίνης για μια περίοδο θεραπείας 104 εβδομάδων σε 1.367 ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν νουκλεοσιδικό ανάλογο, με HBeAg-θετική και HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β. Η πλειονότητα των ασθενών που εισήχθησαν ήταν Ασιάτες. Οι πιο συχνοί HBV γονότυποι ήταν Β (26%) και C (51%). Ένας μικρός αριθμός (98 από το σύνολο) Καυκάσιων ασθενών έλαβαν θεραπεία με telbivudine. Η κύρια ανάλυση δεδομένων διενεργήθηκε αφού όλοι οι ασθενείς έφτασαν στην εβδομάδα 52 της μελέτης.

HBeAg-θετικοί ασθενείς: Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 32 έτη, το 74% ήταν άνδρες, το 82% Ασιάτες, το 12% Καυκάσιοι και το 6% είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη-α.

HBeAg-αρνητικοί ασθενείς: Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 43 έτη, το 79% ήταν άνδρες, το 63% Ασιάτες, το 23% Καυκάσιοι και το 11% είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη-α.

Κλινικά αποτελέσματα κατά την εβδομάδα 52

Τα κλινικά και ιολογικά καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν ξεχωριστά στους πληθυσμούς των HBeAg-θετικών και HBeAg-αρνητικών ασθενών. Το κύριο καταληκτικό σημείο της ανταπόκρισης στη θεραπεία ήταν ένα συνδυαστικό ορολογικό καταληκτικό σημείο που απαιτεί καταστολή του HBV DNA σε $<5 \log_{10}$ αντίγραφα/ml σε συνδυασμό είτε με αρνητικοποίηση του HBeAg ορού είτε με επαναφορά της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα. Στα καλύτερα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνονταν η ιστολογική ανταπόκριση, η επαναφορά της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα και διάφορα κριτήρια αντικτικής αποτελεσματικότητας.

Ανεξάρτητα από τα προ έναρξης θεραπείας χαρακτηριστικά, η πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν Sebivo είχαν ιστολογική, ιολογική, βιοχημική και ορολογική ανταπόκριση στη θεραπεία. Τα αρχικά επίπεδα ALT $>2 \times \text{ULN}$ (άνωτερης φυσιολογικής τιμής) και τα αρχικά επίπεδα HBV DNA $<9 \log_{10}$ αντίγραφα/ml συνδέθηκαν με υψηλότερα ποσοστά ορομετατροπής του HBeAg σε HBeAg-θετικούς ασθενείς. Οι ασθενείς που πέτυχαν επίπεδα HBV DNA $<3 \log_{10}$ αντίγραφα/ml έως την εβδομάδα 24 είχαν την καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία. Αντίθετα οι ασθενείς με επίπεδα HBV DNA $>4 \log_{10}$ αντίγραφα/ml, στις 24 εβδομάδες είχαν λιγότερο ευνοϊκά αποτελέσματα την εβδομάδα 52.

Στους HBeAg-θετικούς ασθενείς, το telbivudine ήταν ανώτερο της λαμβουδίνης όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία (ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση 75,3% έναντι 67,0%, $p = 0,0047$). Στους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς, το telbivudine δεν ήταν κατώτερο της λαμβουδίνης (ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση 75,2% και 77,2%, $p = 0,6187$). Η Καυκάσια εθνικότητα σχετίστηκε με μικρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία και στους δύο αντικτικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη NV-02B-007 (GLOBE). Εντούτοις, ο Καυκάσιος πληθυσμός των ασθενών ήταν πολύ περιορισμένος ($n = 98$).

Την εβδομάδα 24, 203 HBeAg-θετικοί και 177 HBeAg-αρνητικοί ασθενείς πέτυχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA. Από αυτούς τους HBeAg-θετικούς ασθενείς, το 95% πέτυχε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA, το 39% HBeAg ορομετατροπή, το 90% επαναφορά της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα την εβδομάδα 52 και το 0,5% εμφάνισε αντοχή την εβδομάδα 48. Ομοίως, από αυτούς τους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς, το 96% πέτυχε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA, το 79% επαναφορά της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα την εβδομάδα 52 και 0% εμφάνισε αντοχή την εβδομάδα 48.

Επιλεγμένα αποτελέσματα ιολογικής, βιοχημικής και ορολογικής έκβασης παρατίθενται στον Πίνακα 5, ενώ η ιστολογική ανταπόκριση στον Πίνακα 6.

Πίνακας 5 Ιολογικά, βιοχημικά και ορολογικά καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 52 στη μελέτη NV-02B-007 (GLOBE)

Παράμετρος ανταπόκρισης	HBeAg-θετικοί (n = 921)		HBeAg-αρνητικοί (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 458)	Λαμβουδίνη 100 mg (n = 463)	Telbivudine 600 mg (n = 222)	Λαμβουδίνη 100 mg (n = 224)
Μέση μείωση του HBV DNA από την αρχική τιμή (log ₁₀ αντίγραφα/ml) ± SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA μέσω PCR	60%*	40%	88%*	71%
Επαναφορά της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα ⁴	77%	75%	74%	79%
Ορομετατροπή του HBeAg ⁴	23%	22%	-	-
Αρνητικοποίηση του HbeAg ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Standard error of mean

² Ανάλυση Roche COBAS Amplicor® PCR (κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης ≤300 αντίγραφα/ml).

³ HBeAg-θετικοί n = 443 και 444, HBeAg-αρνητικοί n = 219 και 219, για την ομάδα του telbivudine και της λαμβουδίνης αντίστοιχα. Η διαφορά των πληθυσμών οφείλεται στην απόσυρση του ασθενούς από τη μελέτη και στην απώλεια της HBV DNA εκτίμησης την εβδομάδα 52.

⁴ HBeAg-θετικοί n = 440 και 446, HBeAg-αρνητικοί n = 203 και 207, για την ομάδα του telbivudine και της λαμβουδίνης αντίστοιχα. Η επαναφορά της ALT σε φυσιολογικά επίπεδα αξιολογήθηκε μόνο σε ασθενείς με ALT > ULN κατά την έναρξη της μελέτης.

⁵ n = 432 και 442, για την ομάδα του telbivudine και της λαμβουδίνης αντίστοιχα. Η ορομετατροπή και η αρνητικοποίηση του HBeAg αξιολογήθηκε μόνο σε ασθενείς με ανιχνεύσιμο HBeAg κατά την έναρξη της μελέτης.

*p < 0,0001

Πίνακας 6 Ιστολογική βελτίωση και μεταβολή της βαθμολογίας ίνωσης στην κλίμακα Ishak την εβδομάδα 52 στη μελέτη NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-θετικοί (n = 921)		HBeAg-αρνητικοί (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 384) ¹	Λαμβουδίνη 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudine 600 mg (n = 199) ¹	Λαμβουδίνη 100 mg (n = 207) ¹
Ιστολογική ανταπόκριση²				
Βελτίωση	71%*	61%	71%	70%
Απουσία βελτίωσης	17%	24%	21%	24%
Βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak³				
Βελτίωση	42%	47%	49%	45%
Καμία μεταβολή	39%	32%	34%	43%
Επιδείνωση	8%	7%	9%	5%
Απουσία βιοψίας κατά την εβδομάδα 52	12%	15%	9%	10%

¹ Ασθενείς που έχουν λάβει $\geq$ μία δόση του φαρμάκου της μελέτης με αξιολογήσιμες βιοψίες ήπατος στην έναρξη της μελέτης και αρχική βαθμολογία του δείκτη ιστολογικής δραστηριότητας Knodell (HAI) >3 .
² Ιστολογική ανταπόκριση οριζόμενη ως μείωση ≥ 2 βαθμών από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία νέκρωσης-φλεγμονής κατά Knodell, με μη επιδείνωση της βαθμολογίας ίνωσης κατά Knodell.
³ Για τη βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak, η βελτίωση ορίστηκε ως μείωση ≥ 1 βαθμού της βαθμολογίας ίνωσης κατά Ishak από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 52.

*p = 0,0024

Κλινικά αποτελέσματα κατά την εβδομάδα 104

Συνολικά τα κλινικά αποτελέσματα κατά την εβδομάδα 104 σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με telbivudine ήταν σε συμφωνία με αυτά κατά την εβδομάδα 52 επιδεικνύοντας διατήρηση της ανταπόκρισης ως προς την αποτελεσματικότητα στους ασθενείς υπό telbivudine σε συνεχιζόμενη θεραπεία.

Μεταξύ των HBeAg-θετικών ασθενών η θεραπευτική ανταπόκριση (63% έναντι 48%, $p < 0,0001$) και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (μέση μείωση $\log_{10}$ HBV DNA: -5,74 έναντι -4,42, $p < 0,0001$, μη ανιχνεύσιμο HBV DNA: 56%, έναντι 39%, $p < 0,0001$ και ομαλοποίηση της ALT 70% έναντι 62%) επέδειξαν μια διευρυνόμενη διαφορά κατά την εβδομάδα 104 μεταξύ telbivudine και λαμβουδίνης αντίστοιχα. Μια τάση προς υψηλότερα ποσοστά απώλειας HBeAg (35% έναντι 29%) και ορομετατροπής (30% έναντι 25%) παρατηρήθηκε επίσης για το telbivudine. Επιπλέον, στην υποομάδα των ασθενών με αρχικά επίπεδα ALT $\geq 2 \times$ ULN (320), μια σημαντικά υψηλότερη αναλογία των ασθενών υπό telbivudine, έναντι των ασθενών υπό λαμβουδίνη επέτυχαν HBeAg ορομετατροπή κατά την εβδομάδα 104 (36% έναντι 28% αντίστοιχα).

Μεταξύ των HBeAg-αρνητικών ασθενών οι διαφορές στη θεραπευτική ανταπόκριση (78% έναντι 66%) και στα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (μέση μείωση $\log_{10}$ HBV DNA: -5,00 έναντι -4,17 και μη ανιχνεύσιμο HBV DNA: 82%, έναντι 57%, $p < 0,0001$) ήταν υψηλότερες για την telbivudine ως την εβδομάδα 104. Τα ποσοστά ομαλοποίησης της ALT (78% έναντι 70%) συνέχισαν να είναι υψηλότερα κατά την εβδομάδα 104.

Προβλεψιμότητα κατά την εβδομάδα 24

Κατά την εβδομάδα 24, 203 HBeAg-θετικοί (44%) και 177 HBeAg-αρνητικοί ασθενείς (80%) υπό θεραπεία με telbivudine επέτυχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA.

Τόσο για τους HBeAg-θετικούς ασθενείς, όσο και για τους αρνητικούς ασθενείς, τα αποτελέσματα HBV DNA της εβδομάδας 24 ήταν προγνωστικοί παράγοντες για μακροχρόνια ευνοϊκά αποτελέσματα. Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με telbivudine οι οποίοι επέτυχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA με PCR έως την εβδομάδα 24 είχαν τα υψηλότερα ποσοστά μη ανιχνεύσιμου HBV DNA και HBeAg-ορομετατροπής (σε HBeAg-θετικούς ασθενείς), και τα χαμηλότερα συνολικά ποσοστά ιολογικής διαφυγής κατά την εβδομάδα 104.

Τα αποτελέσματα κατά την εβδομάδα 104, με βάση τα επίπεδα HBV DNA κατά την εβδομάδα 24, είτε για HBeAg-θετικούς ασθενείς είτε για HBeAg-αρνητικούς ασθενείς παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7 Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 104 αναλόγως των επιπέδων HBV DNA στον ορό κατά την εβδομάδα 24, ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με telbivudine στη μελέτη NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA κατά την εβδομάδα 24	Αποτελέσματα για κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 104, με βάση τα αποτελέσματα την εβδομάδα 24				
	Θεραπευτική ανταπόκριση n/N (%)	Μη ανιχνεύσιμο HBV DNA n/N (%)	HBeAg ορομετατροπή n/N (%)	Ομαλοποίηση της ALT n/N (%)	Ιολογική διαφυγή * n/N (%)
HBeAg-θετικοί ασθενείς					
<300 αντίγραφα /ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/188 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 αντίγραφα /ml έως <3 log ₁₀ αντίγραφα /ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ αντίγραφα /ml	82/190 (43)	54/190 (29)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-αρνητικοί ασθενείς					
<300 αντίγραφα /ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 αντίγραφα /ml έως <3 log ₁₀ αντίγραφα /ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ αντίγραφα /ml	15/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = δεν εφαρμόζεται

* Ιολογική διαφυγή: Ο ορισμός «1 log από την κατώτατη τιμή» αξιολογήθηκε κατά την εβδομάδα 104

Μελέτη NV-02B-015

Τα αποτελέσματα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μελέτης NV-02B-007 (GLOBE), επιβεβαιώθηκαν από τη μελέτη NV-02B-015. Η μελέτη αυτή είναι μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης III του telbivudine 600 mg ημερησίως έναντι της λαμβουδίνης 100 mg ημερησίως για περίοδο θεραπείας 104 εβδομάδων σε 332 Κινέζους ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν νουκλεοσιδικό ανάλογο, με HBeAg-θετική και HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β.

Μελέτη CLDT600A2303 – Κλινικά αποτελέσματα κατά τις 208 εβδομάδες

Η μελέτη CLDT600A2303 ήταν μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης 104-εβδομάδων σε ασθενείς με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα Β οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με telbivudine επί 2 χρόνια, συμπεριλαμβανομένων ασθενών από τις μελέτες NV-02B-007 (GLOBE) και NV-02B-015, η οποία παρείχε δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μετά από 156 και 208 εβδομάδες συνεχούς θεραπείας με telbivudine. Οι ασθενείς με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA κατά την εβδομάδα 24 είχαν καλύτερα αποτελέσματα τις εβδομάδες 156 και 208 (Πίνακας 8).

Πίνακας 8 Ανάλυση της αποτελεσματικότητας βάσει των συγκεντρωτικών στοιχείων των μελετών NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 και CLDT600A2303

	Εβδομάδα 52	Εβδομάδα 104	Εβδομάδα 156	Εβδομάδα 208
HBeAg-θετικοί ασθενείς (n = 293*)				
Διατήρηση μη ανιχνεύσιμου HBV DNA (<300 αντίγραφα/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
Διατήρηση μη ανιχνεύσιμου HBV DNA (<300 αντίγραφα/ml) με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA την εβδομάδα 24	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Αθροιστικά ποσοστά HBeAg ορομετατροπής (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Αθροιστικά ποσοστά HBeAg ορομετατροπής σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA την εβδομάδα 24 (%)	40,1% (65/162)	52,5% (78/149)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Διατήρηση της ALT σε φυσιολογικά επίπεδα	81,4% (228/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
HBeAg-αρνητικοί ασθενείς (n = 209*)				
Διατήρηση μη ανιχνεύσιμου HBV DNA (<300 αντίγραφα/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Διατήρηση μη ανιχνεύσιμου HBV DNA (<300 αντίγραφα/ml) με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA την εβδομάδα 24	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Διατήρηση της ALT σε φυσιολογικά επίπεδα	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

*Ο πληθυσμός χωρίς ιική αντοχή κατά την είσοδο του στη μελέτη CLDT600A2303 αποτελούμενος από 502 ασθενείς (293 HBeAg-θετικούς και 209 HBeAg-αρνητικούς).

Μελέτη CLDT600ACN04E1 – Επίδραση της θεραπείας στην ιστολογία του ήπατος

Στη μελέτη CLDT600ACN04E1, 57 ασθενείς με διαθέσιμα ζεύγη ηπατικών βιοψιών στην έναρξη της μελέτης και μετά από μέση διάρκεια θεραπείας 260,8 εβδομάδων, αξιολογήθηκαν για μεταβολές στην ιστολογία του ήπατος (38 HBeAg-θετικοί και 19 HBeAg-αρνητικοί ασθενείς).

- Η μέση βαθμολογία κατά Knodell της νεκρωτικής φλεγμονής, που ήταν 7,6 (SD 2,9) στην έναρξη της μελέτης, βελτιώθηκε ($p < 0.0001$) σε 1,4 (SD 0,9), με μέση μεταβολή -6,3 (SD 2,8). Βαθμολογία νεκρωτικής φλεγμονής κατά Knodell ≤ 3 (καμία ή ελάχιστη νεκρωτική φλεγμονή) παρατηρήθηκε στο 98,2% (56/57) των ασθενών.
- Η μέση βαθμολογία Ishak βελτιώθηκε από 2,2 (SD 1,1) στην έναρξη της μελέτης σε 0,9 (SD 1,0) ($p < 0.0001$), με μέση μεταβολή -1,3 (SD 1,3). Βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak ≤ 1 (καμία ή ελάχιστη ίνωση) παρατηρήθηκε στο 84,2% (48/57) των ασθενών.

Οι μεταβολές στη βαθμολογία νεκρωτικής φλεγμονής κατά Knodell και στη βαθμολογία Ishak ήταν παρόμοιες για τους HBeAg-θετικούς και τους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς.

CLDT600A2303 – Διατήρηση των HBeAg απαντήσεων εκτός θεραπείας

Η μελέτη CLDT600A2303 περιέλαβε HBeAg-θετικούς ασθενείς από τις μελέτες NV-02B-007 (GLOBE) ή NV-02B-015 για παρακολούθηση εκτός θεραπείας. Αυτοί οι ασθενείς είχαν συμπληρώσει ≥ 52 εβδομάδες θεραπείας με telbivudine, και είχαν παρουσιάσει απώλεια HBeAg για ≥ 24 εβδομάδες με HBV DNA $< 5 \log_{10}$ αντίγραφα/ml κατά την τελευταία επίσκεψη υπό θεραπεία. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 104 εβδομάδες. Μετά από διάμεσο χρόνο εκτός θεραπείας 120 εβδομάδων, η πλειονότητα των HBeAg-θετικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με telbivudine παρουσίασαν σταθερή απώλεια του HBeAg (83,3%, 25/30), και σταθερή HBeAg ορομετατροπή (79,2%, 19/24). Οι ασθενείς με σταθερή HBeAg ορομετατροπή είχαν μέσο HBV DNA $3,3 \log_{10}$ αντίγραφα/ml; και 73,7% είχαν HBV DNA $< 4 \log_{10}$ αντίγραφα/ml.

Κλινική αντοχή

Στη μελέτη NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) σε ασθενείς με ιολογική διαφυγή (επιβεβαιωμένη αύξηση του HBV DNA $\geq 1 \log_{10}$ αντίγραφα /ml από την κατώτατη τιμή) έγινε έλεγχος γονοτυπικής αντοχής.

Την εβδομάδα 48 ανάμεσα σε HBeAg-θετικούς και HBeAg-αρνητικούς ασθενείς, 5% (23/458) και 2% (5/222) των ασθενών αντίστοιχα, εμφάνισαν ιολογική διαφυγή με ανιχνεύσιμες μεταλλάξεις αντοχής του HBV.

Μελέτες NV-02B-007 (GLOBE) and CLDT600A2303 – ποσοστά αθροιστικής γονοτυπικής αντοχής

Η αρχική ανάλυση της αθροιστικής γονοτυπικής αντοχής τις εβδομάδες 104 και 208 βασίστηκε στον πληθυσμό ITT και περιέλαβε όλους τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία μέχρι το έτος 4, ανεξάρτητα από τα επίπεδα HBV DNA. Από τους 680 ασθενείς σε telbivudine που αρχικά συμμετείχαν στην πιλοτική μελέτη NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76%) εισήλθαν στη μελέτη CLDT600A2303 για συνέχιση της θεραπείας με telbivudine επί έως 208 εβδομάδες. Από αυτούς τους 517 ασθενείς, 159 ασθενείς (HBeAg-θετικοί=125, HBeAg-αρνητικοί=24) είχαν ανιχνεύσιμο HBV DNA.

Τα αθροιστικά γονοτυπικά ποσοστά κατά την εβδομάδα 104 ήταν 25,1% (115/458) για τους HBeAg-θετικούς ασθενείς και 10,8% (24/222) για τους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς.

Στον συνολικό πληθυσμό ITT τα ποσοστά αθροιστικής αντοχής το 4^ο έτος για τους HBeAg-θετικούς και τους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς, ήταν 40,8% (131/321) και 18,9% (37/196), αντίστοιχα.

Τα ποσοστά αθροιστικής γονοτυπικής αντοχής υπολογίσθηκαν επίσης εφαρμόζοντας ένα μαθηματικό μοντέλο με το οποίο εξετάστηκαν μόνο οι ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA στην αρχή του αντίστοιχου έτους. Τα ποσοστά αθροιστικής αντοχής το 4^ο έτος ήταν 22,3% για τους HBeAg-θετικούς ασθενείς και 16,0% για τους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς σε αυτή την ανάλυση.

Σε σχέση με τους ασθενείς με ιολογική διαφυγή ως τις 104 εβδομάδες στη μελέτη NV-02B-007 (GLOBE), το ποσοστό αντοχής ήταν χαμηλότερο σε ασθενείς με HBV DNA < 300 αντίγραφα /ml κατά την εβδομάδα 24 από ότι σε ασθενείς με HBV DNA ≥ 300 αντίγραφα/ml κατά την εβδομάδα 24. Σε HBeAg-θετικούς ασθενείς με HBV DNA < 300 αντίγραφα /ml κατά την εβδομάδα 24 η αντοχή ήταν 1% (3/203) στις 48 εβδομάδες και 9% (18/203) κατά την εβδομάδα 104, ενώ σε ασθενείς HBV DNA ≥ 300 αντίγραφα/ml η αντοχή ήταν 8% (20/247) στις 48 εβδομάδες και 39% (97/247) κατά την εβδομάδα 104. Σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς με HBV DNA < 300 αντίγραφα /ml κατά την εβδομάδα 24, η αντοχή ήταν 0% (0/177) στις 48 εβδομάδες και 5% (9/177) κατά την εβδομάδα 104, ενώ σε ασθενείς με HBV DNA ≥ 300 αντίγραφα /ml, η αντοχή ήταν 11% (5/44) στις 48 εβδομάδες και 34% (15/44) κατά την εβδομάδα 104.

Μοτίβο γονοτυπικής μετάλλαξης και διασταυρούμενη αντοχή

Η γονοτυπική ανάλυση 203 αξιολογήσιμων ζευγών δειγμάτων με HBV DNA ≥ 1.000 αντίγραφα /ml κατά την εβδομάδα 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) κατέδειξαν ότι η πρωταρχική μετάλλαξη που σχετίζεται με την αντοχή στο telbivudine ήταν η rtM204I, η οποία σχετίζεται συχνά με τις μεταλλάξεις rtL180M και rtL80I/V και σπάνια με τις rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I και rtA200V. Παράγοντες στην έναρξη θεραπείας που σχετίζονταν με τη γονοτυπική αντοχή στο φάρμακο περιελάμβαναν θεραπεία με λαμβουδίνη, υψηλότερα αρχικά επίπεδα HBV DNA, χαμηλότερα αρχικά επίπεδα ALT ορού και αυξημένο σωματικό βάρος/ δείκτη μάζας σώματος. Οι παράμετροι ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας που προέβλεπαν την εμφάνιση αντοχής στο φάρμακο κατά τη εβδομάδα 104, ήταν η τιμή HBV DNA >300 αντίγραφα /ml και η άνοδος της ALT στον ορό.

Η γονοτυπική ανάλυση 50 ικών δειγμάτων HBV από ασθενείς υπό θεραπεία με telbivudine τη εβδομάδα 208 (CLDT600A2303) αποκάλυψε προφίλ αντοχής όμοιο με αυτό της εβδομάδας 104. Μεταλλαγές στη θέση 80, 180 και στις πολυμορφικές θέσεις 91, 229 ανευρίσκονταν πάντοτε σε ακολουθίες που έφεραν την μετάλλαξη M204I η οποία συσχετίζεται με γονοτυπική αντοχή. Αυτές οι μεταλλάξεις είναι πιθανότατα αντισταθμιστικές μεταλλάξεις. Σε ασθενείς υπό θεραπεία με telbivudine στους οποίους παρατηρήθηκε ιολογική διαφυγή έως την εβδομάδα 208 αναφέρθηκαν μία μεμονωμένη μετάλλαξη rtM204V και δύο μεταλλάξεις rtM204I/V/M. Δεν αναφέρθηκε καμία νέα μετάλλαξη.

Διασταυρούμενη αντοχή έχει παρατηρηθεί μεταξύ των HBV νουκλεοσιδικών αναλόγων (βλ. παράγραφο 4.4). Σε αναλύσεις κυτταρικών σειρών, τα ανθεκτικά στη λαμβουδίνη στελέχη HBV που έφεραν είτε τη μετάλλαξη rtM204I είτε τη διπλή μετάλλαξη rtL180M/rtM204V είχαν ≥ 1.000 φορές μειωμένη ευαισθησία στο telbivudine. Το μεταλλαγμένο στελέχος HBV με τις σχετιζόμενες με αντοχή στην αδεφοβίρη αντικαταστάσεις rtN236T ή rtA181V είχε περίπου 0,3 και 4 φορές μεταβολή στην ευαισθησία στο telbivudine σε κυτταρική καλλιέργεια αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του telbivudine σε εφάπαξ δόση και σε πολλαπλές δόσεις αξιολογήθηκε σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β. Η φαρμακοκινητική του telbivudine δεν αξιολογήθηκε με τη συνιστώμενη δόση των 600 mg σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β. Εντούτοις η φαρμακοκινητική του telbivudine είναι παρόμοια μεταξύ των δύο πληθυσμών.

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση μίας δόσης 600 mg telbivudine σε υγιή άτομα ($n = 42$), η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) του telbivudine ήταν $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (μέσος όρος $\pm$ SD) και εμφανίστηκε σε διάμεσο διάστημα 3,0 ωρών μετά τη δόση. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου ($AUC_{0-\infty}$) του telbivudine ήταν $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (μέσος όρος $\pm$ SD). Οι διακυμάνσεις μεταξύ διαφορετικών ασθενών (CV%) για μετρήσεις συστηματικών εκθέσεων (C_{max} , $AUC_{0-\infty}$) ήταν συνήθως 30% περίπου. Τα επικαλύμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που περιέχουν 600 mg telbivudine είναι βιοισοδύναμα με 30 ml πόσιμοι διαλύματος telbivudine (20 mg/ml).

Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση από του στόματος

Η απορρόφηση του telbivudine και η έκθεση σε αυτό δεν επηρεάστηκαν όταν μια εφάπαξ δόση 600 mg χορηγήθηκε μαζί με τροφή.

Κατανομή

Η *in vitro* σύνδεση του telbivudine στις πρωτεΐνες του πλάσματος του ανθρώπου είναι μικρή (3,3%).

Βιομετασχηματισμός

Δεν εντοπίστηκαν μεταβολίτες του telbivudine μετά από χορήγηση ^{14}C -telbivudine σε ανθρώπους. Το telbivudine δεν είναι υπόστρωμα, αναστολέας ή επαγωγέας του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP450).

Αποβολή

Μετά τη μέγιστη συγκέντρωση, τα επίπεδα του telbivudine στο πλάσμα μειώθηκαν με διεκθετικό τρόπο, με τελική ημιζωή για την απομάκρυνση ($t_{1/2}$) $41,8 \pm 11,8$ ώρες. Το telbivudine απομακρύνεται κυρίως μέσω απέκκρισης της αναλλοίωτης ουσίας στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση του telbivudine προσεγγίζει το φυσιολογικό ρυθμό πειραματικής διήθησης, υποδεικνύοντας ότι η διήθηση είναι ο κύριος μηχανισμός απέκκρισης. Περίπου το 42% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα 7 ημέρες μετά από εφάπαξ δόση 600 mg telbivudine από του στόματος. Καθώς η νεφρική απέκκριση είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης, στους ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση απαιτείται αναπροσαρμογή του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (βλ. παράγραφο 4.2).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του telbivudine είναι ανάλογη της δόσης σε εύρος 25 έως 1,800 mg. Η φάση σταθερής κατάστασης επιτεύχθηκε μετά από 5 έως 7 ημέρες χορήγησης εφάπαξ ημερησίως με περίπου 1,5 φορές συσσώρευση της συστηματικής έκθεσης, υποδεικνύοντας μία δραστική ημιζωή συσσώρευσης 15 ωρών περίπου. Μετά από χορήγηση telbivudine 600 mg εφάπαξ ημερησίως, οι κατώτερες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση στο πλάσμα ήταν περίπου 0,2-0,3 $\mu\text{g/ml}$.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Δεν παρατηρούνται σχετιζόμενες με το φύλο σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του telbivudine.

Φυλή

Δεν παρατηρούνται σχετιζόμενες με τη φυλή σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του telbivudine.

Παιδιά και ηλικιωμένοι (παιδιά 65 ετών και άνω)

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακοκινητικής σε παιδιά και ηλικιωμένους.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης telbivudine (200, 400 και 600 mg) αξιολογήθηκε σε ασθενείς (χωρίς χρόνια ηπατίτιδα Β) με ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (όπως αξιολογείται μέσω της κάθαρσης κρεατινίνης). Βάσει των αποτελεσμάτων που παρατίθενται στον Πίνακα 9, συνιστάται αναπροσαρμογή του διαστήματος μεταξύ των δόσεων telbivudine σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Πίνακας 9 Παράμετροι φαρμακοκινητικής (μέσος όρος $\pm$ SD) του telbivudine σε ασθενείς με ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία

	Νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης σε ml/min)				
	Φυσιολογική (>80) (n = 8) 600 mg	Ελαφριά (50-80) (n = 8) 600 mg	Μέτρια (30-49) (n = 8) 400 mg	Σοβαρή (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Αιμοδιύλιση (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	32,5 $\pm$ 13,2	67,4 $\pm$ 36,9
CL _{NEΦΡΙΚΗ} (ml/min)	126,7 $\pm$ 48,3	83,3 $\pm$ 20,0	43,3 $\pm$ 20,0	11,7 $\pm$ 0,7	-

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση

Η αιμοδιύλιση (έως και 4 ώρες) μειώνει τη συστηματική έκθεση του telbivudine κατά 23% περίπου. Μετά από την αναπροσαρμογή του διαστήματος μεταξύ των δόσεων με βάση την κάθαρση της κρεατινίνης, δεν είναι απαραίτητη κάποια άλλη τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της συνήθους αιμοδιύλισης (βλ. παράγραφο 4.2). Το telbivudine πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του telbivudine έχει μελετηθεί σε ασθενείς (χωρίς χρόνια ηπατίτιδα Β) με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία και σε μερικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Δεν καταγράφηκαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του telbivudine μεταξύ των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία και αυτών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποδεικνύουν ότι δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Το telbivudine δεν φάνηκε να έχει καρκινογόνο δράση. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αύξησης τοξικής επίδρασης του telbivudine σε τυπικούς ελέγχους τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Σε κουνέλια, δόσεις telbivudine που οδηγούσαν σε επίπεδα έκθεσης 37 φορές μεγαλύτερα από αυτά που παρατηρούνται στον άνθρωπο στη θεραπευτική δόση (600 mg) σχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση αποβολής και πρόωρου τοκετού. Αυτή η επίδραση αποδόθηκε στην επακόλουθο μητρικής τοξικότητας.

Η γονιμότητα αξιολογήθηκε σε συμβατικές μελέτες που έγιναν σε ενήλικες αρουραίους και ως μέρος μια μελέτης για τη νεανική τοξικότητα.

Σε ενήλικες αρουραίους, η γονιμότητα μειώθηκε όταν τόσο οι άρρενες όσο και οι θήλυς αρουραίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με telbivudine σε δόσεις 500 ή 1000 mg/kg/ημέρα. (χαμηλότερος δείκτης γονιμότητας σύγκριση με ταυτόχρονη ομάδα ελέγχου). Δεν υπήρχαν ανωμαλίες στη μορφολογία ή τη λειτουργικότητα του σπέρματος και οι όρχεις και οι ωοθήκες δεν είχαν ιστολογικά ευρήματα.

Δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία διαταραγμένης γονιμότητας σε άλλες μελέτες όταν είτε οι αρρένες είτε οι θήλυς αρουραίοι έλαβαν θεραπεία σε δόσεις ως 2000 mg/kg/ημέρα και ζευγάρωσαν με αρουραίους που δεν είχαν λάβει θεραπεία (επίπεδα συστηματικής έκθεσης 6-14 φορές υψηλότερα από αυτά που επιτυγχάνονται σε ανθρώπους).

Στη μελέτη νεανικής τοξικότητας, οι αρουραίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία από την ημέρα 14 ως την ημέρα 70 μετά τη γέννηση και ζευγαρώθηκαν με αρουραίους που ελάμβαναν την ίδια θεραπεία. (χωρίς αμφιθαλές ζευγάρωμα). Η γονιμότητα ήταν μειωμένη σε ζεύγη στα οποία χορηγήθηκαν ≥ 1000 mg/kg/ημέραόπως φάνηκε από μειώσεις στους δείκτες γονιμότητας και ζευγαρώματος και το μειωμένο ποσοστό σύληψης. Εντούτοις οι παράμετροι των ωοθηκών και της μήτρας των θηλέων που ζευγάρωσαν με επιτυχία δεν είχαν επηρεαστεί.

Το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (*no observed adverse effect level* NOAEL) για επίδραση στη γονιμότητα ή τις παραμέτρους ζευγαρώματος ισοδυναμούσε με 250 mg/kg/ημέρα τα οποία παρείχαν επίπεδα έκθεσης 2,5 ως 2,8 φορές υψηλότερα αυτών που επιτυγχάνονται στους ανθρώπους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία με τη θεραπευτική δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Benzoic acid (E210)
Σακχαρίνη νατριούχος
Βελτιωτικό γεύσης καρποί πασιφλώρας
Νατρίου υδροξείδιο
Κιτρικό οξύ
Υδωρ κεκαθαρμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Να χρησιμοποιείται εντός δύο μηνών από το άνοιγμα της φιάλης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες των 300 ml από καφέ γυαλί με πώμα ασφαλείας για παιδιά, που περιλαμβάνει ένα δίσκο σφράγισης από πολυαιθυλένιο και δακτύλιο ασφαλείας, ένα δοσιμετρικό κύπελλο από πολυπροπυλένιο με εγχάρακτες διαβαθμίσεις από 5 ως 30 ml σε αυξανόμενα διαστήματα των 5 ml και μία σύριγγα για χορήγηση από στόματος από πολυπροπυλένιο με διαβαθμίσεις από 1 ml ως 10 ml σε αυξανόμενα διαστήματα των 0,5 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/388/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Απριλίου 2007
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Δεκεμβρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΑΣ
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι, Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίζει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή βελτιστοποίηση κινδύνου).

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sebivo 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
telbivudine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα δισκίο περιέχει 600 mg telbivudine.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Μην μασήσετε, κόψετε ή θρυμματίσετε το δισκίο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/388/001 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/388/002 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Sebivo 600 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sebivo 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
telbivudine

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sebivo 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα
telbivudine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml περιέχει 20 mg telbivudine.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει νάτριο. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα

1 φιάλη που περιέχει 300 ml πόσιμου διαλύματος [μόνο στον χάρτινο περιέκτη]
1 κύπελλο + 1 σύριγγα για χορήγηση από στόματος [μόνο στον χάρτινο περιέκτη]
300 ml [μόνο στην επισήμανση φιάλης]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΕΣ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Το φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Να χρησιμοποιείται εντός δύο μηνών από το άνοιγμα της φιάλης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/388/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Sebivo 20 mg/ml [μόνο στον χάρτινο περιέκτη]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D) [μόνο στον χάρτινο περιέκτη]

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ [μόνο στον χάρτινο περιέκτη]

PC:

SN:

NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Sebivo 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Telbivudine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Sebivo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sebivo
3. Πώς να πάρετε το Sebivo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sebivo
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sebivo και ποια είναι η χρήση του

Το Sebivo περιέχει τη δραστική ουσία telbivudine. Το Sebivo ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιικά φάρμακα και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από ιούς.

Το Sebivo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με χρόνια ηπατίτιδα Β. Η έναρξη της θεραπείας με Sebivo θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν δεν είναι δυνατή ή κατάλληλη η χρήση κάποιου εναλλακτικού φαρμάκου στο οποίο ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξει ανοχή. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια θεραπεία είναι πιο κατάλληλη για εσάς.

Η ηπατίτιδα Β προκαλείται από τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, ο οποίος πολλαπλασιάζεται στο ήπαρ και προκαλεί ηπατική βλάβη. Η θεραπεία με Sebivo μειώνει την ποσότητα του ιού της ηπατίτιδας Β στον οργανισμό αποτρέποντας την ανάπτυξή του, με αποτέλεσμα μικρότερη ηπατική βλάβη και βελτιωμένη ηπατική λειτουργία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sebivo

Πριν πάρετε το Sebivo

- σε περίπτωση αλλεργίας στη telbivudine ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που υποβάλλεσθε σε θεραπεία με πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα (βλ. «Λήψη άλλων φαρμάκων»).

Εάν το παραπάνω ισχύει για εσάς, **μην πάρετε το Sebivo. Συζητήστε με τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Sebivo:

- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν νεφρολογικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει εργαστηριακές εξετάσεις για να ελέγξει εάν οι νεφροί σας λειτουργούν σωστά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει να αλλάξετε τη συχνότητα που παίρνετε το Sebivo.
- εάν πάσχετε από κίρρωση του ήπατος (μια σοβαρή κατάσταση που προκαλεί ηπατικές «ουλές»). Σε αυτή την περίπτωση, ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθήσει πιο στενά.
- εάν έχετε λάβει ηπατικό μόσχευμα.
- εάν παίρνετε φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν μυϊκά προβλήματα (συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε αμφιβολίες).
- εάν έχετε προσβληθεί από τον ιό HIV, τον ιό της ηπατίτιδας C ή D, ή εάν έχετε λάβει θεραπεία με αντιικά φάρμακα.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, **ενημερώστε τον γιατρό σας προτού πάρετε το Sebivo.**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sebivo:

- Το Sebivo μπορεί να προκαλέσει επίμονη ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία, ή μυϊκό πόνο (μυοπάθεια). Τα συμπτώματα από τους μυς μπορεί να επιδεινωθούν και να γίνουν σοβαρά, οδηγώντας μερικές φορές σε μυϊκή καταστροφή (ραβδομυόλυση) η οποία μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη.
- Όχι συχνά το Sebivo μπορεί να προκαλέσει αιμωδία (μούδιασμα), αίσθημα νυγμού (μυρμήγκιασμα), πόνο και/ή αίσθηση καύσου στους βραχίονες και/ή στις κνήμες (περιφερική νευροπάθεια).

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Sebivo **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων αυτού του είδους

Το Sebivo μπορεί να προκαλέσει περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα (γαλακτική οξέωση) η οποία συνήθως σχετίζεται με διόγκωση του ήπατος (ηπατομεγαλία). Η γαλακτική οξέωση είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που μερικές φορές μπορεί να αποβεί θανατηφόρα. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά όσο παίρνετε το Sebivo. Εάν εμφανίσετε μυϊκό πόνο, έντονο και επίμονο στομαχικό πόνο με ναυτία και έμετο, έντονη και επίμονη δύσπνοια, κόπωση ή ενόχληση στην κοιλιά κατά τη διάρκεια της λήψης του Sebivo, ενημερώστε **αμέσως τον γιατρό σας.**

Μερικοί άνθρωποι μπορεί να παρουσιάσουν πολύ σοβαρά συμπτώματα ηπατίτιδας όταν σταματήσουν να παίρνουν φάρμακα όπως το Sebivo. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την υγεία σας και θα κάνει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει το ήπαρ σας αφού σταματήσετε την θεραπεία με Sebivo. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για κάθε νέο ή ασυνήθιστο σύμπτωμα που παρατηρείτε μετά από τη διακοπή της θεραπείας (δείτε στην παράγραφο 3 αυτού του φυλλαδίου το τμήμα «Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Sebivo»).

Προσέξτε να μην μολύνετε άλλους ανθρώπους

Ακόμη και αν παίρνετε Sebivo, μπορεί να μεταδώσετε τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) σε άλλους μέσω της σεξουαλικής επαφής ή της έκθεσης σε μολυσμένο αίμα ή άλλα σωματικά υγρά. Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με σύντροφο που δεν έχει ανοσία κατά της ηπατίτιδας B, χρησιμοποιείτε πάντοτε προφυλακτικά και αποφύγετε οποιαδήποτε άλλη ανταλλαγή σωματικών υγρών. Μην χρησιμοποιείτε ποτέ την ίδια βελόνα με άλλους. Μην μοιράζεστε προσωπικά αντικείμενα που μπορεί να έχουν πάνω τους αίμα ή σωματικά υγρά όπως οδοντόβουρτσες ή ξυραφάκια. Διατίθεται ένα εμβόλιο για την πρόληψη της λοίμωξης από HBV.

Παιδιά και έφηβοι

Το Sebivo δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Sebivo

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας πρέπει να είναι ενήμεροι για άλλα φάρμακα που μπορεί να παίρνετε, καθώς ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τους νεφρούς σας και το Sebivo απομακρύνεται από τον οργανισμό κυρίως μέσω των νεφρών στα ούρα.

Μην πάρετε το Sebivo αν υποβάλλεσθε σε θεραπεία με πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα (βλ. «Μην πάρετε το Sebivo»), γιατί ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, πόνο και/ή αίσθηση καύσου στους βραχίονες και/ή στις κνήμες). Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν υποβάλλεστε σε θεραπεία με ιντερφερόνη.

Κύηση και θηλασμός

- Μην χρησιμοποιείτε το Sebivo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός και εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Sebivo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Εάν έχετε ηπατίτιδα Β και μείνετε έγκυος, συζητήστε με τον γιατρό σας για το πώς μπορείτε να προστατέψετε με τον καλύτερο τρόπο το μωρό σας. Το Sebivo μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο να μεταδώσετε τον ιό της ηπατίτιδας Β στο αγέννητο μωρό σας εάν ληφθεί σε συνδυασμό με ανοσοσφαιρίνη έναντι της Ηπατίτιδας Β και με το εμβόλιο της Ηπατίτιδας Β.
- Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sebivo. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Sebivo επηρεάζει ελάχιστα την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν αισθάνεσθε ζάλη το διάστημα που παίρνετε αυτό το φάρμακο, μην οδηγείτε όχημα και μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Sebivo

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Sebivo να πάρετε

Η συνιστάμενη δόση του Sebivo είναι ένα δισκίο 600 mg μία φορά την ημέρα. Να παίρνετε το δισκίο περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Το δισκίο μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Καταπιείτε το ολόκληρο με νερό. Μην το μασήσετε, το κόψετε ή το θρυμματίσετε.

Μπορεί να χρειαστεί να παίρνετε το Sebivo λιγότερο συχνά εάν έχετε νεφρολογικά προβλήματα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν νεφρολογικά προβλήματα.

Για πόσο διάστημα να πάρετε το Sebivo

Συνεχίστε να παίρνετε το Sebivo κάθε μέρα για όσο διάστημα σας συνέστησε ο γιατρός σας. Μην αλλάξετε τη δόση σας ή διακόψετε τη λήψη του Sebivo χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία, που πιθανά να διαρκέσει μήνες ή χρόνια. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά για να ελέγχει ότι η θεραπεία έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sebivo από την κανονική

Εάν λάβετε πολύ μεγάλη ποσότητα του Sebivo, ή εάν κάποιος άλλος πάρει τα δισκία σας κατά λάθος, επισκεφθείτε αμέσως τον γιατρό ή το νοσοκομείο για να σας δώσουν συμβουλές. Να έχετε μαζί σας τη συσκευασία με τα δισκία και να την δείξετε στον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sebivo

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sebivo, πάρτε το μόλις το θυμηθείτε και μετά πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα.
- Ωστόσο, εάν απομένουν λιγότερες από 4 ώρες έως την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Αυτό μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας εάν έχετε αμφιβολίες για το τι να κάνετε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Sebivo

Η διακοπή της θεραπείας με Sebivo μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της λοίμωξής σας από τον ιό της ηπατίτιδας Β π.χ. εξέλιξη της νόσου και μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις (αύξηση του ιικού φορτίου, αύξηση της ALT). Μην σταματήσετε το Sebivo εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Για όσο διάστημα παίρνετε το Sebivo, βεβαιωθείτε ότι θα έχετε επαρκές απόθεμα Sebivo.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την υγεία σας και θα πραγματοποιεί τακτικά αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει την κατάσταση του ήπατός σας μετά τη διακοπή της θεραπείας με Sebivo. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρατηρούνται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές:

- Επίμονη μυϊκή αδυναμία, ή μυϊκός πόνος
- Αιμωδία (μούδιασμα), νυγμούς (μυρμήγκιασμα), αίσθηση πόνου και/ή καύσου στους βραχίονες και/ή στις κνήμες.

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Το Sebivo μπορεί επίσης να προκαλέσει και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες)

- Ζάλη, κεφαλαλγία
- Βήχας
- Διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), στομαχικό (κοιλιακό) άλγος
- Δερματικό εξάνθημα
- Κόπωση
- Αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων που δείχνουν υψηλότερα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων (π.χ. ALT, AST), αμυλάσης, λιπάσης ή κινάσης της κρεατίνης

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 χρήστες)

- Πόνος στις αρθρώσεις
- Επώμηση μυϊκή αδυναμία ή μυϊκός πόνος (μυοπάθεια /μυοσίτιδα), μυϊκές κράμπες
- Πόνος στην πλάτη, τον αυχένα και τα λαγόνια
- Αιμωδία, αίσθημα νυγμού (μυρμήγκιασμα), πόνο και/ή καύσο στους βραχίονες και/ή στις κνήμες ή γύρω από το στόμα
- Πόνος χαμηλά στην πλάτη ή στο γοφό που μπορεί να αντανακλά και στο πόδι (ischialgia)
- Διαταραχή της γεύσης
- Αίσθημα αδιαθεσίας (κακουχία)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 χρήστες)

- Περίσσια γαλακτικού οξέος στο αίμα (γαλακτική οξέωση)
- Αποδόμηση των μυών (ραβδομυόλυση).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Sebivo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν η συσκευασία έχει υποστεί φθορά ή φέρει ενδείξεις αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sebivo

- Η δραστική ουσία είναι το telbivudine. Κάθε δισκίο περιέχει 600 mg telbivudine.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, μαγνήσιο στεατικό, υδρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη.

Εμφάνιση του Sebivo και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά προς υποκίτρινα, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εντυπωμένα τα αρχικά «LDT» στη μία πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Sebivo παρέχονται σε συσκευασίες των 28 δισκίων ή των 98 δισκίων. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

Παρασκευαστής

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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: +49 911 573 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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Sebivo 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα Telbivudine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Sebivo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sebivo
3. Πώς να πάρετε το Sebivo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sebivo
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sebivo και ποια είναι η χρήση του

Το Sebivo περιέχει τη δραστική ουσία telbivudine. Το Sebivo ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιικά φάρμακα και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από ιούς.

Το Sebivo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με χρόνια ηπατίτιδα Β. Η έναρξη της θεραπείας με Sebivo θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν δεν είναι δυνατή ή κατάλληλη η χρήση κάποιου εναλλακτικού φαρμάκου στο οποίο ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξει ανοχή. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια θεραπεία είναι πιο κατάλληλη για εσάς.

Η ηπατίτιδα Β προκαλείται από τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, ο οποίος πολλαπλασιάζεται στο ήπαρ και προκαλεί ηπατική βλάβη. Η θεραπεία με Sebivo μειώνει την ποσότητα του ιού της ηπατίτιδας Β στον οργανισμό αποτρέποντας την ανάπτυξή του, με αποτέλεσμα μικρότερη ηπατική βλάβη και βελτιωμένη ηπατική λειτουργία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sebivo

Πριν πάρετε το Sebivo

- σε περίπτωση αλλεργίας στη telbivudine ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που υποβάλλεσθε σε θεραπεία με πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα (βλ. «Λήψη άλλων φαρμάκων»).

Εάν το παραπάνω ισχύει για εσάς, **μην πάρετε το Sebivo. Συζητήστε με τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Sebivo:

- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν νεφρολογικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει εργαστηριακές εξετάσεις για να ελέγξει εάν οι νεφροί σας λειτουργούν σωστά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει να αλλάξετε τη συχνότητα που παίρνετε το Sebivo.
- εάν πάσχετε από κίρρωση του ήπατος (μια σοβαρή κατάσταση που προκαλεί ηπατικές «ουλές»). Σε αυτή την περίπτωση, ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθήσει πιο στενά.
- εάν έχετε λάβει ηπατικό μόσχευμα.
- εάν παίρνετε φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν μυϊκά προβλήματα (συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε αμφιβολίες).
- εάν έχετε προσβληθεί από τον ιό HIV, τον ιό της ηπατίτιδας C ή D, ή εάν έχετε λάβει θεραπεία με αντιικά φάρμακα.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, **ενημερώστε τον γιατρό σας προτού πάρετε το Sebivo.**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sebivo:

- Το Sebivo μπορεί να προκαλέσει επίμονη ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία, ή μυϊκό πόνο (μυοπάθεια). Τα συμπτώματα από τους μυς μπορεί να επιδεινωθούν και να γίνουν σοβαρά, οδηγώντας μερικές φορές σε μυϊκή καταστροφή (ραβδομυόλυση) η οποία μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη.
- Όχι συχνά το Sebivo μπορεί να προκαλέσει αιμωδία (μούδιασμα), αίσθημα νυγμού (μυρμήγκιασμα), πόνο και/ή αίσθηση καύσου στους βραχίονες και/ή στις κνήμες (περιφερική νευροπάθεια).

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Sebivo **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων αυτού του είδους

Το Sebivo μπορεί να προκαλέσει περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα (γαλακτική οξέωση) η οποία συνήθως σχετίζεται με διόγκωση του ήπατος (ηπατομεγαλία). Η γαλακτική οξέωση είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που μερικές φορές μπορεί να αποβεί θανατηφόρα. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά όσο παίρνετε το Sebivo. Εάν εμφανίσετε μυϊκό πόνο, έντονο και επίμονο στομαχικό πόνο με ναυτία και έμετο, έντονη και επίμονη δύσπνοια, κόπωση ή ενόχληση στην κοιλιά κατά τη διάρκεια της λήψης του Sebivo, ενημερώστε **αμέσως τον γιατρό σας.**

Μερικοί άνθρωποι μπορεί να παρουσιάσουν πολύ σοβαρά συμπτώματα ηπατίτιδας όταν σταματήσουν να παίρνουν φάρμακα όπως το Sebivo. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την υγεία σας και θα κάνει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει το ήπαρ σας αφού σταματήσετε την θεραπεία με Sebivo. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για κάθε νέο ή ασυνήθιστο σύμπτωμα που παρατηρείτε μετά από τη διακοπή της θεραπείας (δείτε στην παράγραφο 3 αυτού του φυλλαδίου το τμήμα «Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Sebivo»).

Προσέξτε να μην μολύνετε άλλους ανθρώπους

Ακόμη και αν παίρνετε Sebivo, μπορεί να μεταδώσετε τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) σε άλλους μέσω της σεξουαλικής επαφής ή της έκθεσης σε μολυσμένο αίμα ή άλλα σωματικά υγρά. Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με σύντροφο που δεν έχει ανοσία κατά της ηπατίτιδας B, χρησιμοποιείτε πάντοτε προφυλακτικά και αποφύγετε οποιαδήποτε άλλη ανταλλαγή σωματικών υγρών. Μην χρησιμοποιείτε ποτέ την ίδια βελόνα με άλλους. Μην μοιράζεστε προσωπικά αντικείμενα που μπορεί να έχουν πάνω τους αίμα ή σωματικά υγρά όπως οδοντόβουρτσες ή ξυραφάκια. Διατίθεται ένα εμβόλιο για την πρόληψη της λοίμωξης από HBV.

Παιδιά και έφηβοι

Το Sebivo δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Sebivo

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας πρέπει να είναι ενήμεροι για άλλα φάρμακα που μπορεί να παίρνετε, καθώς ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τους νεφρούς σας και το Sebivo απομακρύνεται από τον οργανισμό κυρίως μέσω των νεφρών στα ούρα.

Μην πάρετε το Sebivo αν υποβάλλεσθε σε θεραπεία με πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα (βλ. «Μην πάρετε το Sebivo»), γιατί ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, πόνο και/ή αίσθηση καύσου στους βραχίονες και/ή στις κνήμες). Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν υποβάλλεστε σε θεραπεία με ιντερφερόνη.

Κύηση και θηλασμός

- Μην χρησιμοποιείτε το Sebivo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός και εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Sebivo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Εάν έχετε ηπατίτιδα Β και μείνετε έγκυος, συζητήστε με τον γιατρό σας για το πώς μπορείτε να προστατέψετε με τον καλύτερο τρόπο το μωρό σας. Το Sebivo μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο να μεταδώσετε τον ιό της ηπατίτιδας Β στο αγέννητο μωρό σας εάν ληφθεί σε συνδυασμό με ανοσοσφαιρίνη έναντι της Ηπατίτιδας Β και με το εμβόλιο της Ηπατίτιδας Β.
- Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sebivo. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Sebivo επηρεάζει ελάχιστα την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν αισθάνεσθε ζάλη το διάστημα που παίρνετε αυτό το φάρμακο, μην οδηγείτε όχημα και μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Sebivo περιέχει νάτριο

Το πόσιμο διάλυμα Sebivo περιέχει περίπου 47 mg νατρίου ανά δόση των 600 mg (30 ml). Εάν είστε σε δίαιτα ελεγχόμενης πρόσληψης νατρίου, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

3. Πώς να πάρετε το Sebivo

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Sebivo να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση του Sebivo είναι 30 ml πόσιμου διαλύματος (600 mg telbivudine) μία φορά την ημέρα. Να παίρνετε το Sebivo περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Για πλήρεις οδηγίες σχετικά με τον τρόπο λήψης του Sebivo, δείτε την παράγραφο «οδηγίες χρήσεως» στο τέλος αυτού του φυλλαδίου.

Αφαιρέστε το δοσιμετρικό κύπελλο και ανοίξτε τη φιάλη. Αργά και προσεκτικά αδειάστε το διάλυμα από τη φιάλη στο δοσιμετρικό κύπελλο μέχρι τη συνταγογραφημένη ποσότητα. Καταπιείτε όλο το περιεχόμενο του δοσιμετρικού κυπέλλου αμέσως.

Αν δεν μπορείτε να μετρήσετε με ακρίβεια τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί χρησιμοποιώντας μόνο το δοσιμετρικό κύπελλο, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος. Λεπτομερείς οδηγίες για το πώς να τη χρησιμοποιήσετε δίνονται στην παράγραφο «οδηγίες χρήσεως».

Η δόση σας μπορεί να μειωθεί αν έχετε νεφρικά προβλήματα. Ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε ή είχατε ποτέ ποτέ οποιαδήποτε νεφρικά προβλήματα.

Για πόσο διάστημα να πάρετε το Sebivo

Συνεχίστε να παίρνετε το Sebivo κάθε μέρα για όσο διάστημα σας συνέστησε ο γιατρός σας. Μην αλλάξετε τη δόση σας ή διακόψετε τη λήψη του Sebivo χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία, που πιθανά να διαρκέσει μήνες ή χρόνια. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά για να ελέγχει ότι η θεραπεία έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sebivo από την κανονική

Εάν λάβετε πολύ μεγάλη ποσότητα του Sebivo, ή εάν κάποιος άλλος πάρετε πόσιμο διάλυμα σας κατά λάθος, επισκεφθείτε αμέσως τον γιατρό ή το νοσοκομείο για να σας δώσουν συμβουλές. Να έχετε μαζί σας τη συσκευασία και να την δείξετε στον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sebivo

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sebivo, πάρτε το μόλις το θυμηθείτε και μετά πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα.
- Ωστόσο, εάν απομένουν λιγότερες από 4 ώρες έως την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αυτό μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας εάν έχετε αμφιβολίες για το τι να κάνετε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Sebivo

Η διακοπή της θεραπείας με Sebivo μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της λοίμωξής σας από τον ιό της ηπατίτιδας (π.χ. εξέλιξη της νόσου και μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις (αύξηση του ιικού φορτίου, αύξηση της ALT). Μην σταματήσετε το Sebivo εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Για όσο διάστημα παίρνετε το Sebivo, βεβαιωθείτε ότι θα έχετε επαρκές απόθεμα Sebivo.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την υγεία σας και θα πραγματοποιεί τακτικά αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει την κατάσταση του ήπατός σας μετά τη διακοπή της θεραπείας με Sebivo. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές:

- Επίμονη μυϊκή αδυναμία, ή μυϊκός πόνος
- Αιμωδία (μούδιασμα), νυγμούς (μυρμήγκιασμα), αίσθηση πόνου και/ή καύσου στους βραχίονες και/ή στις κνήμες.

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Το Sebivo μπορεί επίσης να προκαλέσει και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες)

- Ζάλη, κεφαλαλγία
- Βήχας
- Διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), στομαχικό (κοιλιακό) άλγος
- Δερματικό εξάνθημα
- Κόπωση
- Αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων που δείχνουν υψηλότερα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων (π.χ. ALT, AST), αμυλάσης, λιπάσης ή κινάσης της κρεατίνης

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 χρήστες)

- Πόνος στις αρθρώσεις
- Επίμονη μυϊκή αδυναμία ή μυϊκός πόνος (μυοπάθεια / μυοστίδια), μυϊκές κράμπες
- Πόνος στην πλάτη, τον αυχένα και τα λαγόνια
- Αιμωδία, αίσθημα νυγμού (μυρμήγκιασμα), πόνο και/ή καύσο στους βραχίονες και/ή στις κνήμες ή γύρω από το στόμα
- Πόνος χαμηλά στην πλάτη ή στο γοφό που μπορεί να αντανακλά και στο πόδι (ισχιαλγία)
- Διαταραχή της γεύσης
- Αίσθημα αδιαθεσίας (κακουχία)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 χρήστες)

- Περίσσια γαλακτικού οξέος στο αίμα (γαλακτική οξέωση)
- Αποδόμηση των μυών (ραβδολυόλυση).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Sebivo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την ετικέτα της φιάλης. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

Να χρησιμοποιείται εντός δύο μηνών από το άνοιγμα της φιάλης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sebivo

- Η δραστική ουσία είναι το telbivudine. 30 ml πόσιμου διαλύματος περιέχουν 600 mg telbivudine.
- Τα άλλα συστατικά είναι: βενζοϊκό οξύ, σακχαρίνη νατρίουχος, βελτιωτικό γεύσης καρποί πασιφλώρας, νατρίου υδροξειδίου, κιτρικό οξύ, ύδωρ κεκαθαμένο.

Εμφάνιση του Sebivo και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Sebivo 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα διατίθεται ως 300 ml διαυγές, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο διάλυμα σε φιάλες των 300 ml από καφέ γυαλί με πώμα ασφαλείας για παιδιά, που περιλαμβάνει ένα δίσκο σφράγισης από πολυαιθυλένιο και δακτύλιο ασφαλείας. Η συσκευασία περιέχει ένα δοσιμετρικό κύπελλο από πολυπροπυλένιο με εγχάρακτες διαβαθμίσεις από 5 έως 30 ml σε αυξανόμενα διαστήματα των 5 ml και μία σύριγγα για χορήγηση από στόματος από πολυπροπυλένιο με διαβαθμίσεις από 1 ml ως 10 ml σε αυξανόμενα διαστήματα των 0,5 ml.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

Παρασκευαστής

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετική με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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 67 887 000

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Απτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

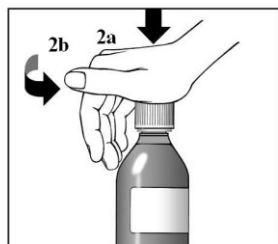
ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΕΩΣ

Παρακαλώ διαβάστε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες ώστε να μάθετε να χρησιμοποιείτε σωστά το διάλυμα.



1. Φιάλη που περιέχει το πόσιμο διάλυμα.
2. Πώμα ασφαλείας για τα παιδιά με δακτύλιο ασφαλείας. Κλείνετε πάντα τη φιάλη με το πώμα μετά τη χρήση.
3. Δοσιμετρικό κύπελλο για την μέτρηση της δόσης. Πάντοτε να τοποθετείτε ξανά το κύπελλο πάνω από το πώμα μετά τη χρήση και τον καθαρισμό.
4. Σύριγγα για χορήγηση από στόματος για τη μέτρηση των δόσεων που δεν μπορούν να υπολογιστούν με ακρίβεια με τη χρήση του κυπέλλου.

Ετοιμάζοντας μια δόση του φαρμάκου χρησιμοποιώντας το δοσιμετρικό κύπελλο

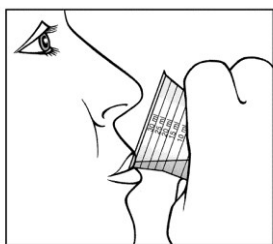


1. Αφαιρέστε το δοσιμετρικό κύπελλο.
2. Πιέστε προς τα κάτω (2a) και ταυτόχρονα στρίψτε το πώμα ασφαλείας για τα παιδιά (2b) προς τα αριστερά για να ανοίξετε τη φιάλη.

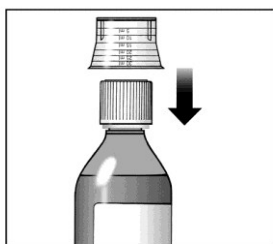


3. Προτού ρίξετε διάλυμα στο κύπελλο ελέγξτε τη θέση της σωστής διαβάθμισης ώστε να αποφύγετε απώλεια ή απόρριψη. Κρατώντας το κύπελλο στο επίπεδο των ματιών, προσεκτικά και αργά αδειάστε την ποσότητα που έχει συνταγογραφηθεί από τη φιάλη στο δοσιμετρικό κύπελλο έως ότου το διάλυμα φτάσει την κορυφή της κατάλληλης διαβάθμισης.

Σημείωση: Αν η ποσότητα που έχει μεταφερθεί στο κύπελλο ξεπερνά την απαιτούμενη δόση πετάξτε το περίσσειμα στο νεροχύτη. Μην το ξαναβάλετε μέσα στη φιάλη.

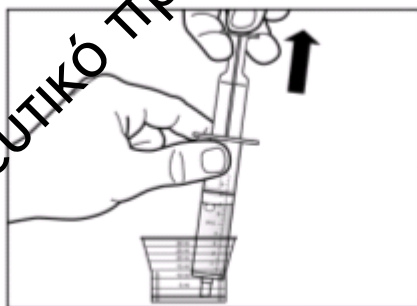
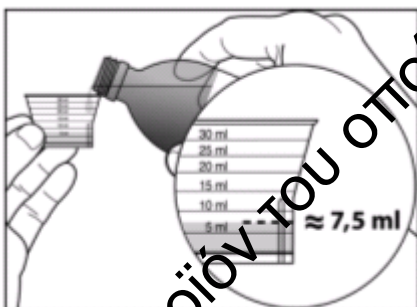
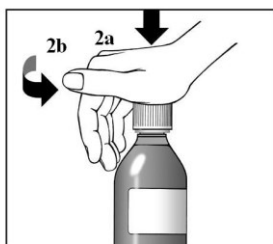


4. Πιείτε το διάλυμα ή χορηγήστε το στον ασθενή αμέσως.
5. κλείστε τη φιάλη βιδώνοντας το καπάκι σφιχτά.

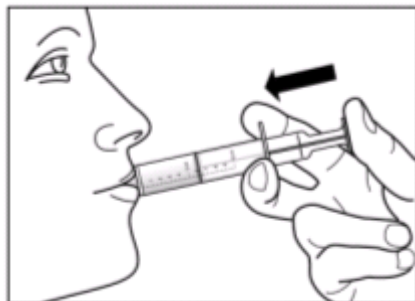
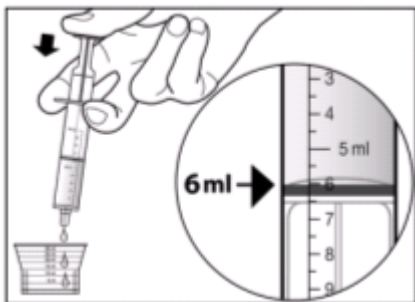
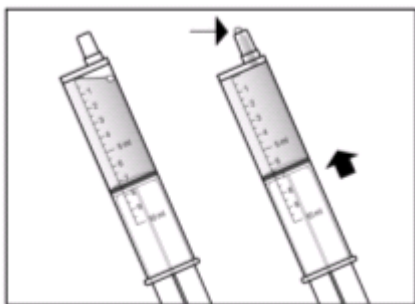


6. Αμέσως ξεπλύνετε το δοσιμετρικό κύπελλο με νερό.
7. Απομακρύνετε το νερό από το δοσιμετρικό κύπελλο, σκουπίστε το με ένα καθαρό χαρτομάντιλο και τοποθετήστε το πάλι πάνω από το πόμα.

Ετοιμάζοντας μια δόση 6 ml του φαρμάκου χρησιμοποιώντας τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος



1. Αφαιρέστε το δοσιμετρικό κύπελλο.
2. Πιέστε προς τα κάτω (2a) και ταυτόχρονα στρίψτε το πόμα ασφαλείας για τα παιδιά (2b) προς τα αριστερά για να ανοίξετε τη φιάλη.
3. Προτού ρίξετε διάλυμα στο κύπελλο ελέγξτε τη θέση των διαβαθμίσεων 5 και 10 ml ώστε να αποφύγετε απώλεια ή απόρριψη. Κρατώντας το κύπελλο στο επίπεδο των ματιών, προσεκτικά και αργά αδειάστε την ποσότητα που έχει συνταγογραφηθεί από τη φιάλη στο δοσιμετρικό κύπελλο έως ότου το διάλυμα φτάσει περίπου στο μέσο της απόστασης των διαβαθμίσεων για τα 5 ml και τα 10 ml.
4. Αναρροφήστε όλο το διάλυμα από το κύπελλο στη σύριγγα.



5. Γυρίστε τη σύριγγα σε όρθια θέση και γύρετε την ελαφρά ώστε οι φυσαλίδες του αέρα να ανέβουν στην κορυφή.
6. Πιέστε προσεκτικά και αργά το έμβολο για να απομακρύνετε τον αέρα έως ότου μια μικρή σταγόνα διαλύματος εμφανισθεί.

7. Κρατήστε τη σύριγγα πάνω από το κύπελλο.
8. Πιέστε το έμβολο αργά και προσεκτικά έως ότου το διάλυμα φθάσει τη διαβάθμιση των 6 ml.

9. Καταπιείτε το διάλυμα αμέσως απευθείας από τη σύριγγα.
10. Πετάξτε το διάλυμα που μείνει στο κύπελλο στο νεροχύτη. Μην το ξαναβάλετε μέσα στη φιάλη καθώς αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει μόλυνση.
11. Κλείστε τη φιάλη σφιχτά.
12. Ξεπλύνετε το κύπελλο και τη σύριγγα με καθαρό νερό.
13. Στεγνώστε το κύπελλο με ένα καθαρό χαρτομάντιλο και τοποθετήστε το πάλι πάνω από το πόμα της φιάλης.
14. Αφήστε τη σύριγγα να στεγνώσει στον αέρα και φυλάξτε τη με τη φιάλη.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την τελμιπιβουδίνη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Με βάση την συγκεντρωτική ανασκόπηση που κατατέθηκε από τον ΚΑΚ με την παρούσα ΕΠΠΑ, συνολικά 96 περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης αναφέρθηκαν με την τελμιπιβουδίνη, μεταξύ των οποίων 54 περιπτώσεις ως δευτεροπαθή συμβάντα μιας σοβαρής υποκείμενης νόσου, όπως η ραβδομυόλυση ή η μυοπάθεια και 26 περιπτώσεις χωρίς προφανή πρωτογενή αιτία, αν και συχνά συνδέονταν με αύξηση της CPK. Επιπλέον, μια βιβλιογραφική αναφορά περιστατικού σοβαρής ανθεκτικής γαλακτικής οξέωσης καταγράφηκε στη διάρκεια της περιόδου της ανασκόπησης και αφορούσε ασθενή που ελάμβανε μονοθεραπεία με τελμιπιβουδίνη και για τον οποίο δεν αναφερόταν καμία υποκείμενη σοβαρή νόσος. Συνολικά, αναφέρθηκαν επτά περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης με θανατηφόρο έκβαση μεταξύ των οποίων έξι περιπτώσεις στις οποίες η γαλακτική οξέωση αναφέρθηκε ως σύμπτωμα ή δευτεροπαθής εκδήλωση της ραβδομυόλυσης. Γενικά, αναγνωρίζεται ότι παραμένει δύσκολο να αποφανθεί κανείς με βεβαιότητα αν η γαλακτική οξέωση προκύπτει μυϊκές ανεπιθύμητες ενέργειες ή αν η γαλακτική οξέωση έπεται της μυϊκής καταστροφής.

Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία, η PRAC έκρινε ότι η ΠΧΠ της τελμιπιβουδίνης θα πρέπει να επικαιροποιηθεί ώστε να ισχυροποιηθεί η παρούσα προειδοποίηση στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ αναφορικά με την γαλακτική οξέωση, υπογραμμίζοντας κυρίως την πιθανώς θανατηφόρο κατάληξη της προκαλούμενης από την τελμιπιβουδίνη γαλακτικής οξέωσης σε υπόβαθρο ραβδομυόλυσης και να διαγραφεί η ισχύουσα πληροφορία στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ ότι με την τελμιπιβουδίνη έχει αναφερθεί γαλακτική οξέωση αποκλειστικά ως δευτεροπαθής εκδήλωση (δεδομένου ότι δεν ισχύει πάντοτε).

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάζονται στην αναθεωρημένη ΕΠΠΑ, η PRAC έκρινε ότι ήταν απαραίτητο να γίνουν αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τελμιπιβουδίνη.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την τελμιπιβουδίνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει τελμιπιβουδίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας.