

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sebivo 600 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje telbivudinum 600 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá až slabě nažloutlá, oválná potahovaná tableta, na jedné straně s potiskem "LDT".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sebivo je indikován k léčbě chronické hepatitidy B u dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater a prokázanou replikací viru, s trvale zvýšenými hladinami alaninaminotransferázy (ALT) v séru a histologicky prokázaným aktivním zánětem a/nebo fibrózou.

Zahájení léčby Sebivem má být zvažováno pouze v případě, kdy alternativní antivirová látka s vyšší genetickou bariérou proti vzniku rezistence není k dispozici nebo její použití není vhodné.

Pro detaily studie a specifické charakteristiky pacientů, na kterých je tato indikace založena, viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou chronické infekční hepatitidy typu B.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka přípravku Sebivo je 600 mg (jedna tableta) podávaná jednou denně.

U pacientů, kteří mají potíže s polykáním tablet, může být zvažováno podávání přípravku Sebivo perorální roztok.

Sledování během léčby

Odpověď na léčbu ve 24. týdnu se ukázala jako prediktivní pro dlouhodobou odpověď na léčbu (viz tabulka 7 v bodě 5.1). HBV DNA hladiny je třeba monitorovat ve 24. týdnu léčby, aby se zajistila kompletní virová suprese (HBV DNA méně než 300 kopií/ml). U pacientů s detekovatelnou hladinou HBV DNA po 24 týdnech léčby je nutné zvážit úpravu léčby.

HBV DNA je třeba monitorovat každých 6 měsíců, aby se zajistila kontinuální odpověď. Pokud je HBV DNA test pozitivní kdykoliv po první odpovědi, je nutné zvážit úpravu léčby. Optimální léčba musí být prováděna testy na rezistenci.

Délka léčby

Optimální délka léčby není známa. O ukončení léčby se rozhoduje následujícím způsobem.

- U HBeAg-pozitivních pacientů bez cirhózy by měla léčba trvat po dobu nejméně 6-12 měsíců po potvrzení sérokonverze HBeAg (vymizení HBeAg a HBV DNA s průkazem anti-HBe) nebo do sérokonverze HBsAg nebo do doby, kdy se prokáže ztráta účinnosti. Sérová hladina ALT a HBV DNA má být po ukončení léčby pravidelně sledována z důvodu detekce pozdějšího virologického relapsu.
- U HBeAg-negativních pacientů bez cirhózy by měla léčba pokračovat nejméně do sérokonverze HBsAg, nebo dokud se neprokáže ztráta účinnosti. Při dlouhodobé léčbě, delší než 2 roky, je doporučeno pravidelné přehodnocování léčby, aby bylo zajištěno, že pokračování ve zvolené léčbě je pro pacienta vhodné.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, může si pacient vzít zapomenutou dávku nejpozději 4 hodiny před další pravidelnou dávkou. Následující dávka má být užitá v obvyklém čase.

Starší pacienti (více než 65 let)

Údaje pro stanovení specifického dávkovacího režimu u pacientů starších než 65 let nejsou dostupné (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu ≥ 50 ml/min není nutná úprava doporučené dávky telbivudinu. Úprava dávkování je nutná u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min, včetně pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) na hemodialýze. K podávání snížené denní dávky se doporučuje použít perorální roztok, jak je popsáno níže v tabulce 1. Jestliže není možné použít perorální roztok, mohou se alternativně použít potahované tablety Sebivo a dávkování musí být upraveno tak, že se prodlouží interval mezi dávkami, jak je popsáno v tabulce 1.

Tabulka 1 Úprava režimu dávkování přípravku Sebivo u pacientů s poruchou funkce ledvin

Clearance kreatininu (ml/min)	Telbivudin 20 mg/ml perorální roztok Úprava denní dávky	Telbivudin 600 mg potahované tablety Alternativní** úprava dávky s prodloužením intervalu mezi dávkami
≥ 50	600 mg (30 ml) jednou denně	600 mg jednou denně
30 - 49	400 mg (20 ml) jednou denně	600 mg jednou za 48 hodin
< 30 (nevyžadující dialýzu)	200 mg (10 ml) jednou denně	600 mg jednou za 72 hodin
ESRD*	120 mg (6 ml) jednou denně	600 mg jednou za 96 hodin

* Terminální stadium onemocnění ledvin

** V případě, že není možné použít perorální roztok

Navrhované úpravy dávky jsou založeny na extrapolaci a nemusí být optimální. Bezpečnost a účinnost uvedených pokynů pro úpravu dávkování nebyly klinicky hodnoceny. Z tohoto důvodu je u těchto pacientů doporučeno pečlivé klinické sledování.

Pacienti s terminálním stadiem onemocnění ledvin

U pacientů s ESRD má být přípravek Sebivo podáván až po hemodialýze (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava doporučeného dávkování přípravku Sebivo (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Sebivo u pediatrické populace nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Sebivo se užívá perorálně s jídlem nebo bez jídla. Tableta se nemá žvýkat, dělit ani drtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinace telbivudinu s pegylovaným nebo standardním interferonem alfa (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těžké akutní exacerbace chronické hepatitidy B jsou relativně časté a jsou charakterizovány přechodným zvýšením sérové ALT. Po zahájení antivirové léčby se mohou u některých pacientů zvýšit hladiny ALT v séru, zatímco hladiny HBV DNA klesnou (viz bod 4.8). U pacientů léčených telbivudinem uplynulo v průměru 4 - 5 týdnů před výskytem exacerbace. Celkově se rychlý vzestup ALT vyskytuje častěji u pacientů s pozitivním nálezem HBeAg, než u pacientů s negativním nálezem HBeAg. U pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním není toto zvýšení sérové ALT obvykle doprovázeno zvýšením hladin sérového bilirubinu nebo jinými známkami jaterní dekompenzace. Riziko jaterní dekompenzace – a následné exacerbace hepatitidy – může být zvýšeno u pacientů s cirhózou. Tito pacienti musí být proto pečlivě sledováni.

Exacerbace hepatitidy byla také hlášena u pacientů, u kterých byla léčba hepatitidy B ukončena. Rychlý vzestup hodnot ALT po léčbě je normálně doprovázen zvýšením hladin HBV DNA v séru a u většiny takovýchto případů bylo prokázáno, že se spontánně upraví. Nicméně byly hlášeny těžké - a někdy fatální – exacerbace po ukončení léčby onemocnění. Z tohoto důvodu mají být jaterní funkce monitorovány v pravidelných intervalech, a to jak klinicky, tak i laboratorně, nejméně po dobu 6 měsíců po ukončení léčby hepatitidy B.

Laktátová acidóza

Při léčbě telbivudinem byly v období po uvedení na trh vzácně hlášeny případy laktátové acidózy. Případy byly častěji sekundární k jiným závažným okolnostem (např. rhabdomyolýze) a/nebo doprovázeny stavy týkajícími se svalů (např. myopatií, myozitidou). Některé případy sekundárního výskytu byly rovněž doprovázeny pankreatitidou, selháním jater/steatózou a selháním ledvin. Bylo hlášeno několik fatálních případů laktátové acidózy sekundární k rhabdomyolýze. Pacienti mají být pečlivě sledováni.

Léčba telbivudinem musí být ukončena při výskytu metabolické/laktátové acidózy neznámé etiologie. Benigní zažívací symptomy, jako je nauzea, zvracení a bolesti břicha, mohou indikovat vývoj mléčné acidózy.

Vliv na svalstvo

Při léčbě telbivudinem byly hlášeny případy myopatií a myalgií vyskytujících se několik týdnů až měsíců po zahájení terapie (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy v období po uvedení telbivudinu na trh (viz bod 4.8).

O myopatii, definované jako přetrvávající nevysvětlitelná svalová bolest a/nebo svalová slabost, bez ohledu na stupeň zvýšení hladin kreatinkinázy (CK), se má uvažovat u kteréhokoliv pacienta s nevysvětlenou difúzní myalgií, svalovou citlivostí na dotek, svalovou slabostí nebo myozitidou

(definovanou jako myopatie s histologickým důkazem svalového poškození). Pacienti mají být upozorněni, aby okamžitě hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou trvalou bolest svalů, citlivost na dotek nebo svalovou slabost. Jestliže se objeví jakýkoli z těchto příznaků, má být provedeno podrobné vyšetření svalů za účelem vyhodnocení svalové funkce. Jestliže je diagnostikována myopatie, má být léčba telbivudinem ukončena.

Není známo, zda je riziko myopatie během léčby telbivudinem zvýšeno současným podáváním jiných léčivých přípravků, které jsou spojovány se vznikem myopatie (např. statiny, fibráty nebo cyklosporin). Lékaři uvažující o současné léčbě jinými přípravky, které mohou vyvolat myopatii, mají pečlivě zvážit možné přínosy a rizika léčby, a mají u pacientů pečlivě sledovat jakékoli příznaky nebo projevy naznačující myopatii.

Periferní neuropatie

Periferní neuropatie byla u pacientů léčených telbivudinem hlášena méně často. V případě podezření na periferní neuropatii má být léčba telbivudinem znovu zvážena (viz bod 4.8).

Zvýšené riziko rozvoje periferní neuropatie bylo pozorováno v jedné studii, když byly současně podávány telbivudin a pegylovaný interferon alfa-2a (viz bod 4.5). Takové zvýšené riziko nemůže být vyloučeno v případě podávání jiného interferonu alfa (pegylovaný či standardní). Mimoto není prospěšnost podávání kombinace telbivudinu s interferonem alfa (pegylovaným či standardním) v současné době stanovena. Proto je kombinace telbivudinu s pegylovaným nebo standardním interferonem alfa kontraindikována (viz bod 4.3).

Funkce ledvin

Telbivudin je vylučován primárně ledvinou exkrecí, proto se u pacientů s clearance kreatininu <50 ml/min, včetně pacientů na hemodialýze, doporučuje úprava intervalu dávkování. Účinnost úpravy intervalu dávkování nebyla klinicky hodnocena. Proto má být u pacientů s prodlouženým intervalem dávkování pečlivě sledována virologická odpověď (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s cirhózou bez dekompenzace

Vzhledem k omezenému dostupnému množství údajů (pouze 3 % zařazených pacientů mělo cirhózu) telbivudin má být u pacientů s cirhózou používán se zvláštní opatrností. U těchto pacientů je v průběhu léčby a po ukončení léčby nutno důkladně monitorovat klinické, biochemické a virologické parametry spojené s hepatitidou B.

Pacienti s cirhózou s dekompenzací

U pacientů s dekompenzovanou cirhózou nejsou dostačující údaje o bezpečnosti a účinnosti.

Pacienti, kteří již byli nukleosidovým/nukleotidovým analogem léčeni

In vitro nebyl telbivudin účinný proti HBV kmenům obsahujícím rtM204V/rtL180M nebo rtM204I mutace (viz bod 5.1). Monoterapie telbivudinem není alternativou pro pacienty s prokázanou virovou hepatitidou B, rezistentní vůči lamivudinu. Pacienti, u kterých nedošlo k virologické odpovědi po více než 24 týdnů trvající léčbě lamivudinem, nebudou mít pravděpodobně z monoterapie telbivudinem prospěch. V současné době nejsou k dispozici klinické údaje, na základě kterých by bylo možno zhodnotit prospěšnost a rizika přechodu na telbivudin u pacientů, u kterých bylo při podávání lamivudinu dosaženo celkové virové suprese.

Nejsou k dispozici údaje o léčbě telbivudinem pacientů s prokázanými jednotlivými mutacemi rtN236T nebo A181V viru hepatitidy B rezistentními k adefoviru. Výsledky založené na buněčných testováních ukázaly, že substituce A181V spojená s rezistencí vůči adefoviru měla 1,5 až přibližně 4krát nižší citlivost na telbivudin.

Pacienti po transplantaci jater

Bezpečnost a účinnost telbivudinu u pacientů po transplantaci jater není známa.

Starší pacienti

Klinické studie s telbivudinem nezahrnovaly dostatečný počet pacientů starších ≥ 65 roků, aby bylo možné stanovit, zda odpovídají odlišně od mladých jedinců. Obecně musí být při předepisování přípravku Sebivo starším pacientům věnována zvýšená opatrnost z důvodu zvýšení frekvence výskytu snížené funkce ledvin způsobené souběžným onemocněním nebo souběžným užíváním jiných léčivých přípravků.

Další zvláštní populace

Přípravek Sebivo nebyl studován u pacientů s hepatitidou typu B infikovaných současně jinými viry (např. pacientů infikovaných současně virem lidské imunodeficiency [HIV], virovou hepatitidou typu C [HCV] nebo virovou hepatitidou typu D [HDV]).

Obecně

Pacienti mají být upozorněni, že léčba přípravkem Sebivo neprokázala snížení rizika přenosu HBV pohlavním stykem nebo krví na jiné osoby.

Použití telbivudinu v kombinaci s lamivudinem se nedoporučuje, protože v klinické studii fáze II byla pozorovaná odpověď na léčbu u kombinace telbivudin/lamivudin nižší než u léčby samotným telbivudinem.

Zatím neexistují údaje o bezpečnosti a účinnosti pro další antivirové kombinace s telbivudinem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že je telbivudin vylučován především renální exkrecí, může současné podávání přípravku Sebivo s látkami, které ovlivňují funkci ledvin (jako aminoglykosidy, klíčková diuretika, sloučeniny platiny, vankomycin, amfotericin B), ovlivnit plazmatické koncentrace telbivudinu a/nebo souběžně podávaných látek. Kombinaci telbivudinu s těmito léčivými přípravky lze užívat pouze s opatrností. Farmakokinetika telbivudinu v ustáleném stavu nebyla změněna při opakovaném podávání v kombinaci s lamivudinem, adefovir-dipivoxilem, tenofovir-disoproxil-fumarátem, cyklosporinem nebo pegylovaným interferonem alfa-2a. Navíc telbivudin nemění farmakokinetiku lamivudinu, adefovir-dipivoxilu, tenofovir-disoproxil-fumarátu nebo cyklosporinu. Definitivní závěr týkající se účinků telbivudinu na farmakokinetiku pegylovaného interferonu nemohl být udělán z důvodu vysoké interindividuální variability koncentrací pegylovaného interferonu alfa-2a. Klinická studie sledující kombinaci telbivudinu 600 mg denně s pegylovaným interferonem alfa-2a 180 mikrogramů podaným subkutánně jednou týdně ukázala, že je tato kombinace spojena se zvýšeným rizikem vzniku periferní neuropatie. Mechanismus těchto účinků není znám (viz bod 4.4). Kombinace telbivudinu s přípravkem obsahujícím jakýkoli interferon alfa je kontraindikována (viz bod 4.3).

Telbivudin není substrát, induktor nebo inhibitor enzymového systému cytochromu P450 (CYP450) (viz bod 5.2). Z tohoto důvodu je možnost lékových interakcí, zprostředkovaných CYP450, které se týkají přípravku Sebivo, nízká.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Studie na březích potkanech a králícih ukázaly, že telbivudin přestupuje přes placentu. Studie na březích králícih ukázaly dřívější vrh mláďat a/nebo potrat závisející na toxicitě pro matku.

Omezené klinické údaje (méně než 300 ukončených těhotenství) po expozici telbivudinu během prvního trimestru nenaznačují žádnou malformační toxicitu a údaje od většího počtu pacientek (více než 1000 ukončených těhotenství) po expozici telbivudinu během druhého a třetího trimestru nenaznačují žádnou fetální/neonatální toxicitu.

Přípravek Sebivo má být během těhotenství používán pouze v případě, že přínos pro matku převáží potenciální riziko pro plod.

Údaje z literatury ukazují, že expozice telbivudinu ve druhém a třetím trimestru těhotenství snížila riziko přenosu HBV z matky na kojence, pokud byl telbivudin podáván společně s imunoglobulinem a vakcínou proti hepatitidě B.

Kojení

Telbivudin je vylučován do mléka potkanů. Není známo, zda je telbivudin vylučován do lidského mateřského mléka. Ženy, které užívají přípravek Sebivo, nemají kojít.

Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účincích telbivudinu na mužskou nebo ženskou fertilitu. V reprodukčních toxikologických studiích u dospělých zvířat byla fertilita mírně snížena, když byl samcům i samicím potkanů podán telbivudin. Nežádoucí účinky na fertilitu byly významnější v oddělené studii u nedospělých zvířat, když byl oběma pohlavím podán telbivudin (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sebivo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Zhodnocení nežádoucích účinků je založeno převážně na dvou studiích, NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015, ve kterých 1 699 pacientů s chronickou hepatitidou typu B dostávalo v dvojitě zaslepeném uspořádání telbivudin 600 mg/den (n = 847) nebo lamivudin (n = 852) po dobu 104 týdnů.

Ve 104týdenních klinických studiích byly hlášené nežádoucí účinky obvykle klasifikovány jako mírné nebo středně těžké. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly zvýšení kreatinínázy (6,8 %) stupně 3 nebo 4, únava (4,4 %), bolest hlavy (3,0 %) a nauzea (2,6 %).

Seznam nežádoucích účinků seřazený v tabulce

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky tříděné dle tříd orgánových systémů podle MedDRA a frekvence výskytu dle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazené podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky

Poruchy metabolismu a výživy	
Vzácné*	Laktátová acidóza
Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě, bolesti hlavy
Méně časté	Periferní neuropatie, dysgeuzie, hypestezie, parestezie, ischias
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Průjem, zvýšení krevní lipázy, nauzea, bolesti břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	Myopatie/myozitida, artralgie, myalgie, bolesti končetin, bolesti zad, spasmy svalů, bolesti krku, bolesti v boku (mezi hrudníkem a iliem)
Vzácné*	Rhabdomyolýza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava
Méně časté	Malátnost
Vyšetření	
Časté	Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení alaninaminotransferázy v krvi, zvýšení krevní amylázy
Méně časté	Zvýšení aspartátaminotransferázy

* Tyto nežádoucí účinky byly popsány po uvedení přípravku na trh, ale nebyly pozorovány v kontrolovaných klinických studiích. Četnost výskytu byla odhadnuta ze statistického výpočtu na základě celkového počtu pacientů léčených telbivudinem v klinických studiích (n = 8 914).

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Zvýšení kreatinkinázy

Ve sloučené analýze NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015 se do 104. týdne léčby se vyskytl stupeň 3 nebo 4 zvýšení CK ($> 7x$ ULN) u 12,6 % pacientů léčených telbivudinem (n = 847) a u 4,0 % pacientů léčených lamivudinem (n = 846). Zvýšení CK bylo ve většině případů asymptomatické a hodnoty CK obvykle klesly do příští návštěvy při pokračování v léčbě.

Rychlé zvýšení ALT

Incidence rychlého vzestupu alaninaminotransferázy (ALT) při léčbě v obou léčených větvích podle definice AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) (elevace ALT >2x výchozí hodnota a >10x horní hranice normy (ULN)) je dále popsána v níže uvedené tabulce 3.

Tabulka 3 Přehled vzestupu ALT při léčbě – sloučené studie NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015

Vzestup ALT: elevace ALT >2x výchozí a >10x ULN	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Celkově	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Od výchozí hodnoty do 24. týdne	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Od 24. týdne do konce studie	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Během léčby se doporučuje pravidelné sledování jaterních funkcí (viz bod 4.4).

Exacerbace hepatitidy B po ukončení léčby

U pacientů, kteří ukončili léčbu hepatitidy B, byly hlášeny případy těžké akutní exacerbace hepatitidy B (viz bod 4.4), včetně pacientů léčených telbivudinem.

Incidence rychlého vzestupu alaninaminotransferázy (ALT) po léčbě v obou léčených větvích je dále popsána v níže uvedených tabulce 4.

Tabulka 4 Přehled vzestupu ALT po léčbě – sloučené studie NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015

	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Vzestup ALT		
elevace ALT >2x výchozí hodnota a >10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Výsledky ve 208. týdnu

Po 104 týdnech léčby telbivudinem bylo 78 % pacientů (530/680) ze studie NV-02B-007 (GLOBE) a 82 % pacientů (137/167) ze studie NV-02B-015 převedeno do extenzní studie CLDT600A2303 (viz bod 5.1), aby pokračovalo v léčbě až do 208. týdne. Soubor pacientů pro sledování dlouhodobé bezpečnosti se skládal z 655 pacientů, včetně 518 z NV-02B-007 (GLOBE) a 137 z NV-02B-015. Celkový bezpečnostní profil ze sloučené analýzy až do 104. a 208. týdne byl podobný. Zvýšení CK stupně 3 nebo 4 se nově vyskytlo u 15,9 % pacientů léčených telbivudinem 208 týdnů. Většina případů zvýšení CK stupně 3 nebo 4 byla asymptomatická a přechodná.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou informace o záměrném předávkování telbivudinem, ale u jednoho jedince došlo neúmyslně k předávkování, které bylo asymptomatické. Testované dávky až do dávky 1 800 mg/den, třikrát vyšší než doporučená denní dávka, byly dobře tolerovány. Maximální tolerovaná dávka telbivudinu nebyla stanovena. V případě předávkování musí být podávání přípravku Sebivo přerušeno a podle potřeby zahájena odpovídající podpurná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika k systémovému užití, nukleosidové a nukletidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF11

Mechanismus účinku

Telbivudin je syntetický analog nukleosidu thymidinu s účinností proti HBV DNA polymeráze. Je účinně fosforylován buněčnými kinázami na účinnou trifosfátovou formu, která má nitrobuněčný poločas 14 hodin. Telbivudin-5'-trifosfát inhibuje HBV DNA polymerázu (reverzní transkriptázu) kompeticí s přirozeným substrátem, thymidin 5'-trifosfátem. Inkorporace telbivudin-5'-trifosfátu do virové DNA vyvolá ukončení řetězce DNA, což vede k inhibici replikace HBV.

Farmakodynamické účinky

Telbivudin je inhibitor syntézy jak prvního vlákna HBV ($EC_{50} = 0,4 - 1,3 \mu\text{M}$), tak i druhého vlákna HBV ($EC_{50} = 0,12 - 0,24 \mu\text{M}$), a vykazuje výraznou preferenci pro inhibici produkce druhého vlákna. Oproti tomu telbivudin-5'-trifosfát neinhiboval v koncentracích do $100 \mu\text{M}$ buněčnou DNA polymerázu α , β nebo γ . Při sledování mitochondriální struktury, funkce a obsahu DNA, nevykazoval telbivudin prokazatelný toxický účinek v koncentracích až do $10 \mu\text{M}$ a nezvyšoval tvorbu kyseliny mléčné *in vitro*.

Antivirová účinnost telbivudinu *in vitro* byla hodnocena u HBV-exprimujících buněčných linií lidského hepatomu 2.2.15. Koncentrace telbivudinu, která účinně inhibovala 50 % virové syntézy (EC_{50}), byla přibližně $0,2 \mu\text{M}$. Antivirová účinnost telbivudinu je specifická pro virus hepatitidy B a příbuzné hepadnaviry. Telbivudin není účinný proti HIV *in vitro*. V klinických studiích nebyla absence účinnosti telbivudinu proti HIV hodnocena. U malého počtu pacientů bylo hlášeno přechodné snížení HIV-1 RNA po podání telbivudinu při absenci antiretrovirální léčby. Klinický význam tohoto snížení nebyl dosud stanoven.

Klinické zkušenosti

Bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby (104 týdnů) přípravkem Sebivo byly hodnoceny ve dvou, léčivou látkou kontrolovaných klinických studiích, do kterých bylo zařazeno 1 699 pacientů s chronickou hepatitidou B (NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015).

Studie NV-02B-007 (GLOBE)

NV-02B-007 GLOBE studie je randomizovaná, dvojitě-slepá mezinárodní studie fáze III, kde byl telbivudin srovnáván s lamivudinem po dobu 104 týdnů u 1 367 pacientů, kteří dosud nedostávali žádné nukleosidy a měli chronickou hepatitidu B a byli jak HBeAg-pozitivní, tak i HBeAg-negativní. Většina zahrnuté populace byli asiáté. Nejčastějšími HBV genotypy byly B (26 %) a C (51 %). Telbivudinem bylo léčeno malé množství pacientů bělošské rasy (celkem 98). Primární analýza dat byla provedena po dosažení 52. týdne u všech pacientů.

HBeAg-pozitivní pacienti: Střední věk pacientů byl 32 let, 74 % byli muži, 82 % byli asiáté, 12 % byli běloši a 6 % bylo dříve léčeno interferonem alfa.

HBeAg-negativní pacienti: Střední věk pacientů byl 43 let, 79 % byli muži, 65 % asiáté, 23 % běloši a 11 % bylo dříve léčeno interferonem alfa.

Klinické výsledky v 52.týdnu

Klinické a virologické cílové parametry účinnosti byly hodnoceny odděleně u HBeAg-pozitivních a HBeAg-negativních pacientů. Primární cílový parametr terapeutické odpovědi byl složen ze serologických cílových parametrů vyžadujících supresi HBV DNA na $<5 \log_{10}$ kopií/ml ve spojení buď se ztrátou sérového HBeAg, nebo normalizací ALT. Sekundární cílové parametry zahrnovaly histologickou odpověď, normalizaci ALT a různé změny antivirové účinnosti.

Bez ohledu na charakteristiku výchozích hodnot se u většiny pacientů užívajících přípravky Sebivo projevila histologická, virologická, biochemická a serologická odpověď na léčbu. Výchozí hladiny ALT $>2x$ ULN a výchozí HBV DNA $<9 \log_{10}$ kopií/ml byly spojeny s vyšší rychlostí sérokonverze HBeAg u HBeAg-pozitivních pacientů. Pacienti, kteří dosáhli hladin HBV DNA $<3 \log_{10}$ kopií/ml do 24. týdne, odpovídali na léčbu optimálně; naopak u pacientů s hladinami HBV DNA ve 24. týdnu $>4 \log_{10}$ kopií/ml bylo v 52. týdnu dosaženo méně příznivých výsledků.

U HBeAg-pozitivních pacientů byl telbivudin účinnější než lamivudin v terapeutické odpovědi (75,3 % vs 67,0 % reagujících pacientů; $p = 0,0047$). U HBeAg-negativních pacientů, telbivudin nebyl lepší než lamivudin (75,2 % a 77,2 % reagujících pacientů; $p = 0,6187$). U bělochů byla léčebná odpověď u obou antivirových látek použitých ve studii NV-02B-007 (GLOBE) nižší; počet bělošských pacientů byl však velmi omezený ($n = 98$).

Ve 24. týdnu dosáhlo 203 HBeAg-pozitivních pacientů a 177 HBeAg-negativních pacientů nedetekovatelných hladin HBV DNA. Z HBeAg-pozitivních pacientů 95 % dosáhlo nedetekovatelných hladin HBV DNA, 39 % dosáhlo HBeAg sérokonverze, 90 % dosáhlo normalizace ALT v 52.týdnu a 0,5 % bylo ve 48. týdnu rezistentních. Podobně z HBeAg-negativních pacientů 96 % dosáhlo nedetekovatelné hladiny HBV DNA, 79 % dosáhlo v 52.týdnu normalizace ALT a 0 % bylo rezistentních ve 48. týdnu.

Vybrané virologické, biochemické a sérologické výsledky vyšetření jsou uvedeny v tabulce 5 a histologické odpovědi v tabulce 6.

Tabulka 5 Virologické, biochemické a sérologické cílové parametry v 52.týdnu ve studii NV-02B-007 (GLOBE)

Parametr odpovědi	HBeAg-pozitivní (n = 921)		HBeAg-negativní (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Sřední hodnota snížení HBV DNA od výchozí hodnoty (\log_{10} kopií/ml) \pm SE M ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% pacientů HBV DNA nedetekovatelných metodou PCR	60 %*	40 %	88 %*	71 %
normalizace ALT ⁴	77 %	75 %	74 %	79 %
sérokonverze HBeAg ⁴	23 %	22 %	-	-
vymizení HBeAg ⁵	26 %	23 %	-	-

¹ SEM: Standard error of mean (Standardní odchylka od střední hodnoty).

² Roche COBAS Amplicor® PCR test (dolní limit kvantifikace \leq 300 kopií/ml).

³ HBeAg-pozitivní n = 443 ve skupině telbivudinu a 444 ve skupině s lamivudinem; HBeAg-negativní n = 219 ve skupině s telbivudinem a 219 ve skupině s lamivudinem. Rozdíly ve skupinách jsou způsobeny ukončením léčby pacientů v průběhu studie a chybějícím hodnocením HBV DNA v 52.týdnu

⁴ HBeAg-pozitivní n = 440 ve skupině telbivudinu a 446 ve skupině s lamivudinem; HBeAg-negativní n = 203 ve skupině telbivudinu a 207 ve skupině s lamivudinem. ALT normalizace byla stanovena pouze u pacientů s ALT > ULN ve výchozích hodnotách.

⁵ n = 432 ve skupině telbivudinu a 442 ve skupině s lamivudinem. HBeAg sérokonverze a vymizení bylo sledováno pouze u pacientů s detekovatelným HBeAg při výchozím vyšetření.

*p < 0,0001

Tabulka 6 Histologické zlepšení a změny v Ishak Fibrosis Score v 52. týdnu ve studii NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-pozitivní (n = 921)		HBeAg-negativní (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudin 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 207) ¹
Histologická odpověď²				
Zlepšení	71 %*	61 %	71 %	70 %
Žádné zlepšení	17 %	24 %	21 %	24 %
Ishakovo skóre fibrózy (Ishak Fibrosis Score)³				
Zlepšení	42 %	47 %	49 %	45 %
Beze změn	39 %	32 %	34 %	43 %
Zhoršení	8 %	7 %	9 %	5 %
Chybějící biopsie v 52.týdnu	12 %	15 %	9 %	7 %
¹ Pacienti s \geq než jednou dávkou studijní medikace s hodnotitelnou výchozí biopsií jater a výchozí hodnotou Knodellova indexu histologické aktivity (HAI) skóre >3 . ² Histologická odpověď definovaná jako ≥ 2 bodový pokles Knodellova zánětlivě nekrotického skóre od výchozí hodnoty bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy. ³ Zlepšení Ishakova skóre fibrózy, bylo stanoveno jako snížení o ≥ 1 bod v Ishakově skóre od výchozí hodnoty v 52. týdnu. *p = 0,0024				

Klinické výsledky ve 104.týdnu

Klinické výsledky ve 104. týdnu byly u pacientů léčených telbivudinem konzistentní s výsledky v 52.týdnu a ukázaly přetrvávání účinnosti telbivudinu při pokračování v léčbě.

Mezi HBeAg-pozitivními pacienty byl mezi telbivudinem a lamivudinem ve 104. týdnu demonstrován zvětšující se rozdíl v terapeutické odpovědi (63 % vs 48 %; $p < 0,0001$) a klíčových sekundárních cílových parametrech (průměrná \log_{10} snížení HBV DNA: -5,74 vs -4,42; $p < 0,0001$, nedetekovatelnost HBV DNA: 56 % vs 39 %; $p < 0,0001$ a normalizace ALT 70 % vs 62 %). Pro telbivudin byl také pozorován trend směrem k vyššímu výskytu ztrát HBeAg (35 % vs 29 %) a vyšší frekvenci sérokonverze (30 % vs 25 %). Navíc, v podskupině pacientů s výchozí hodnotou ALT $\geq 2 \times$ ULN (320), výrazně vyšší podíl pacientů léčených telbivudinem oproti pacientům léčených lamivudinem dosáhl ve 104. týdnu sérokonverze HBeAg (36 % oproti 28 %).

U HBeAg-negativních pacientů byly rozdíly v terapeutické odpovědi (78 % vs 66 %) a klíčových sekundárních cílových parametrech (průměrný \log_{10} snížení hladin HBV DNA: -5,00 vs -4,17, a nedetekovatelnost HBV DNA: 82 % vs. 57 %; $p < 0,0001$) vyšší pro telbivudin až do 104. týdne. Normalizace ALT (78 % vs 70 %) pokračovala a byla ve 104. týdnu vyšší.

Předpověditelnost v 24.týdnu

Ve 24. týdnu 203 telbivudinem léčených pacientů HBeAg-pozitivních (44 %) a 177 pacientů HBeAg-negativních (80 %) dosáhlo nedetekovatelných hladin HBV DNA.

Výsledky HBV DNA ve 24. týdnu byly pro obě skupiny HBeAg-pozitivních i HBeAg-negativních pacientů prediktorem dlouhodobého příznivého výsledku. Telbivudinem léčení pacienti, kteří dosáhli nedetekovatelných hladin HBV DNA metodou PCR ve 24. týdnu, měli nejvyšší poměr nedetekovatelnosti HBV DNA a sérokonverze HBeAg (u HBeAg-pozitivních pacientů) a nejnižší celkový výskyt virologického vzplanutí (breakthrough) ve 104. týdnu.

Závěrečné výsledky ve 104. týdnu, založené na hladině HBV DNA ve 24. týdnu jsou, jak pro HBeAg-pozitivní nebo HBeAg-negativní pacienty, uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7 Klíčové cílové parametry účinnosti ve 104.týdnu při sérových hladinách HBV DNA ve 24.týdnu u pacientů léčených telbivudinem ve studii NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA ve 24.týdnu	Výsledky klíčových cílových parametrů účinnosti ve 104. týdnu založené na výsledcích ve 24. týdnu				
	Terapeutická odpověď n/N (%)	nedetekovatelná hladina HBV DNA n/N (%)	sérokonverze HBeAg n/N (%)	normalizace ALT n/N (%)	Virologický breakthrough* n/N (%)
HBeAg-pozitivní					
<300 kopií/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopií/ml až <3 log ₁₀ kopií/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopií/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negativní					
<300 kopií/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopií/ml až <3 log ₁₀ kopií/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopií/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = neuplatňuje se

* virologický breakthrough: “1 log nad dolní hodnotu nadir” definice stanovené ve 104. týdnu

Studie NV-02B-015

Výsledky účinnosti a bezpečnosti studie NV-02B-007 (GLOBE) byly potvrzeny ve studii NV-02B-015. Tato studie je studie fáze III, randomizovaná, dvojitě slepá, srovnávající telbivudin 600 mg podávaný jednou denně s lamivudinem 100 mg, podávaným jednou denně po dobu 104 týdnů, 332 čínským pacientům s chronickou hepatitidou B, HBeAg-pozitivním a HBeAg-negativním, kteří nebyli předtím nukleosidy léčeni.

Studie CLDT600A2303 – klinické výsledky po 208 týdnech

Studie CLDT600A2303 byla otevřená 104týdenní extenzní studie u pacientů s kompenzovanou chronickou hepatitidou B, kteří byli předtím léčeni telbivudinem po dobu 2 let, včetně pacientů ze studií NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015, poskytující údaje o účinnosti a bezpečnosti telbivudinu po 156 a 208 týdnech kontinuální léčby. Pacienti s nedetekovatelnou hladinou HBV DNA ve 24. týdnu léčby měli lepší výsledky ve 156. a 208. týdnu (Tabulka 8).

Tabulka 8 Analýza účinnosti ze sloučených údajů studií NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 a CLDT600A2303

	Týden 52	Týden 104	Týden 156	Týden 208
<i>HBeAg-pozitivní pacienti (n = 293*)</i>				
Průběžně nedetekovatelné hladiny HBV DNA (<300 kopií/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
Průběžně nedetekovatelné hladiny HBV DNA (<300 kopií/ml) s nedetekovatelnou hladinou HBV DNA v týdnu 24	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (130/150)	87,9 % (109/124)
Kumulativní poměr HBeAg sérokonverze (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Kumulativní poměr HBeAg sérokonverze u pacientů s nedetekovatelnou hladinou HBV DNA v týdnu 24 (%)	40,1 % (65/162)	52,5 % (85/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Průběžná ALT normalizace	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
<i>HBeAg-negativní pacienti (n = 209*)</i>				
Průběžně nedetekovatelné hladiny HBV DNA (<300 kopií/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
Průběžně nedetekovatelné hladiny HBV DNA (<300 kopií/ml) s nedetekovatelnou hladinou HBV DNA v týdnu 24	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Průběžná ALT normalizace	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

* Soubor pacientů bez virové rezistence na začátku studie CLDT600A2303 se skládal z 502 pacientů (293 HBeAg-pozitivních a 209 HBeAg-negativních).

Studie CLDT600ACN04E1 – vliv léčby na histologii jater

Ve studii CLDT600ACN04E1 byly u 57 pacientů s dostupnou jaterní biopsií na počátku léčby a po průměrně 260,8 týdnech léčby hodnoceny změny v histologii jater (38 HBeAg-pozitivních a 19 HBeAg-negativních pacientů).

- Průměrná výchozí hodnota Knodellova zánětlivě nekrotického skóre 7,6 (SD 2,9) se zlepšila ($p < 0,0001$) na 1,4 (SD 0,9) s průměrnou změnou -6,3 (SD 2,8). Knodellovo zánětlivě nekrotické skóre ≤ 3 (žádné nebo minimální zánětlivě nekrotické změny) bylo pozorováno u 98,2 % (56/57) pacientů.
- Průměrná výchozí hodnota Ishakova skóre 2,2 (SD 1,1) se zlepšila ($p < 0,0001$) na 0,9 (SD 1,0) s průměrnou změnou -1,3 (SD 1,3). Ishakovo skóre fibrózy ≤ 1 (žádná nebo minimální fibróza) bylo pozorováno u 84,2 % (48/57) pacientů.

Změny Knodellova zánětlivě nekrotického skóre a Ishakova skóre byly podobné u HBeAg-pozitivních i HBeAg-negativních pacientů.

CLDT600A2303 – trvání HBeAg odpovědi po ukončení léčby

Studie CLDT600A2303 zahrnovala HBeAg-pozitivní pacienty ze studií NV-02B-007 (GLOBE) nebo NV-02B-015, kteří byli sledováni po ukončení léčby. Tito pacienti dokončili ≥ 52 týdenní léčbu telbivudinem a vykazovali pokles HBeAg po dobu ≥ 24 týdnů s HBV DNA $< 5 \log_{10}$ kopiemi/ml při poslední kontrole. Střední délka léčby byla 104 týdnů. Po střední délce sledování 120 týdnů po ukončení léčby prokázala většina HBeAg-pozitivních pacientů léčených telbivudinem trvalý pokles HBeAg (83,3 %; 25/30) a trvalou HBeAg sérokonverzi (79,2 %; 19/24). Pacienti s trvalou HBeAg sérokonverzí měli střední hodnotu HBV DNA $3,3 \log_{10}$ kopií/ml; a 73,7 % mělo HBV DNA $< 4 \log_{10}$ kopií/ml.

Klinická rezistence

Test genotypové rezistence byl proveden ve studii NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) u pacientů s virologickým reboundem (potvrzeno zvýšení o $\geq 1 \log_{10}$ kopií/ml HBV DNA od nejnižší hodnoty/nadir).

Ve 48. týdnu mezi pacienty léčenými telbivudinem mělo 5 % (23/458) HBeAg-pozitivních pacientů a 2 % (5/222) HBeAg-negativních pacientů virologický rebound s detekovatelnými rezistentními mutacemi HBV.

Studie NV-02B-007 (GLOBE) a CLDT600A2303 – kumulativní poměry genotypové rezistence

První analýza kumulativní genotypové rezistence ve 104. a 208. týdnu byla založena na souboru ITT a zahrnovala všechny pacienty, kteří pokračovali v léčbě do 4. roku bez ohledu na HBV DNA hladiny. Z 680 pacientů léčených telbivudinem, kteří byli od počátku zařazeni do pilotní studie NV-02B-007 (GLOBE), bylo 517 pacientů (76 %) zahrnuto do studie CLDT600A2303 s pokračující léčbou telbivudinem po dobu až 208 týdnů. Z těchto 517 pacientů mělo 159 pacientů (HBeAg-pozitivní=135, HBeAg-negativní=24) detekovatelnou hladinu HBV DNA.

Kumulativní genotypové četnosti ve 104. týdnu byly 25,1 % (115/458) pro HBeAg-pozitivní pacienty a 10,8 % (24/222) pro HBeAg-negativní pacienty.

V celkovém ITT souboru byly poměry kumulativní rezistence ve 4. roce 40,8 % (131/321) u HBeAg-pozitivních pacientů a 18,9 % (37/196) HBeAg-negativních pacientů.

Kumulativní poměry genotypové rezistence byly také stanoveny pomocí matematického modelu, který zvažoval pouze pacienty s nedetekovatelnou hladinou HBV DNA počátkem příslušného roku. V této analýze byly poměry kumulativní rezistence ve 4. roce 22,3 % u HBeAg-pozitivních pacientů a 16,0 % u HBeAg-negativních pacientů.

Jestliže zhodnotíme pacienty, u kterých došlo do 104. týdne ve studii NV-02B-007 (GLOBE) k virologickému breakthrough, byla četnost rezistence nižší u pacientů s HBV DNA < 300 kopií/ml ve 24. týdnu, než u pacientů s HBV DNA ≥ 300 kopií/ml ve 24. týdnu. U HBeAg-pozitivních pacientů s HBV DNA < 300 kopií/ml ve 24. týdnu byla rezistence 1% (3/203) ve 48. týdnu a 9% (18/203) ve 104. týdnu, zatímco u pacientů s HBV DNA ≥ 300 kopií/ml byla rezistence 8% (20/247) ve 48. týdnu a 39% (97/247) ve 104. týdnu. U HBeAg-negativních pacientů s HBV DNA < 300 kopií/ml ve 24. týdnu byla rezistence 0% (0/177) ve 48. týdnu a 5% (9/177) ve 104. týdnu, zatímco u pacientů s HBV DNA ≥ 300 kopií/ml byla rezistence 11% (5/44) ve 48. týdnu a 34% (15/44) ve 104. týdnu.

Charakter genotypových mutací a zkřížená rezistence

Genotypové analýzy 203 hodnotitelných párových vzorků s HBV DNA $\geq 1\,000$ kopií/ml ve 104. týdnu (NV-02B-007 (GLOBE)) ukázaly, že primární mutace, která souvisela s rezistencí k telbivudinu byla rtM204I. Často byla doprovázena mutacemi rtL180M a rtL80I/V a občas rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I a rtA200V. Základní faktory (přítomné při vstupu do studie) sdružené s vývojem genotypové lékové rezistence zahrnovaly: léčbu lamivudinem, vyšší výchozí HBV DNA, nižší výchozí hodnoty sérové ALT a zvýšenou tělesnou hmotnost/BMI. Parametry léčebné odpovědi ve 24. týdnu, které předpovídaly vývoj rezistence viru na léky do 104. týdne, byly HBV DNA > 300 kopií/ml a zvýšení ALT v séru.

Genotypová analýza 50 HBV izolátů od pacientů léčených telbivudinem ve 208. týdnu (CLDT600A2303) odhalila podobný profil rezistence, jaký byl hlášen ve 104. týdnu. Konverze na pozici 80, 180 a polymorfních pozicích 91, 229 byly vždy zjištěny v sekvencích, které obsahovaly mutaci M204I, která vyvolává genotypovou rezistenci. Jde velmi pravděpodobně o mutace kompenzační. U pacientů léčených telbivudinem, u kterých došlo ke vzniku virologického breakthrough do 208. týdne, byla hlášena jedna izolovaná rtM204V mutace a dvě rtM204I/V/M mutace. Nebyla hlášena žádná nová mutace.

Zkřížená rezistence byla pozorována mezi nukleosidovými analogy HBV (viz bod 4.4). HBV kmeny rezistentní vůči lamivudinu, které obsahovaly buď mutaci rtM204I nebo dvojitou mutaci rtL180M/rtM204V, měly v buněčných testech ≥ 1000 násobně sníženou citlivost k telbivudinu. HBV kódující substituce rtN236T nebo rtA181V, které souvisejí s rezistencí vůči adefoviru, měly v buněčné kultuře přibližně 0,3, resp. 4násobně změny citlivosti k telbivudinu (viz bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika telbivudinu po jednorázovém a opakovaném podávání byla sledována u zdravých jedinců i u pacientů s chronickou hepatitidou B. Farmakokinetika telbivudinu v doporučené dávce 600 mg nebyla hodnocena u pacientů s chronickou hepatitidou B. Farmakokinetika telbivudinu je však u obou těchto populací podobná.

Absorpce

Po perorálním podání jedné dávky 600 mg telbivudinu zdravým jedincům ($n = 42$), byla vrcholová koncentrace (C_{max}) telbivudinu v plazmě $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (střední hodnota \pm SD) a bylo jí dosaženo za 3 hodiny (medián) po podání dávky. Pro telbivudin byla plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase ($AUC_{0-\infty}$) $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (střední hodnota \pm SD). Interindividuální variabilita (CV %) pro měření systémové expozice (C_{max} , AUC) byla typicky přibližně 30 %.

Vliv potravy na absorpci po perorálním podání

Po jednorázovém podání 600 mg telbivudinu s potravou nebyla jeho absorpce a expozice ovlivněna.

Distribuce

In vitro je vazba telbivudinu na lidské plazmatické proteiny nízká (3,3 %).

Biotransformace

Po aplikaci ^{14}C -telbivudinu lidem nebyly detekovány žádné metabolity. Telbivudin není ani substrát, inhibitor ani induktor enzymatického systému cytochromu P450 (CYP450).

Eliminace

Po dosažení vrcholu plazmatické koncentrace telbivudinu dochází k jeho poklesu biexponenciálně s terminálním eliminačním poločasem ($t_{1/2}$) $41,8 \pm 11,8$ hodin. Telbivudin je primárně vylučován v nezměněné formě močí. Renální clearance telbivudinu dosahuje hodnot normální glomerulární filtrace, což ukazuje, že filtrace je hlavním mechanismem exkrece. Přibližně 42 % z podané dávky se objeví v moči v průběhu 7 dnů po perorálním podání jedné dávky 600 mg telbivudinu. Protože je renální exkrece hlavní cestou vylučování, vyžadují pacienti se střední až těžkou renální dysfunkcí a dialyzovaní pacienti úpravu dávkovacího intervalu (viz bod 4.2).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika telbivudinu je závislá na dávce v rozmezí dávek od 25 do 1 800 mg. Rovnovážného stavu bylo dosaženo po 5 až 7 dnech při podávání jednou denně, s přibližně 1,5násobnou akumulací v systémové expozici, což naznačuje, že efektivní akumulací poločas je přibližně 15 hodin. Po podání telbivudinu v dávce 600 mg jednou denně byla dolní hodnota koncentrace v rovnovážném stavu přibližně 0,2 - 0,3 µg/ml.

Zvláštní populace

Pohlaví

Ve farmakokinetice telbivudinu není signifikantní rozdíl v závislosti na pohlaví.

Lidská rasa

Ve farmakokinetice telbivudinu není signifikantní rozdíl v závislosti na rase.

Pediatrická populace a starší pacienti (více než 65 let)

U dětí a u starších pacientů nebyly provedeny studie farmakokinetiky.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika telbivudinu po jednorázovém podání dávek (200, 400 a 600 mg) byla hodnocena u pacientů (bez chronické hepatitidy B) s různým stupněm poruchy renálních funkcí (hodnoceno clearance kreatininu). Na základě výsledků, uvedených v tabulce 9, je doporučeno upravit dávkové intervaly telbivudinu u pacientů s clearance kreatininu <50 ml/min (viz body 4.2 a 4.4).

Tabulka 9 Farmakokinetické parametry (střední hodnota ± SD) telbivudinu u osob s různým stupněm poruchy renálních funkcí

	Renální funkce (clearance kreatininu v ml/min)				
	Normální (>80) (n = 8) 600 mg	Mírné (50-80) (n = 8) 600 mg	Střední (30-49) (n = 8) 400 mg	Těžké (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/hemodialýza (n = 6) 200 mg
C_{max} (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL_{RENAL} (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

Pacienti s poruchou funkce ledvin na hemodialýze

Hemodialýza (do 4 hodin) snižuje systémovou expozici telbivudinu přibližně o 23 %. Po úpravě dávkových intervalů podle clearance kreatininu není další úprava dávky během rutinní dialýzy nutná (viz 4.2). Telbivudin má být podáván po hemodialýze.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika telbivudinu byla studována u pacientů (bez chronické hepatitidy B) s různým stupněm poruchy funkce jater a u některých pacientů s dekompenzovanou chorobou jater. Nebyly pozorovány významné změny farmakokinetiky telbivudinu u osob s poruchou funkce jater ve srovnání s jedinci bez poruchy funkce jater. Výsledky těchto studií ukazují, že není nezbytné upravovat dávku u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Telbivudin neukázal žádný karcinogenní potenciál pro člověka. Standardními testy reprodukční toxicity nebyl zjištěn žádný důkaz přímého toxického účinku telbivudinu. U králíků byly dávky telbivudinu, po kterých dosahovaly expozice 37násobku expozice u člověka po podání terapeutické dávky (600 mg), spojeny se zvýšením incidence potratu a předčasného porodu. Tento účinek byl považován za důsledek toxicity pro matku.

Fertilita byla hodnocena v konvenčních studiích u dospělých potkanů, a jako součást toxikologické studie na nedospělých jedincích.

U dospělých potkanů byla fertilita snížena v případech, kdy byl samci i samici potkana podáván telbivudin v dávkách 500 nebo 1000 mg/kg/den (nižší index fertility ve srovnání se souběžnými kontrolami). Neprojevyly se žádné známky abnormality v morfologii nebo funkci spermatu a varlata a vaječníky byly bez histologických pozoruhodností.

Nebylo prokázáno zhoršení fertility v dalších studiích, kdy byly buď samcům nebo samicím potkanů podávány dávky až 2000 mg/kg/den a kteří byli spáření s potkany bez léčby (systémová expozice přibližně 6-14násobně vyšší, než jakých bylo dosaženo u člověka).

V toxikologických studiích byli nedospělí jedinci léčeni od 14. do 70. dne po porodu a byli páření s potkany, kterým byla podávána stejná léčba (bez páření mezi sourozenci). Fertilita byla snížena u párů s dávkami ≥ 1000 mg/kg/den, jak ukazují snížené indexy fertility a páření a snížený počet početí. Ovariální a děložní parametry potkaních samic, které se úspěšně spářily, však nebyly podáváním telbivudinu ovlivněny.

NOAEL (no observed adverse effect level) účinků na parametry fertility nebo páření se rovná dávce 250 mg/kg/den, jejíž podávání vede k 2,5 až 2,8krát vyšší expozici, než jaké je dosaženo při podávání terapeutické dávky u člověka s normální funkcí ledvin.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Povidon
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek
Hypromelosa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry

Velikosti balení: 28 nebo 98 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/388/001

EU/1/07/388/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. dubna 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 16. prosince 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sebivo 20 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje telbivudinum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna 600 mg dávka (30 ml) perorálního roztoku obsahuje asi 47 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sebivo je indikován k léčbě chronické hepatitidy B u dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater a prokázanou replikací viru, s trvale zvýšenými hladinami alaninaminotransferázy (ALT) v séru a histologicky prokázaným aktivním zánětem a/nebo fibrózou.

Zahájení léčby Sebivem má být zvažováno pouze v případě, kdy alternativní antivirová látka s vyšší genetickou bariérou proti vzniku rezistence není k dispozici nebo její použití není vhodné.

Pro detaily studie a specifické charakteristiky pacientů, na kterých je tato indikace založena, viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou chronické infekční hepatitidy typu B.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka přípravku Sebivo je 30 ml, což je dávka ekvivalentní 600 mg, užívaná jednou denně.

Sledování během léčby

Odpověď na léčbu ve 24. týdnu se ukázala jako prediktivní pro dlouhodobou odpověď na léčbu (viz tabulka 7 v bodě 5.1). HBV DNA hladiny je třeba monitorovat ve 24. týdnu léčby, aby se zajistila kompletní virová suprese (HBV DNA méně než 300 kopií/ml). U pacientů s detekovatelnou hladinou HBV DNA po 24 týdnech léčby je nutné zvážit úpravu léčby.

HBV DNA je třeba monitorovat každých 6 měsíců, aby se zajistila kontinuální odpověď. Pokud je HBV DNA test pozitivní kdykoliv po první odpovědi, je nutné zvážit úpravu léčby. Optimální léčba musí být prováděna testy na rezistenci.

Délka léčby

Optimální délka léčby není známa. O ukončení léčby se rozhoduje následujícím způsobem:

- U HBeAg-pozitivních pacientů bez cirhózy by měla léčba trvat po dobu nejméně 6-12 měsíců po potvrzení sérokonverze HBeAg (vymizení HBeAg a HBV DNA s průkazem anti-HBe) nebo do sérokonverze HBsAg nebo do doby, kdy se prokáže ztráta účinnosti. Sérová hladina ALT a HBV DNA má být po ukončení léčby pravidelně sledována z důvodu detekce pozdějšího virologického relapsu.
- U HBeAg-negativních pacientů bez cirhózy by měla léčba pokračovat nejméně do sérokonverze HBsAg, nebo dokud se neprokáže ztráta účinnosti. Při dlouhodobé léčbě, delší než 2 roky, je doporučeno pravidelné přehodnocování léčby, aby bylo zajištěno, že pokračování ve zvolené léčbě je pro pacienta vhodné.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, může si pacient vzít zapomenutou dávku nejpozději 4 hodiny před další pravidelnou dávkou. Následující dávka má být užita v obvyklém čase.

Starší pacienti (více než 65 let)

Údaje pro stanovení specifického dávkovacího režimu u pacientů starších než 65 let nejsou dostupné (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu ≥ 50 ml/min není nutná úprava doporučené dávky telbivudinu. Úprava dávkování je nutná u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min, včetně pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) na hemodialýze. K podávání snížené denní dávky se doporučuje použít perorální roztok, jak je popsáno níže v tabulce 1. Jestliže není možné použít perorální roztok, mohou se alternativně použít potahované tablety Sebivo a dávkování musí být upraveno tak, že se prodlouží interval mezi dávkami, jak je popsáno v tabulce 1.

Tabulka 1 Úprava režimu dávkování přípravku Sebivo u pacientů s poruchou funkce ledvin

Clearance kreatininu (ml/min)	Telbivudin 20 mg/ml perorální roztok Úprava denní dávky	Telbivudin 600 mg potahované tablety Alternativní** úprava dávky s prodloužením intervalu mezi dávkami
≥ 50	600 mg(30 ml) jednou denně	600 mg jednou denně
30 - 49	400 mg (20 ml) jednou denně	600 mg jednou za 48 hodin
< 30 (nevyžadující dialýzu)	200 mg(10 ml) jednou denně	600 mg jednou za 72 hodin
ESRD*	120 mg (6 ml) jednou denně	600 mg jednou za 96 hodin

* Terminální stadium onemocnění ledvin

** V případě, že není možné použít perorální roztok

Navrhované úpravy dávky jsou založeny na extrapolaci a nemusí být optimální. Bezpečnost a účinnost uvedených pokynů pro úpravu dávkování nebyly klinicky hodnoceny. Z tohoto důvodu je u těchto pacientů doporučeno pečlivé klinické sledování.

Pacienti s terminálním stadiem onemocnění ledvin

U pacientů s ESRD má být přípravek Sebivo podáván až po hemodialýze (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava doporučeného dávkování přípravku Sebivo (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Sebiva u pediatrické populace nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Sebivo se užívá perorálně s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinace telbivudinu s pegylovaným nebo standardním interferonem alfa (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těžké akutní exacerbace chronické hepatitidy B jsou relativně časté a jsou charakterizovány přechodným zvýšením sérové ALT. Po zahájení antivirové léčby se mohou u některých pacientů zvýšit hladiny ALT v séru, zatímco hladiny HBV DNA klesnou (viz bod 4.8). U pacientů léčených telbivudinem uplynulo v průměru 4 - 5 týdnů před výskytem exacerbace. Celkově se rychlý vzestup ALT vyskytuje častěji u pacientů s pozitivním nálezem HBeAg, než u pacientů s negativním nálezem HBeAg. U pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním není toto zvýšení sérové ALT obvykle doprovázeno zvýšením hladin sérového bilirubinu nebo jinými známkami jaterní dekompenzace. Riziko jaterní dekompenzace – a následné exacerbace hepatitidy – může být zvýšeno u pacientů s cirhózou. Tito pacienti musí být proto pečlivě sledováni.

Exacerbace hepatitidy byla také hlášena u pacientů, u kterých byla léčba hepatitidy B ukončena. Rychlý vzestup hodnot ALT po léčbě je normálně doprovázen zvýšením hladin HBV DNA v séru a u většiny takovýchto případů bylo prokázáno, že se spontánně upraví. Nicméně byly hlášeny těžké - a někdy fatální – exacerbace po ukončení léčby onemocnění. Z tohoto důvodu mají být jaterní funkce monitorovány v pravidelných intervalech, a to jak klinicky, tak i laboratorně, nejméně po dobu 6 měsíců po ukončení léčby hepatitidy B.

Laktátová acidóza

Při léčbě telbivudinem byly v období po uvedení na trh vzácně hlášeny případy laktátové acidózy. Případy byly častěji sekundární k jiným závažným okolnostem (např. rhabdomyolýze) a/nebo doprovázeny stavy týkajícími se svalů (např. myopatií, myozitidou). Některé případy sekundárního výskytu byly rovněž doprovázeny pankreatitidou, selháním jater/steatózou a selháním ledvin. Bylo hlášeno několik fatálních případů laktátové acidózy sekundární k rhabdomyolýze. Pacienti mají být pečlivě sledováni.

Léčba telbivudinem musí být ukončena při výskytu metabolické/laktátové acidózy neznámé etiologie. Benigní zažívací symptomy, jako je nauzea, zvracení a bolesti břicha, mohou indikovat vývoj mléčné acidózy.

Vliv na svalstvo

Při léčbě telbivudinem byly hlášeny případy myopatií a myalgií vyskytujících se několik týdnů až měsíců po zahájení terapie (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy v období po uvedení telbivudinu na trh (viz bod 4.8).

O myopatii, definované jako přetrvávající nevysvětlitelná svalová bolest a/nebo svalová slabost, bez ohledu na stupeň zvýšení hladin kreatinínázy (CK), se má uvažovat u kteréhokoliv pacienta s nevysvětlenou difúzní myalgií, svalovou citlivostí na dotek, svalovou slabostí nebo myozitidou (definovanou jako myopatie s histologickým důkazem svalového poškození). Pacienti mají být upozorněni, aby okamžitě hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou trvalou bolest svalů, citlivost na dotek nebo svalovou slabost. Jestliže se objeví jakýkoli z těchto příznaků, má být provedeno podrobné vyšetření svalů za účelem vyhodnocení svalové funkce. Jestliže je diagnostikována myopatie, má být léčba telbivudinem ukončena.

Není známo, zda je riziko myopatie během léčby telbivudinem zvýšeno současným podáváním jiných léčivých přípravků, které jsou spojovány se vznikem myopatie (např. statiny, fibráty nebo cyklosporin). Lékaři uvažující o současné léčbě jinými přípravky, které mohou vyvolat myopatii, mají pečlivě zvážit možné přínosy a rizika léčby, a mají u pacientů pečlivě sledovat jakékoli příznaky nebo projevy naznačující myopatii.

Periferní neuropatie

Periferní neuropatie byla u pacientů léčených telbivudinem hlášena méně často. V případě podezření na periferní neuropatii má být léčba telbivudinem znovu zvážena (viz bod 4.8).

Zvýšené riziko rozvoje periferní neuropatie bylo pozorováno v jedné studii, když byly současně podávány telbivudin a pegylovaný interferon alfa-2a (viz bod 4.5). Takové zvýšené riziko nemůže být vyloučeno v případě podávání jiného interferonu alfa (pegylovaný či standardní). Mimoto není prospěšnost podávání kombinace telbivudinu s interferonem alfa (pegylovaným či standardním) v současné době stanovena. Proto je kombinace telbivudinu s pegylovaným nebo standardním interferonem alfa kontraindikována (viz bod 4.3).

Funkce ledvin

Telbivudin je vylučován primárně ledvinnou exkrecí, proto se u pacientů s clearance kreatininu <50 ml/min, včetně pacientů na hemodialýze, doporučuje úprava intervalu dávkování. Účinnost úpravy intervalu dávkování nebyla klinicky hodnocena. Proto má být u pacientů s prodlouženým intervalem dávkování pečlivě sledována virologická odpověď (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s cirhózou bez dekompenzace

Vzhledem k omezenému dostupnému množství údajů (pouze 3 % zařazených pacientů mělo cirhózu) telbivudin má být u pacientů s cirhózou používán se zvláštní opatrností. U těchto pacientů je v průběhu léčby a po ukončení léčby nutno důkladně monitorovat klinické, biochemické a virologické parametry spojené s hepatitidou B.

Pacienti s cirhózou s dekompenzací

U pacientů s dekompenzovanou cirhózou nejsou dostačující údaje o bezpečnosti a účinnosti.

Pacienti, kteří již byli nukleosidovým/nukleotidovým analogem léčeni

In vitro nebyl telbivudin účinný proti HBV kmenům obsahujícím rtM204V/rtL180M nebo rtM204I mutace (viz bod 5.1). Monoterapie telbivudinem není alternativou pro pacienty s prokázanou virovou hepatitidou B, rezistentní vůči lamivudinu. Pacienti, u kterých nedošlo k virologické odpovědi po více než 24 týdnů trvající léčbě lamivudinem, nebudou mít pravděpodobně z monoterapie telbivudinem prospěch. V současné době nejsou k dispozici klinické údaje, na základě kterých by bylo možno zhodnotit prospěšnost a rizika přechodu na telbivudin u pacientů, u kterých bylo při podávání lamivudinu dosaženo celkové virové suprese.

Nejsou k dispozici údaje o léčbě telbivudinem pacientů s prokázanými jednotlivými mutacemi rtN236T nebo A181V viru hepatitidy B rezistentními k adefoviru. Výsledky založené na buněčných testováních ukázaly, že substituce A181V spojená s rezistencí vůči adefoviru měla 1,5 až přibližně 4krát nižší citlivost na telbivudin.

Pacienti po transplantaci jater

Bezpečnost a účinnost telbivudinu u pacientů po transplantaci jater není známa.

Starší pacienti

Klinické studie s telbivudinem nezahrnovaly dostatečný počet pacientů starších ≥ 65 roků, aby bylo možné stanovit, zda odpovídají odlišně od mladých jedinců. Obecně musí být při předepisování přípravku Sebivo starším pacientům věnována zvýšená opatrnost z důvodu zvýšení frekvence výskytu snížené funkce ledvin způsobené souběžným onemocněním nebo souběžným užíváním jiných léčivých přípravků.

Další zvláštní populace

Přípravek Sebivo nebyl studován u pacientů s hepatitidou typu B infikovaných současně jinými viry (např. pacientů infikovaných současně virem lidské imunodeficience [HIV], virovou hepatitidou typu C [HCV] nebo virovou hepatitidou typu D [HDV]).

Obecně

Pacienti mají být upozorněni, že léčba přípravkem Sebivo neprokázala snížení rizika přenosu HBV pohlavním stykem nebo krví na jiné osoby.

Použití telbivudinu v kombinaci s lamivudinem se nedoporučuje, protože v klinické studii fáze II byla pozorovaná odpověď na léčbu u kombinace telbivudin/lamivudin nižší než u léčby samotným telbivudinem.

Zatím neexistují údaje o bezpečnosti a účinnosti pro další antivirové kombinace s telbivudinem.

Pomocné látky

Sebivo perorální roztok obsahuje asi 47 mg sodíku v dávce 600 mg (30 ml). Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že je telbivudin vylučován především renální exkrecí, může současné podávání přípravku Sebivo s látkami, které ovlivňují funkci ledvin (jako aminoglykosidy, kličková diuretika, sloučeniny platiny, vankomycin, amfotericin B), ovlivnit plazmatické koncentrace telbivudinu a/nebo souběžně podávaných látek. Kombinaci telbivudinu s těmito léčivými přípravky lze užívat pouze s opatrností. Farmakokinetika telbivudinu v ustáleném stavu nebyla změněna při opakovaném podávání v kombinaci s lamivudinem, adefovir-dipivoxilem, tenofovir-disoproxil-fumarátem, cyklosporinem nebo pegylovaným interferonem alfa-2a. Navíc telbivudin nemění farmakokinetiku lamivudinu, adefovir-dipivoxilu, tenofovir-disoproxil-fumarátu nebo cyklosporinu. Definitivní závěr týkající se účinků telbivudinu na farmakokinetiku pegylovaného interferonu nemohl být udělán z důvodu vysoké interindividuální variability koncentrací pegylovaného interferonu alfa-2a. Klinická studie sledující kombinaci telbivudinu 600 mg denně s pegylovaným interferonem alfa-2a 180 mikrogramů podaným subkutánně jednou týdně ukázala, že je tato kombinace spojena se zvýšeným rizikem vzniku periferní neuropatie. Mechanismus těchto účinků není znám (viz bod 4.4). Kombinace telbivudinu s přípravkem obsahujícím jakýkoli interferon alfa je kontraindikována (viz bod 4.3).

Telbivudin není substrát, induktor nebo inhibitor enzymového systému cytochromu P450 (CYP450) (viz bod 5.2). Z tohoto důvodu je možnost lékových interakcí, zprostředkovaných CYP450, které se týkají přípravku Sebivo, nízká.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Studie na březích potkanek a králíciích ukázaly, že telbivudin přestupuje přes placentu. Studie na březích králíciích ukázaly dřívější vrh mláďat a/nebo potrat závislé na toxicitě pro matku.

Omezené klinické údaje (méně než 300 ukončených těhotenství) po expozici telbivudinu během prvního trimestru nenaznačují žádnou malformační toxicitu a údaje od většího počtu pacientek (více než 1000 ukončených těhotenství) po expozici telbivudinu během druhého a třetího trimestru nenaznačují žádnou fetální/neonatální toxicitu.

Přípravek Sebivo má být během těhotenství používán pouze v případě, že přínos pro matku převáží potenciální riziko pro plod.

Údaje z literatury ukazují, že expozice telbivudinu ve druhém a třetím trimestru těhotenství snížila riziko přenosu HBV z matky na kojence, pokud byl telbivudin podáván společně s imunoglobulinem a vakcínou proti hepatitidě B.

Kojení

Telbivudin je vylučován do mléka potkanů. Není známo, zda je telbivudin vylučován do lidského mateřského mléka. Ženy, které užívají přípravek Sebivo, nemají kojít.

Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účincích telbivudinu na mužskou nebo ženskou fertilitu. V reprodukčních toxikologických studiích u dospělých zvířat byla fertilita mírně snížena, když byl samcům i samicím potkanů podán telbivudin. Nežádoucí účinky na fertilitu byly významnější v oddělené studii u nedospělých zvířat, když byl oběma pohlavím podán telbivudin (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sebivo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Zhodnocení nežádoucích účinků je založeno převážně na dvou studiích, NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015, ve kterých 1 699 pacientů s chronickou hepatitidou typu B dostávalo v dvojité zaslepeném uspořádání telbivudin 600 mg/den (n = 847) nebo lamivudin (n = 852) po dobu 104 týdnů.

Ve 104týdenních klinických studiích byly hlášené nežádoucí účinky obvykle klasifikovány jako mírné nebo středně těžké. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly zvýšení kreatinínázy (6,8 %) stupně 3 nebo 4, únava (4,4 %), bolest hlavy (3,0 %) a nauzea (2,6 %).

Seznam nežádoucích účinků seřazený v tabulce

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky tříděné dle tříd orgánových systémů podle MedDRA a frekvence výskytu dle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky

Poruchy metabolismu a výživy	
Vzácné*	Laktátová acidóza
Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě, bolesti hlavy
Méně časté	Periferní neuropatie, dysgeuzie, hypestezie, parestezie, ischias
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Průjem, zvýšení krevní lipázy, nauzea, bolesti břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	Myopatie/myozitida, artralgie, myalgie, bolesti končetin, bolesti zad, spasmy svalů, bolesti krku, bolesti v boku (mezi hrudníkem a iliem)
Vzácné*	Rhabdomyolýza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava
Méně časté	Malátnost
Vyšetření	
Časté	Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení alaninaminotransferázy v krvi, zvýšení krevní amylázy
Méně časté	Zvýšení aspartátaminotransferázy

* Tyto nežádoucí účinky byly popsány po uvedení přípravku na trh, ale nebyly pozorovány v kontrolovaných klinických studiích. Četnost výskytu byla odhadnuta ze statistického výpočtu na základě celkového počtu pacientů léčených telbivudinem v klinických studiích (n = 8 914).

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Zvýšení kreatinkinázy

Ve sloučené analýze NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015 se do 104. týdne léčby se vyskytl stupeň 3 nebo 4 zvýšení CK ($> 7x$ ULN) u 12,6 % pacientů léčených telbivudinem (n = 847) a u 4,0 % pacientů léčených lamivudinem (n = 846). Zvýšení CK bylo ve většině případů asymptomatické a hodnoty CK obvykle klesly do příští návštěvy při pokračování v léčbě.

Rychlé zvýšení ALT

Incidence rychlého vzestupu alaninaminotransferázy (ALT) při léčbě v obou léčených větvích podle definice AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) (elevace ALT >2x výchozí hodnota a >10x horní hranice normy (ULN)) je dále popsána v níže uvedené tabulce 3.

Tabulka 3 Přehled vzestupu ALT při léčbě – sloučené studie NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015

Vzestup ALT: elevace ALT >2x výchozí ULN a >10x ULN	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Celkově	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Od výchozí hodnoty do 24. týdne	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Od 24. týdne do konce studie	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Během léčby se doporučuje pravidelné sledování jaterních funkcí (viz bod 4.4).

Exacerbace hepatitidy B po ukončení léčby

U pacientů, kteří ukončili léčbu hepatitidy B, byly hlášeny případy těžké akutní exacerbace hepatitidy B (viz bod 4.4), včetně pacientů léčených telbivudinem.

Incidence rychlého vzestupu alaninaminotransferázy (ALT) po léčbě v obou léčených větvích je dále popsána v níže uvedených tabulce 4.

Tabulka 4 Přehled vzestupu ALT po léčbě – sloučené studie NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015

	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Vzestup ALT		
elevace ALT >2x výchozí hodnota a >10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Výsledky ve 208. týdnu

Po 104 týdnech léčby telbivudinem bylo 78 % pacientů (530/680) ze studie NV-02B-007 (GLOBE) a 82 % pacientů (137/167) ze studie NV-02B-015 převedeno do extenzní studie CLDT600A2303 (viz bod 5.1), aby pokračovalo v léčbě až do 208. týdne. Soubor pacientů pro sledování dlouhodobé bezpečnosti se skládal z 655 pacientů, včetně 518 z NV-02B-007 (GLOBE) a 137 z NV-02B-015. Celkový bezpečnostní profil ze sloučené analýzy až do 104. a 208. týdne byl podobný. Zvýšení CK stupně 3 nebo 4 se nově vyskytlo u 15,9 % pacientů léčených telbivudinem 208 týdnů. Většina případů zvýšení CK stupně 3 nebo 4 byla asymptomatická a přechodná.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou informace o záměrném předávkování telbivudinem, ale u jednoho jedince došlo neúmyslně k předávkování, které bylo asymptomatické. Testované dávky až do dávky 1 800 mg/den, třikrát vyšší než doporučená denní dávka, byly dobře tolerovány. Maximální tolerovaná dávka telbivudinu nebyla stanovena. V případě předávkování musí být podávání přípravku Sebivo přerušeno a podle potřeby zahájena odpovídající podpurná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika k systémovému užití, nukleosidové a nukletidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF11

Mechanismus účinku

Telbivudin je syntetický analog nukleosidu thymidinu s účinností proti HBV DNA polymeráze. Je účinně fosforylován buněčnými kinázami na účinnou trifosfátovou formu, která má nitrobuněčný poločas 14 hodin. Telbivudin-5'-trifosfát inhibuje HBV DNA polymerázu (reverzní transkriptázu) kompeticí s přirozeným substrátem, thymidin 5'-trifosfátem. Inkorporace telbivudin-5'-trifosfátu do virové DNA vyvolá ukončení řetězce DNA, což vede k inhibici replikace HBV.

Farmakodynamické účinky

Telbivudin je inhibitor syntézy jak prvního vlákna HBV ($EC_{50} = 0,4 - 1,3 \mu M$), tak i druhého vlákna HBV ($EC_{50} = 0,12 - 0,24 \mu M$), a vykazuje výraznou preferenci pro inhibici produkce druhého vlákna. Oproti tomu telbivudin-5'-trifosfát neinhiboval v koncentracích do $100 \mu M$ buněčnou DNA polymerázu α , β nebo γ . Při sledování mitochondriální struktury, funkce a obsahu DNA, nevykazoval telbivudin prokazatelný toxický účinek v koncentracích až do $10 \mu M$ a nezvyšoval tvorbu kyseliny mléčné *in vitro*.

Antivirová účinnost telbivudinu *in vitro* byla hodnocena u HBV-exprimujících buněčných linií lidského hepatomu 2.2.15. Koncentrace telbivudinu, která účinně inhibovala 50 % virové syntézy (EC_{50}), byla přibližně $0,2 \mu M$. Antivirová účinnost telbivudinu je specifická pro virus hepatitidy B a příbuzné hepadnaviry. Telbivudin není účinný proti HIV *in vitro*. V klinických studiích nebyla absence účinnosti telbivudinu proti HIV hodnocena. U malého počtu pacientů bylo hlášeno přechodné snížení HIV-1 RNA po podání telbivudinu při absenci antiretrovirální léčby. Klinický význam tohoto snížení nebyl dosud stanoven.

Klinické zkušenosti

Bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby (104 týdnů) přípravkem Sebivo byly hodnoceny ve dvou, léčivou látkou kontrolovaných klinických studiích, do kterých bylo zařazeno 1 699 pacientů s chronickou hepatitidou B (NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015).

Studie NV-02B-007 (GLOBE)

NV-02B-007 GLOBE studie je randomizovaná, dvojitě-slepá mezinárodní studie fáze III, kde byl telbivudin srovnáván s lamivudinem po dobu 104 týdnů u 1 367 pacientů, kteří dosud nedostávali žádné nukleosidy a měli chronickou hepatitidu B a byli jak HBeAg-pozitivní, tak i HBeAg-negativní. Většina zahrnuté populace byli asiáté. Nejčastějšími HBV genotypy byly B (26 %) a C (51 %). Telbivudinem bylo léčeno malé množství pacientů bělošské rasy (celkem 98). Primární analýza dat byla provedena po dosažení 52. týdne u všech pacientů.

HBeAg-pozitivní pacienti: Střední věk pacientů byl 32 let, 74 % byli muži, 82 % byli asiáté, 12 % byli běloši a 6 % bylo dříve léčeno interferonem alfa.

HBeAg-negativní pacienti: Střední věk pacientů byl 43 let, 79 % byli muži, 65 % asiáté, 23 % běloši a 11 % bylo dříve léčeno interferonem alfa.

Klinické výsledky v 52.týdnu

Klinické a virologické cílové parametry účinnosti byly hodnoceny odděleně u HBeAg-pozitivních a HBeAg-negativních pacientů. Primární cílový parametr terapeutické odpovědi byl složen ze serologických cílových parametrů vyžadujících supresi HBV DNA na $<5 \log_{10}$ kopií/ml ve spojení buď se ztrátou sérového HBeAg, nebo normalizací ALT. Sekundární cílové parametry zahrnovaly histologickou odpověď, normalizaci ALT a různé změny antivirové účinnosti.

Bez ohledu na charakteristiku výchozích hodnot se u většiny pacientů užívajících přípravky Sebivo projevila histologická, virologická, biochemická a serologická odpověď na léčbu. Výchozí hladiny ALT $>2x$ ULN a výchozí HBV DNA $<9 \log_{10}$ kopií/ml byly spojeny s vyšší rychlostí sérokonverze HBeAg u HBeAg-pozitivních pacientů. Pacienti, kteří dosáhli hladin HBV DNA $<3 \log_{10}$ kopií/ml do 24. týdne, odpovídali na léčbu optimálně; naopak u pacientů s hladinami HBV DNA ve 24. týdnu $>4 \log_{10}$ kopií/ml bylo v 52. týdnu dosaženo méně příznivých výsledků.

U HBeAg-pozitivních pacientů byl telbivudin účinnější než lamivudin v terapeutické odpovědi (75,3 % vs 67,0 % reagujících pacientů; $p = 0,0047$). U HBeAg-negativních pacientů, telbivudin nebyl lepší než lamivudin (75,2 % a 77,2 % reagujících pacientů; $p = 0,6187$). U bělochů byla léčebná odpověď u obou antivirových látek použitých ve studii NV-02B-007 (GLOBE) nižší; počet bělošských pacientů byl však velmi omezený ($n = 98$).

Ve 24. týdnu dosáhlo 203 HBeAg-pozitivních pacientů a 177 HBeAg-negativních pacientů nedetekovatelných hladin HBV DNA. Z HBeAg-pozitivních pacientů 95 % dosáhlo nedetekovatelných hladin HBV DNA, 39 % dosáhlo HBeAg sérokonverze, 90 % dosáhlo normalizace ALT v 52.týdnu a 0,5 % bylo ve 48. týdnu rezistentních. Podobně z HBeAg-negativních pacientů 96 % dosáhlo nedetekovatelné hladiny HBV DNA, 79 % dosáhlo v 52.týdnu normalizace ALT a 0 % bylo rezistentních ve 48. týdnu.

Vybrané virologické, biochemické a sérologické výsledky vyšetření jsou uvedeny v tabulce 5 a histologické odpovědi v tabulce 6.

Tabulka 5 Virologické, biochemické a sérologické cílové parametry v 52.týdnu ve studii NV-02B-007 (GLOBE)

Parametr odpovědi	HBeAg-pozitivní (n = 921)		HBeAg-negativní (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Střední hodnota snížení HBV DNA od výchozí hodnoty (\log_{10} kopií/ml) \pm SE M ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% pacientů HBV DNA nedetekovatelných metodou PCR	60 %*	40 %	88 %*	71 %
normalizace ALT ⁴	77 %	75 %	74 %	79 %
sérokonverze HBeAg ⁴	23 %	22 %	-	-
vymizení HBeAg ⁵	26 %	23 %	-	-

¹ SEM: Standard error of mean (Standardní odchylka od střední hodnoty).

² Roche COBAS Amplicor® PCR test (dolní limit kvantifikace ≤ 300 kopií/ml).

³ HBeAg-pozitivní n = 443 ve skupině telbivudinu a 444 ve skupině s lamivudinem; HBeAg-negativní n = 219 ve skupině s telbivudinem a 219 ve skupině s lamivudinem. Rozdíly ve skupinách jsou způsobeny ukončením léčby pacientů v průběhu studie a chybějícím hodnocením HBV DNA v 52.týdnu

⁴ HBeAg-pozitivní n = 440 ve skupině telbivudinu a 446 ve skupině s lamivudinem; HBeAg-negativní n = 203 ve skupině telbivudinu a 207 ve skupině s lamivudinem. ALT normalizace byla stanovena pouze u pacientů s ALT > ULN ve výchozích hodnotách.

⁵ n = 432 ve skupině telbivudinu a 442 ve skupině s lamivudinem. HBeAg sérokonverze a vymizení bylo sledováno pouze u pacientů s detekovatelným HBeAg při výchozím vyšetření.

*p < 0,0001

Tabulka 6 Histologické zlepšení a změny v Ishak Fibrosis Score v 52. týdnu ve studii NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-pozitivní (n = 921)		HBeAg-negativní (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudin 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 207) ¹
Histologická odpověď²				
Zlepšení	71 %*	61 %	71 %	70 %
Žádné zlepšení	17 %	24 %	21 %	24 %
Ishakovo skóre fibrózy (Ishak Fibrosis Score)³				
Zlepšení	42 %	47 %	49 %	45 %
Beze změn	39 %	32 %	34 %	43 %
Zhoršení	8 %	7 %	9 %	5 %
Chybějící biopsie v 52.týdnu	12 %	15 %	9 %	7 %
¹ Pacienti s \geq než jednou dávkou studijní medikace s hodnotitelnou výchozí biopsií jater a výchozí hodnotou Knodellova indexu histologické aktivity (HAI) skóre >3 . ² Histologická odpověď definovaná jako ≥ 2 bodový pokles Knodellova zánětlivě nekrotického skóre od výchozí hodnoty bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy. ³ Zlepšení Ishakova skóre fibrózy, bylo stanoveno jako snížení o ≥ 1 bod v Ishakově skóre od výchozí hodnoty v 52. týdnu. *p = 0,0024				

Klinické výsledky ve 104.týdnu

Klinické výsledky ve 104. týdnu byly u pacientů léčených telbivudinem konzistentní s výsledky v 52.týdnu a ukázaly přetrvávání účinnosti telbivudinu při pokračování v léčbě.

Mezi HBeAg-pozitivními pacienty byl mezi telbivudinem a lamivudinem ve 104. týdnu demonstrován zvětšující se rozdíl v terapeutické odpovědi (63 % vs 48 %; $p < 0,0001$) a klíčových sekundárních cílových parametrech (průměrná \log_{10} snížení HBV DNA: -5,74 vs -4,42; $p < 0,0001$, nedetekovatelnost HBV DNA: 56 % vs 39 %; $p < 0,0001$ a normalizace ALT 70 % vs 62 %). Pro telbivudin byl také pozorován trend směrem k vyššímu výskytu ztrát HBeAg (35 % vs 29 %) a vyšší frekvenci sérokonverze (30 % vs 25 %). Navíc, v podskupině pacientů s výchozí hodnotou ALT $\geq 2x$ ULN (320), výrazně vyšší podíl pacientů léčených telbivudinem oproti pacientům léčených lamivudinem dosáhl ve 104. týdnu sérokonverze HBeAg (36 % oproti 28 %).

U HBeAg-negativních pacientů byly rozdíly v terapeutické odpovědi (78 % vs 66 %) a klíčových sekundárních cílových parametrech (průměrný \log_{10} snížení hladin HBV DNA: -5,00 vs -4,17, a nedetekovatelnost HBV DNA: 82 % vs. 57 %; $p < 0,0001$) vyšší pro telbivudin až do 104. týdne. Normalizace ALT (78 % vs 70 %) pokračovala a byla ve 104. týdnu vyšší.

Předpověditelnost v 24.týdnu

Ve 24. týdnu 203 telbivudinem léčených pacientů HBeAg-pozitivních (44 %) a 177 pacientů HBeAg-negativních (80 %) dosáhlo nedetekovatelných hladin HBV DNA.

Výsledky HBV DNA ve 24. týdnu byly pro obě skupiny HBeAg-pozitivních i HBeAg-negativních pacientů prediktorem dlouhodobého příznivého výsledku. Telbivudinem léčení pacienti, kteří dosáhli nedetekovatelných hladin HBV DNA metodou PCR ve 24. týdnu, měli nejvyšší poměr nedetekovatelnosti HBV DNA a sérokonverze HBeAg (u HBeAg-pozitivních pacientů) a nejnižší celkový výskyt virologického vzplanutí (breakthrough) ve 104. týdnu.

Závěrečné výsledky ve 104. týdnu, založené na hladině HBV DNA ve 24. týdnu jsou, jak pro HBeAg-pozitivní nebo HBeAg-negativní pacienty, uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7 Klíčové cílové parametry účinnosti ve 104.týdnu při sérových hladinách HBV DNA ve 24.týdnu u pacientů léčených telbivudinem ve studii NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA ve 24.týdnu	Výsledky klíčových cílových parametrů účinnosti ve 104. týdnu založené na výsledcích ve 24. týdnu				
	Terapeutická odpověď n/N (%)	nedetekovatelná hladina HBV DNA n/N (%)	sérokonverze HBeAg n/N (%)	normalizace ALT n/N (%)	Virologický breakthrough* n/N (%)
HBeAg-pozitivní					
<300 kopií/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopií/ml až <3 log ₁₀ kopií/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopií/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negativní					
<300 kopií/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopií/ml až <3 log ₁₀ kopií/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopií/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = neuplatňuje se

* virologický breakthrough: “1 log nad dolní hodnotu nadir” definice stanovené ve 104. týdnu

Studie NV-02B-015

Výsledky účinnosti a bezpečnosti studie NV-02B-007 (GLOBE) byly potvrzeny ve studii NV-02B-015. Tato studie je studie fáze III, randomizovaná, dvojitě slepá, srovnávající telbivudin 600 mg podávaný jednou denně s lamivudinem 100 mg, podávaným jednou denně po dobu 104 týdnů, 332 čínským pacientům s chronickou hepatitidou B, HBeAg-pozitivním a HBeAg-negativním, kteří nebyli předtím nukleosidy léčeni.

Studie CLDT600A2303 – klinické výsledky po 208 týdnech

Studie CLDT600A2303 byla otevřená 104týdenní extenzní studie u pacientů s kompenzovanou chronickou hepatitidou B, kteří byli předtím léčeni telbivudinem po dobu 2 let, včetně pacientů ze studií NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015, poskytující údaje o účinnosti a bezpečnosti telbivudinu po 156 a 208 týdnech kontinuální léčby. Pacienti s nedetekovatelnou hladinou HBV DNA ve 24. týdnu léčby měli lepší výsledky ve 156. a 208. týdnu (Tabulka 8).

Tabulka 8 Analýza účinnosti ze sloučených údajů studií NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 a CLDT600A2303

	Týden 52	Týden 104	Týden 156	Týden 208
<i>HBeAg-pozitivní pacienti (n = 293*)</i>				
Průběžně nedetekovatelné hladiny HBV DNA (<300 kopií/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
Průběžně nedetekovatelné hladiny HBV DNA (<300 kopií/ml) s nedetekovatelnou hladinou HBV DNA v týdnu 24	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (130/150)	87,9 % (109/124)
Kumulativní poměr HBeAg sérokonverze (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Kumulativní poměr HBeAg sérokonverze u pacientů s nedetekovatelnou hladinou HBV DNA v týdnu 24 (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Průběžná ALT normalizace	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
<i>HBeAg-negativní pacienti (n = 209*)</i>				
Průběžně nedetekovatelné hladiny HBV DNA (<300 kopií/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
Průběžně nedetekovatelné hladiny HBV DNA (<300 kopií/ml) s nedetekovatelnou hladinou HBV DNA v týdnu 24	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Průběžná ALT normalizace	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

* Soubor pacientů bez virové rezistence na začátku studie CLDT600A2303 se skládal z 502 pacientů (293 HBeAg-pozitivních a 209 HBeAg-negativních).

Studie CLDT600ACN04E1 – vliv léčby na histologii jater

Ve studii CLDT600ACN04E1 byly u 57 pacientů s dostupnou jaterní biopsií na počátku léčby a po průměrně 260,8 týdnech léčby hodnoceny změny v histologii jater (38 HBeAg-pozitivních a 19 HBeAg-negativních pacientů).

- Průměrná výchozí hodnota Knodellova zánětlivě nekrotického skóre 7,6 (SD 2,9) se zlepšila ($p < 0,0001$) na 1,4 (SD 0,9) s průměrnou změnou -6,3 (SD 2,8). Knodellovo zánětlivě nekrotické skóre ≤ 3 (žádné nebo minimální zánětlivě nekrotické změny) bylo pozorováno u 98,2 % (56/57) pacientů.
- Průměrná výchozí hodnota Ishakova skóre 2,2 (SD 1,1) se zlepšila ($p < 0,0001$) na 0,9 (SD 1,0) s průměrnou změnou -1,3 (SD 1,3). Ishakovo skóre fibrózy ≤ 1 (žádná nebo minimální fibróza) bylo pozorováno u 84,2 % (48/57) pacientů.

Změny Knodellova zánětlivě nekrotického skóre a Ishakova skóre byly podobné u HBeAg-pozitivních i HBeAg-negativních pacientů.

CLDT600A2303 – trvání HBeAg odpovědi po ukončení léčby

Studie CLDT600A2303 zahrnovala HBeAg-pozitivní pacienty ze studií NV-02B-007 (GLOBE) nebo NV-02B-015, kteří byli sledováni po ukončení léčby. Tito pacienti dokončili ≥ 52 týdenní léčbu telbivudinem a vykazovali pokles HBeAg po dobu ≥ 24 týdnů s HBV DNA $< 5 \log_{10}$ kopiemi/ml při poslední kontrole. Střední délka léčby byla 104 týdnů. Po střední délce sledování 120 týdnů po ukončení léčby prokázala většina HBeAg-pozitivních pacientů léčených telbivudinem trvalý pokles HBeAg (83,3 %; 25/30) a trvalou HBeAg sérokonverzi (79,2 %; 19/24). Pacienti s trvalou HBeAg sérokonverzí měli střední hodnotu HBV DNA $3,3 \log_{10}$ kopií/ml; a 73,7 % mělo HBV DNA $< 4 \log_{10}$ kopií/ml.

Klinická rezistence

Test genotypové rezistence byl proveden ve studii NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) u pacientů s virologickým reboundem (potvrzeno zvýšení o $\geq 1 \log_{10}$ kopií/ml HBV DNA od nejnižší hodnoty/nadir).

Ve 48. týdnu mezi pacienty léčenými telbivudinem mělo 5 % (23/458) HBeAg-pozitivních pacientů a 2 % (5/222) HBeAg-negativních pacientů virologický rebound s detekovatelnými rezistentními mutacemi HBV.

Studie NV-02B-007 (GLOBE) a CLDT600A2303 – kumulativní poměry genotypové rezistence

První analýza kumulativní genotypové rezistence ve 104. a 208. týdnu byla založena na souboru ITT a zahrnovala všechny pacienty, kteří pokračovali v léčbě do 4. roku bez ohledu na HBV DNA hladiny. Z 680 pacientů léčených telbivudinem, kteří byli od počátku zařazeni do pilotní studie NV-02B-007 (GLOBE), bylo 517 pacientů (76 %) zahrnuto do studie CLDT600A2303 s pokračující léčbou telbivudinem po dobu až 208 týdnů. Z těchto 517 pacientů mělo 159 pacientů (HBeAg-pozitivní=135, HBeAg-negativní=24) detekovatelnou hladinu HBV DNA.

Kumulativní genotypové četnosti ve 104. týdnu byly 25,1 % (115/458) pro HBeAg-pozitivní pacienty a 10,8 % (24/222) pro HBeAg-negativní pacienty.

V celkovém ITT souboru byly poměry kumulativní rezistence ve 4. roce 40,8 % (131/321) u HBeAg-pozitivních pacientů a 18,9 % (37/196) HBeAg-negativních pacientů.

Kumulativní poměry genotypové rezistence byly také stanoveny pomocí matematického modelu, který zvažoval pouze pacienty s nedetekovatelnou hladinou HBV DNA počátkem příslušného roku. V této analýze byly poměry kumulativní rezistence ve 4. roce 22,3 % u HBeAg-pozitivních pacientů a 16,0 % u HBeAg-negativních pacientů.

Jestliže zhodnotíme pacienty, u kterých došlo do 104. týdne ve studii NV-02B-007 (GLOBE) k virologickému breakthrough, byla četnost rezistence nižší u pacientů s HBV DNA < 300 kopií/ml ve 24. týdnu, než u pacientů s HBV DNA ≥ 300 kopií/ml ve 24. týdnu. U HBeAg-pozitivních pacientů s HBV DNA < 300 kopií/ml ve 24. týdnu byla rezistence 1% (3/203) ve 48. týdnu a 9% (18/203) ve 104. týdnu, zatímco u pacientů s HBV DNA ≥ 300 kopií/ml byla rezistence 8% (20/247) ve 48. týdnu a 39% (97/247) ve 104. týdnu. U HBeAg-negativních pacientů s HBV DNA < 300 kopií/ml ve 24. týdnu byla rezistence 0% (0/177) ve 48. týdnu a 5% (9/177) ve 104. týdnu, zatímco u pacientů s HBV DNA ≥ 300 kopií/ml byla rezistence 11% (5/44) ve 48. týdnu a 34% (15/44) ve 104. týdnu.

Charakter genotypových mutací a zkřížená rezistence

Genotypové analýzy 203 hodnotitelných párových vzorků s HBV DNA $\geq 1\,000$ kopií/ml ve 104. týdnu (NV-02B-007 (GLOBE)) ukázaly, že primární mutace, která souvisela s rezistencí k telbivudinu byla rtM204I. Často byla doprovázena mutacemi rtL180M a rtL80I/V a občas rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I a rtA200V. Základní faktory (přítomné při vstupu do studie) sdružené s vývojem genotypové lékové rezistence zahrnovaly: léčbu lamivudinem, vyšší výchozí HBV DNA, nižší výchozí hodnoty sérové ALT a zvýšenou tělesnou hmotnost/BMI. Parametry léčebné odpovědi ve 24. týdnu, které předpovídaly vývoj rezistence viru na léky do 104. týdne, byly HBV DNA > 300 kopií/ml a zvýšení ALT v séru.

Genotypová analýza 50 HBV izolátů od pacientů léčených telbivudinem ve 208. týdnu (CLDT600A2303) odhalila podobný profil rezistence, jaký byl hlášen ve 104. týdnu. Konverze na pozici 80, 180 a polymorfních pozicích 91, 229 byly vždy zjištěny v sekvencích, které obsahovaly mutaci M204I, která vyvolává genotypovou rezistenci. Jde velmi pravděpodobně o mutace kompenzační. U pacientů léčených telbivudinem, u kterých došlo ke vzniku virologického breakthrough do 208. týdne, byla hlášena jedna izolovaná rtM204V mutace a dvě rtM204I/V/M mutace. Nebyla hlášena žádná nová mutace.

Zkřížená rezistence byla pozorována mezi nukleosidovými analogy HBV (viz bod 4.4). HBV kmeny rezistentní vůči lamivudinu, které obsahovaly buď mutaci rtM204I nebo dvojitou mutaci rtL180M/rtM204V, měly v buněčných testech ≥ 1000 násobně sníženou citlivost k telbivudinu. HBV kódující substituce rtN236T nebo rtA181V, které souvisejí s rezistencí vůči adefoviru, měly v buněčné kultuře přibližně 0,3, resp. 4násobně změny citlivosti k telbivudinu (viz bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika telbivudinu po jednorázovém a opakovaném podávání byla sledována u zdravých jedinců i u pacientů s chronickou hepatitidou B. Farmakokinetika telbivudinu v doporučené dávce 600 mg nebyla hodnocena u pacientů s chronickou hepatitidou B. Farmakokinetika telbivudinu je však u obou těchto populací podobná.

Absorpce

Po perorálním podání jedné dávky 600 mg telbivudinu zdravým jedincům ($n = 42$), byla vrcholová koncentrace (C_{max}) telbivudinu v plazmě $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (střední hodnota \pm SD) a bylo jí dosaženo za 3 hodiny (medián) po podání dávky. Pro telbivudin byla plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase ($\text{AUC}_{0-\infty}$) $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (střední hodnota \pm SD). Interindividuální variabilita (CV %) pro měření systémové expozice (C_{max} , AUC) byla typicky přibližně 30 %. Potahované tablety obsahující 600 mg telbivudinu jsou bioekvivalentní 30 ml perorálního roztoku telbivudinu (20 mg/ml).

Vliv potravy na absorpci po perorálním podání

Po jednorázovém podání 600 mg telbivudinu s potravou nebyla jeho absorpce a expozice ovlivněna.

Distribuce

In vitro je vazba telbivudinu na lidské plazmatické proteiny nízká (3,3 %).

Biotransformace

Po aplikaci ^{14}C -telbivudinu lidem nebyly detekovány žádné metabolity. Telbivudin není ani substrát, inhibitor ani induktor enzymatického systému cytochromu P450 (CYP450).

Eliminace

Po dosažení vrcholu plazmatické koncentrace telbivudinu dochází k jeho poklesu biexponenciálně s terminálním eliminačním poločasem ($t_{1/2}$) $41,8 \pm 11,8$ hodin. Telbivudin je primárně vylučován v nezměněné formě močí. Renální clearance telbivudinu dosahuje hodnot normální glomerulární filtrace, což ukazuje, že filtrace je hlavním mechanismem exkrece. Přibližně 42 % z podané dávky se objeví v moči v průběhu 7 dnů po perorálním podání jedné dávky 600 mg telbivudinu. Protože je renální exkrece hlavní cestou vylučování, vyžadují pacienti se střední až těžkou renální dysfunkcí a dialyzovaní pacienti úpravu dávkovacího intervalu (viz bod 4.2).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika telbivudinu je závislá na dávce v rozmezí dávek od 25 do 1 800 mg. Rovnovážného stavu bylo dosaženo po 5 až 7 dnech při podávání jednou denně, s přibližně 1,5násobnou akumulací v systémové expozici, což naznačuje, že efektivní akumulací poločas je přibližně 15 hodin. Po podání telbivudinu v dávce 600 mg jednou denně byla dolní hodnota koncentrace v rovnovážném stavu přibližně 0,2 - 0,3 µg/ml.

Zvláštní populace

Pohlaví

Ve farmakokinetice telbivudinu není signifikantní rozdíl v závislosti na pohlaví.

Lidská rasa

Ve farmakokinetice telbivudinu není signifikantní rozdíl v závislosti na rase.

Pediatrická populace a starší pacienti (více než 65 let)

U dětí a u starších pacientů nebyly provedeny studie farmakokinetiky.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika telbivudinu po jednorázovém podání dávek (200, 400 a 600 mg) byla hodnocena u pacientů (bez chronické hepatitidy B) s různým stupněm poruchy renálních funkcí (hodnoceno clearance kreatininu). Na základě výsledků, uvedených v tabulce 9, je doporučeno upravit dávkové intervaly telbivudinu u pacientů s clearance kreatininu <50 ml/min (viz body 4.2 a 4.4).

Tabulka 9 Farmakokinetické parametry (střední hodnota ± SD) telbivudinu u osob s různým stupněm poruchy renálních funkcí

	Renální funkce (clearance kreatininu v ml/min)				
	Normální (>80) (n = 8) 600 mg	Mírné (50-80) (n = 8) 600 mg	Střední (30-49) (n = 8) 400 mg	Těžké (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/hemodialýza (n = 6) 200 mg
C_{\max} (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL_{RENAL} (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

Pacienti s poruchou funkce ledvin na hemodialýze

Hemodialýza (do 4 hodin) snižuje systémovou expozici telbivudinu přibližně o 23 %. Po úpravě dávkových intervalů podle clearance kreatininu není další úprava dávky během rutinní dialýzy nutná (viz 4.2). Telbivudin má být podáván po hemodialýze.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika telbivudinu byla studována u pacientů (bez chronické hepatitidy B) s různým stupněm poruchy funkce jater a u některých pacientů s dekompenzovanou chorobou jater. Nebyly pozorovány významné změny farmakokinetiky telbivudinu u osob s poruchou funkce jater ve srovnání s jedinci bez poruchy funkce jater. Výsledky těchto studií ukazují, že není nezbytné upravovat dávku u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Telbivudin neukázal žádný karcinogenní potenciál pro člověka. Standardními testy reprodukční toxicity nebyl zjištěn žádný důkaz přímého toxického účinku telbivudinu. U králíků byly dávky telbivudinu, po kterých dosahovaly expozice 37násobku expozice u člověka po podání terapeutické dávky (600 mg), spojeny se zvýšením incidence potratu a předčasného porodu. Tento účinek byl považován za důsledek toxicity pro matku.

Fertilita byla hodnocena v konvenčních studiích u dospělých potkanů, a jako součást toxikologické studie na nedospělých jedincích.

U dospělých potkanů byla fertilita snížena v případech, kdy byl samci i samicí potkana podáván telbivudin v dávkách 500 nebo 1000 mg/kg/den (nižší index fertility ve srovnání se souběžnými kontrolami). Neprojevyly se žádné známky abnormality v morfologii nebo funkci spermatu a varlata a vaječníky byly bez histologických pozoruhodností.

Nebylo prokázáno zhoršení fertility v dalších studiích, kdy byly buď samcům nebo samicím potkanů podávány dávky až 2000 mg/kg/den a kteří byli spáření s potkany bez léčby (systémová expozice přibližně 6-14násobně vyšší, než jakých bylo dosaženo u člověka).

V toxikologických studiích byli nedospělí jedinci léčeni od 14. do 70. dne po porodu a byli páření s potkany, kterým byla podávána stejná léčba (bez páření mezi sourozenci). Fertilita byla snížena u párů s dávkami ≥ 1000 mg/kg/den, jak ukazují snížené indexy fertility a páření a snížený počet početí. Ovariální a děložní parametry potkaních samic, které se úspěšně spářily, však nebyly podáváním telbivudinu ovlivněny.

NOAEL (no observed adverse effect level) účinků na parametry fertility nebo páření se rovná dávce 250 mg/kg/den, jejíž podávání vede k 2,5 až 2,8krát vyšší expozici, než jaké je dosaženo při podávání terapeutické dávky u člověka s normální funkcí ledvin.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina benzoová (E210)
Dihydrát sodné soli sacharinu
Mučenkové aroma
Hydroxid sodný
Kyselina citronová
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření lahve spotřebujte do 2 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

300 ml hnědá skleněná lahev s dětským bezpečnostním uzávěrem, včetně polyethylenového těsnícího kroužku a jistícího kroužku polypropylenové odměrky s vyznačeným dávkováním od 5 do 30 ml se stupnicí po 5 ml, a polypropylenová stříkačka pro perorální podání s vyznačeným dávkováním od 1 do 10 ml se stupnicí po 0,5 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/388/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. dubna 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 16. prosince 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sebivo 600 mg potahované tablety
telbivudinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telbivudinum 600 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tabletu nežvýkejte, nedělte ani nedrtěte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/388/001 28 potahovaných tablet
EU/1/07/388/002 98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sebivo 600 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sebivo 600 mg potahované tablety
telbivudinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA A ETIKETA LAHVE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sebivo 20 mg/ml perorální roztok
telbivudinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje telbivudinum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také sodík. Bližší informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

1 lahev obsahující 300 ml perorálního roztoku [pouze krabička]
1 odměrka + 1 stříkačka pro perorální podání [pouze krabička]

300 ml [pouze štítek lahve]

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po otevření lahve spotřebujte do 2 měsíců.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/388/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sebivo 20 mg/ml [pouze krabička]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD [pouze krabička]

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM [pouze krabička]

PC:
SN:
NN:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Sebivo 600 mg potahované tablety Telbivudinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Sebivo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sebivo užívat
3. Jak se Sebivo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Sebivo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Sebivo a k čemu se používá

Sebivo obsahuje léčivou látku telbivudin. Sebivo patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných antivirotika, která se používají k léčbě infekcí vyvolaných virem.

Sebivo se používá k léčbě dospělých pacientů s chronickým zánětem jater typu B (hepatitida B). Zahájení léčby přípravkem Sebivo má být zvaženo pouze v případě, že není možné nebo vhodné použít alternativní léčbu, vůči které si virus hepatitidy B s menší pravděpodobností vytvoří rezistenci. Váš lékař rozhodne, jaká léčba je pro Vás nejvhodnější.

Chronický zánět jater typu B je způsoben infekcí virem hepatitidy B, který se množí v játrech a je příčinou poškození jater. Léčba přípravkem Sebivo snižuje množství virů hepatitidy B v těle tím, že brání jeho rozmnožování, což má za následek menší poškození jater a zlepšení jaterních funkcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sebivo užívat

Neužívejte Sebivo

- jestliže jste alergický(á) na telbivudin nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste léčen(a) pegylovaným nebo standardním interferonem alfa (viz „Další léčivé přípravky a Sebivo“).

Jestliže toto pro Vás platí, **Sebivo neužívejte. Porad'te se se svým lékařem.**

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Sebivo se poradte se svým lékařem:

- jestliže máte nebo jste měl(a) jakékoli problémy s ledvinami. Před léčbou a během léčby Vás lékař může poslat na laboratorní testy, kterými se zjistí, zda Vaše ledviny fungují správně. Podle výsledků těchto testů může lékař změnit dávkování přípravku Sebivo.
- jestliže máte cirhózu jater (vážný stav, který způsobuje “ztvrdnutí” jater). V takovém případě Vás bude lékař velmi pečlivě sledovat.
- jestliže jste po transplantaci jater.
- jestliže užíváte jakékoliv léky, které mohou způsobit svalové obtíže (pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem).
- jestliže máte infekci virem HIV, hepatitidou C nebo D, nebo jste léčen(a) jakýmkoli antivirovými léky.

Jestliže toto pro Vás platí, **řekněte to svému lékaři dříve, než začnete přípravek Sebivo užívat.**

Během léčby přípravkem Sebivo:

- Sebivo může způsobit přetrvávající nevysvětlitelnou svalovou slabost nebo svalovou bolest (myopatii). Svalové příznaky se mohou zhoršovat a stát se závažnými. Někdy může dojít k rozpadu svalu (rhabdomyolýza), což může způsobit poškození ledvin.
- Sebivo může vzácně vyvolat pocit necitlivosti, brnění, bolest a/nebo pocit pálení v pažích nebo dolních končetinách (periferní neuropatie).

Jestliže se u Vás objeví některý z těchto příznaků během léčby přípravkem Sebivo, **kontaktujte okamžitě svého lékaře.**

Další nežádoucí účinky tohoto typu léku

Sebivo může způsobit nadměrné zvýšení množství kyseliny mléčné v krvi (laktátová acidóza), které bývá provázeno zvětšením jater (hepatomegalie). Laktátová acidóza je vzácný, ale závažný nežádoucí účinek, který může být někdy i smrtelný. Pokud budete užívat Sebivo, lékař Vás bude pravidelně kontrolovat. Pokud se u Vás v průběhu léčby přípravkem Sebivo objeví svalová bolest, těžká a přetrvávající bolest břicha spojená s pocitem na zvracení a zvracením, těžkým a přetrvávajícím ztíženým dýcháním, únava břicha, nepříjemné pocity v břiše, **kontaktujte okamžitě lékaře.**

U některých lidí se mohou objevit velmi závažné jaterní příznaky, když přestanou užívat léky jako Sebivo. Po ukončení léčby Sebivem bude Váš lékař sledovat Váš zdravotní stav a pravidelně provádět krevní testy na kontrolu Vašich jater. Informujte okamžitě svého lékaře o nových nebo neobvyklých příznacích, kterých si všimnete po ukončení léčby (viz „Jestliže jste přestal(a) užívat Sebivo“ v bodě 3 této informace).

Dávejte pozor, abyste nenakazil(a) jiné lidi

I když užíváte Sebivo, stále můžete nakazit jiné lidi virem hepatitidy B (HBV) sexuálním stykem nebo kontaminovanou krví nebo jinými tělními tekutinami. Pokud máte sexuální styk s partnerem, který není imunní vůči hepatitidě B, vždy použijte kondom a zabraňte jakékoli jiné výměně tělních tekutin. Nikdy nesdílejte s nikým Vámi použité injekční jehly. Nesdílejte s nikým Vaše osobní předměty, na kterých může být Vaše krev nebo jiné tělní tekutiny, např. zubní kartáčky, žiletky na holení. K prevenci infekce HBV je dostupné očkování.

Děti a dospívající

Sebivo se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím.

Další léčivé přípravky a Sebivo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Váš lékař nebo lékárník potřebuje vědět o ostatních lécích, které užíváte, protože některé léky by mohly ovlivňovat funkci ledvin a protože je přípravek Sebivo vylučován z těla ledvinami do moči.

Neužívejte Sebivo, jestliže je Vám podáván / podáváte si pegylovaný nebo standardní interferon alfa (viz „Neužívejte Sebivo“), protože kombinace těchto přípravků může u Vás zvýšit riziko vzniku periferní neuropatie (pocitlivění, brnění a/nebo pálení v rukou a/nebo nohou). Pokud jste léčen(a) interferonem, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Těhotenství a kojení

- Během těhotenství neužívejte Sebivo, aniž by Vám to lékař doporučil. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař s Vámi prodiskutuje možná rizika užívání přípravku Sebivo během těhotenství.
- Jestliže máte hepatitidu B a otěhotníte, zeptejte se svého lékaře, jak nejlépe můžete chránit své dítě. Sebivo může snížit riziko přenosu viru Vaší hepatitidy B na Vaše nenarozené dítě, pokud je užíván v kombinaci s imunoglobulinem a vakcínou proti hepatitidě B.
- Během léčby přípravkem Sebivo nekojte. Pokud kojíte, řekněte to svému lékaři.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Sebivo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud během užívání tohoto přípravku pociťujete závratě, neříďte dopravní prostředky, ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se Sebivo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik se přípravku Sebivo užívá

Doporučená dávka přípravku je jedna 600miligramová tableta jednou denně. Tabletou užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu.

Tabletu můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Polykejte ji celou a zapíjejte ji trochou vody. Tabletou nekousejte, nedělte ani ji nedrťte.

Jestliže máte onemocnění ledvin, budete možná muset užívat Sebivo méně často (v delších časových intervalech). Pokud máte nebo jste někdy měl(a) problémy s ledvinami, řekněte to svému lékaři.

Jak dlouho se Sebivo užívá

Pokračujte v každodenním užívání Sebiva tak dlouho, jak Vám řekl lékař. Neměňte svou dávku nebo nepřestávejte Sebivo užívat, aniž byste se o tom poradil(a) s lékařem. Tento přípravek je určen k dlouhodobé léčbě, která může trvat měsíce nebo roky. Váš lékař bude pravidelně sledovat Váš stav, aby zkontroloval, zda má léčba požadovaný účinek.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Sebivo, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho přípravku Sebivo nebo někdo jiný náhodně užil Vaše tablety, vyhledejte okamžitě lékaře nebo jděte do nemocnice. Vezměte s sebou krabičku s léky a ukažte ji lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Sebivo

- Jestliže jste zapomněl(a) užít Sebivo, vezměte si ho co nejdříve, jakmile si na to vzpomenete. Další dávku užijte v obvyklém čase.
- Pokud do užití další dávky zbývá méně než 4 hodiny, vynechanou dávku přeskočte a následující dávku užijte v obvyklém čase.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu. To u Vás může zvýšit možnost výskytu nežádoucích účinků. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat Sebivo

Ukončení léčby Sebivem může mít za následek zhoršení Vaší hepatitidy B, tj. progresse onemocnění a abnormální výsledky testů (zvýšení virového zatížení, vzestup ALT). Sebivo nepřestávejte užívat, aniž by Vám to řekl lékař. Při užívání Sebiva dbejte na to, aby Vám Sebivo nedošlo.

Po ukončení léčby Sebivem bude lékař kontrolovat Váš stav a bude pravidelně provádět krevní jaterní testy, jelikož Vaše infekce hepatitidou B se může po ukončení léčby zhoršovat nebo se stát velmi závažnou. Informujte okamžitě svého lékaře o všech nových či neobvyklých příznacích, kterých si po ukončení léčby všimnete.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky by mohly být závažné:

- přetrvávající svalová slabost nebo svalová bolest
 - pocit necitlivosti, brnění, bolest a/nebo pocit pálení v pažích nebo dolních končetinách
- Jestliže se u Vás objeví některý z těchto příznaků, **kontaktujte okamžitě svého lékaře.**

Sebivo může také vyvolat další nežádoucí účinky:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Závratě, bolest hlavy
- Kašel
- Průjem, pocit na zvracení (nauzea), bolest žaludku (břicha)
- Kožní vyrážka
- Únava (vyčerpanost)
- Při výsledcích vyšetření krve se zjistí zvýšení hladin některých jaterních enzymů (např. ALT, AST), amylázy, lipázy nebo kreatinínázy

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Bolest kloubů
- Přetrvávající svalová slabost nebo bolest svalů (myopatie/myozitida), svalová křeč
- Bolest zad, krku, bolest v boku
- Snížená citlivost, brnění, bolest a/nebo palčivý pocit v pažích a/nebo dolních končetinách nebo v okolí úst
- Ischias (bolest v dolní části zad nebo v oblasti kyčle, která se může šířit do dolních končetin)
- Porucha chuti
- Stav, kdy se necítíte dobře (malátnost)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)

- Nadbytek kyseliny mléčné v krvi (laktátová acidóza)
- Poškození (rozpadu) svalů (rhabdomyolýza)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Sebivo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za Použitelné do:
Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozen nebo přípravek jeví známky manipulace (otevření).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Sebivo obsahuje

- Léčivou látkou je telbivudinum. Jedna tableta obsahuje telbivudinum 600 mg.
- Dalšími složkami jsou: mikrokrystalická celulóza, povidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), mastek, makrogol.

Jak Sebivo vypadá a co obsahuje toto balení

Sebivo jsou bílé až slabě nažloutlé, oválné potahované tablety, na jedné straně s potiskem "LDT".

Sebivo potahované tablety jsou dodávány v balení 28 nebo 98 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Sebivo 20 mg /ml perorální roztok Telbivudinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Sebivo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sebivo užívat
3. Jak se Sebivo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Sebivo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Sebivo a k čemu se používá

Sebivo obsahuje léčivou látku telbivudin. Sebivo patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných antivirotika, která se používají k léčbě infekcí vyvolaných virem.

Sebivo se používá k léčbě dospělých pacientů s chronickým zánětem jater typu B (hepatitida B). Zahájení léčby přípravkem Sebivo má být zvaženo pouze v případě, že není možné nebo vhodné použít alternativní léčbu, vůči které si virus hepatitidy B s menší pravděpodobností vytvoří rezistenci. Váš lékař rozhodne, jaká léčba je pro Vás nejvhodnější.

Chronický zánět jater typu B je způsoben infekcí virem hepatitidy B, který se množí v játrech a je příčinou poškození jater. Léčba přípravkem Sebivo snižuje množství virů hepatitidy B v těle tím, že brání jeho rozmnožování, což má za následek menší poškození jater a zlepšení jaterních funkcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sebivo užívat

Neužívejte Sebivo

- jestliže jste alergický(á) na telbivudin nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste léčen(a) pegylovaným nebo standardním interferonem alfa (viz „Další léčivé přípravky a Sebivo“).

Jestliže toto pro Vás platí, **Sebivo neužívejte. Porad'te se se svým lékařem.**

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Sebivo se poradte se svým lékařem:

- jestliže máte nebo jste měl(a) jakékoli problémy s ledvinami. Před léčbou a během léčby Vás lékař může poslat na laboratorní testy, kterými se zjistí, zda Vaše ledviny fungují správně. Podle výsledků těchto testů může lékař změnit dávkování přípravku Sebivo.
- jestliže máte cirhózu jater (vážný stav, který způsobuje “ztvrdnutí” jater). V takovém případě Vás bude lékař velmi pečlivě sledovat.
- jestliže jste po transplantaci jater.
- jestliže užíváte jakékoliv léky, které mohou způsobit svalové obtíže (pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem).
- jestliže máte infekci virem HIV, hepatitidou C nebo D, nebo jste léčen(a) jakýmikoli antivirovými léky.

Jestliže toto pro Vás platí, **řekněte to svému lékaři dříve, než začnete přípravek Sebivo užívat.**

Během léčby přípravkem Sebivo:

- Sebivo může způsobit přetrvávající nevysvětlitelnou svalovou slabost nebo svalovou bolest (myopatii). Svalové příznaky se mohou zhoršovat a stát se závažnými. Někdy může dojít k rozpadu svalu (rhabdomyolýza), což může způsobit poškození ledvin.
- Sebivo může vzácně vyvolat pocit necitlivosti, brnění, bolest a/nebo pocit pálení v pažích nebo dolních končetinách (periferní neuropatie).

Jestliže se u Vás objeví některý z těchto příznaků během léčby přípravkem Sebivo, **kontaktujte okamžitě svého lékaře.**

Další nežádoucí účinky tohoto typu léku

Sebivo může způsobit nadměrné zvýšení množství kyseliny mléčné v krvi (laktátová acidóza), které bývá provázeno zvětšením jater (hepatomegalie). Laktátová acidóza je vzácný, ale závažný nežádoucí účinek, který může být někdy i smrtelný. Pokud budete užívat Sebivo, lékař Vás bude pravidelně kontrolovat. Pokud se u Vás v průběhu léčby přípravkem Sebivo objeví svalová bolest, těžká a přetrvávající bolest břicha spojená s pocitem na zvracení a zvracením, těžkým a přetrvávajícím ztíženým dýcháním, únava břicha, nepříjemné pocity v břiše, **kontaktujte okamžitě lékaře.**

U některých lidí se mohou objevit velmi závažné jaterní příznaky, když přestanou užívat léky jako Sebivo. Po ukončení léčby Sebivem bude Váš lékař sledovat Váš zdravotní stav a pravidelně provádět krevní testy na kontrolu Vašich jater. Informujte okamžitě svého lékaře o nových nebo neobvyklých příznacích, kterých si všimnete po ukončení léčby (viz „Jestliže jste přestal(a) užívat Sebivo“ v bodě 3 této informace).

Dávejte pozor, abyste nenakazil(a) jiné lidi

I když užíváte Sebivo, stále můžete nakazit jiné lidi virem hepatitidy B (HBV) sexuálním stykem nebo kontaminovanou krví nebo jinými tělními tekutinami. Pokud máte sexuální styk s partnerem, který není imunní vůči hepatitidě B, vždy použijte kondom a zabraňte jakékoli jiné výměně tělních tekutin. Nikdy nesdílejte s nikým Vámi použité injekční jehly. Nesdílejte s nikým Vaše osobní předměty, na kterých může být Vaše krev nebo jiné tělní tekutiny, např. zubní kartáčky, žiletky na holení. K prevenci infekce HBV je dostupné očkování.

Děti a dospívající

Sebivo se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím.

Další léčivé přípravky a Sebivo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Váš lékař nebo lékárník potřebuje vědět o ostatních lécích, které užíváte, protože některé léky by mohly ovlivňovat funkci ledvin a protože je přípravek Sebivo vylučován z těla ledvinami do moči.

Neužívejte Sebivo, jestliže je Vám podáván / podáváte si pegylovaný nebo standardní interferon alfa (viz „Neužívejte Sebivo“), protože kombinace těchto přípravků může u Vás zvýšit riziko vzniku periferní neuropatie (pocitlivění, brnění a/nebo pálení v rukou a/nebo nohou). Pokud jste léčen(a) interferonem, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Těhotenství a kojení

- Během těhotenství neužívejte Sebivo, aniž by Vám to lékař doporučil. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař s Vámi prodiskutuje možná rizika užívání přípravku Sebivo během těhotenství.
- Jestliže máte hepatitidu B a otěhotníte, zeptejte se svého lékaře, jak nejlépe můžete chránit své dítě. Sebivo může snížit riziko přenosu viru Vaší hepatitidy B na Vaše nenarozené dítě, pokud je užíván v kombinaci s imunoglobulinem a vakcínou proti hepatitidě B.
- Během léčby přípravkem Sebivo nekojte. Pokud kojíte, řekněte to svému lékaři.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Sebivo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud během užívání tohoto přípravku pociťujete závratě, neříďte dopravní prostředky, ani neobsluhujte stroje.

Sebivo obsahuje sodík

Sebivo perorální roztok obsahuje v dávce 600 mg (30 ml) asi 47 mg sodíku. Jestliže držíte kontrolovanou sodíkovou dietu, požádejte svého lékaře o radu.

3. Jak se Sebivo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik se přípravku Sebivo užívá

Doporučená dávka Sebiva je 30 ml perorálního roztoku (600 mg telbivudinu) jednou denně. Užívejte Sebivo každý den přibližně ve stejnou dobu. Přípravek může být užíván s jídlem i bez jídla.

Úplné instrukce, jak používat Sebivo, viz bod „Návod k použití“ na konci této informace.

Sejměte odměrku a otevřete lahev. Pomalu a pečlivě nalijte roztok z lahve do odměrky po značku předepsaného množství. Ihned všechno odměřený roztok z odměrky vypijte.

V případě, že nemůžete přesně odměřit předepsané množství pomocí odměrky, použijte stříkačku pro perorální podání. Podrobné instrukce jak použít stříkačku pro perorální podání, viz bod „Návod k použití“.

Jestliže máte onemocnění ledvin, bude možná Vaše dávka snížena. Pokud máte nebo jste někdy měl(a) problémy s ledvinami, řekněte to svému lékaři.

Jak dlouho se Sebivo užívá

Pokračujte v každodenním užívání Sebiva tak dlouho, jak Vám řekl lékař. Neměňte svou dávku nebo nepřestávejte Sebivo užívat, aniž byste se o tom poradil(a) s lékařem. Tento přípravek je určen k dlouhodobé léčbě, která může trvat měsíce nebo roky. Váš lékař bude pravidelně sledovat Váš stav, aby zkontroloval, zda má léčba požadovaný účinek.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Sebivo, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho přípravku Sebivo nebo někdo jiný náhodně užil Váš perorální roztok, vyhledejte okamžitě lékaře nebo jděte do nemocnice. Vezměte s sebou balení léku a ukažte ho lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Sebivo

- Jestliže jste zapomněl(a) užít Sebivo, vezměte si ho co nejdříve, jakmile si na to vzpomenete. Další dávku užijte v obvyklém čase.
- Pokud do užití další dávky zbývá méně než 4 hodiny, vynechanou dávku přeskočte a následující dávku užijte v obvyklém čase.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. To u Vás může zvýšit možnost výskytu nežádoucích účinků. Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat Sebivo

Ukončení léčby Sebivem může mít za následek zhoršení Vaší hepatitidy B, tj. progresse onemocnění a abnormální výsledky testů (zvýšení virového zatížení, vzestup ALT). Sebivo nepřestávejte užívat, aniž by Vám to řekl lékař. Při užívání Sebiva dbejte na to, aby Vám Sebivo nedošlo.

Po ukončení léčby Sebivem bude lékař kontrolovat Váš stav a bude pravidelně provádět krevní jaterní testy, jelikož Vaše infekce hepatitidou B se může po ukončení léčby zhoršovat nebo se stát velmi závažnou. Informujte okamžitě svého lékaře o všech nových či neobvyklých příznacích, kterých si po ukončení léčby všimnete.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky by mohly být závažné:

- přetrvávající svalová slabost nebo svalová bolest
- pocit necitlivosti, brnění, bolest a/nebo pocit pálení v pažích nebo dolních končetinách

Jestliže se u Vás objeví některý z těchto příznaků, **kontaktujte okamžitě svého lékaře.**

Sebivo může také vyvolat další nežádoucí účinky:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Závratě, bolest hlavy
- Kašel
- Průjem, pocit na zvracení (nauzea), bolest žaludku (břicha)
- Kožní vyrážka
- Únava (vyčerpanost)
- Při výsledcích vyšetření krve se zjistí zvýšení hladin některých jaterních enzymů (např. ALT, AST), amylázy, lipázy nebo kreatinínázy

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Bolest kloubů
- Přetrvávající svalová slabost nebo bolest svalů (myopatie/myozitida), svalová křeč
- Bolest zad, krku, bolest v boku
- Snížená citlivost, brnění, bolest a/nebo palčivý pocit v pažích a/nebo dolních končetinách nebo v okolí úst
- Ischias (bolest v dolní části zad nebo v oblasti kyčle, která se může šířit do dolních končetin)
- Porucha chuti
- Stav, kdy se necítíte dobře (malátnost)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)

- Nadbytek kyseliny mléčné v krvi (laktátová acidóza)
- Poškození (rozpadu) svalů (rhabdomyolýza)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Sebivo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a nálepce na lahvi. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem.

Po otevření lahve spotřebujte do 2 měsíců.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Sebivo obsahuje

- Léčivou látkou je telbivudinum. 30 ml perorálního roztoku obsahuje telbivudinum 600 mg.
- Dalšími složkami jsou: kyselina benzoová, dihydrát sodné soli sacharinu, mučenkové aroma, hydroxid sodný, kyselina citronová, čištěná voda.

Jak Sebivo vypadá a co obsahuje toto balení

Sebivo 20 mg/ml perorální roztok je dodáván jako 300 ml čirého, bezbarvého až světle žlutého roztoku v hnědé skleněné lahvi s dětským bezpečnostním uzávěrem, včetně polyethylenového těsnícího kroužku a jistícího kroužku. Balení obsahuje polypropylenovou odměrku s vyznačeným dávkováním od 5 do 30 ml se stupnicí po 5 ml a polypropylenová stříkačka pro perorální podání s vyznačeným dávkováním od 1 do 10 ml se stupnicí 0,5 ml.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

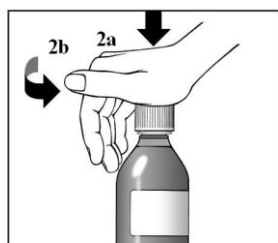
NÁVOD K POUŽITÍ

Přečtěte si prosím pečlivě tento návod k použití, abyste věděli, jak používat roztok správně.

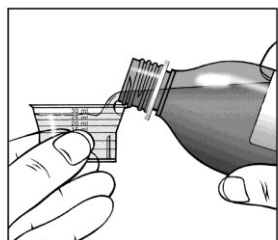


1. Lahev s perorálním roztokem.
2. Dětský bezpečnostní uzávěr s jistícím kroužkem. Vždy po použití lahev uzavřete uzávěrem.
3. Odměrka k dávkování perorálního roztoku. Po použití odměrku vyčistěte a vždy ji vraťte zpět na uzávěr lahve.
4. Stříkačka pro perorální podání pro odměření dávek, které nemohou být přesně odměřeny použitím odměrky.

Příprava dávky léku při použití odměrky

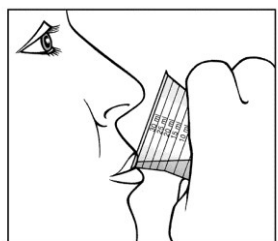


1. Sejměte odměrku.
2. Zatlačte na uzávěr (2a) a současně otočte doleva dětským bezpečnostním uzávěrem (2b) abyste otevřeli lahev.

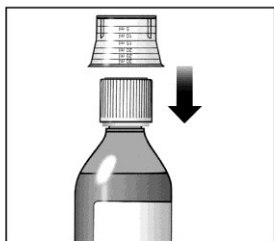


3. Před nalitím roztoku do odměrky, prosím, zkontrolujte správný dílek stupnice, abyste se vyhnuli případnému plýtvání nebo rozlití roztoku. Odměrku držte ve výšce očí, pečlivě a pomalu lijte předepsané množství roztoku z lahve do odměrky, až roztok dosáhne vrcholku příslušného dílku.

Poznámka: Jestliže množství nalité do odměrky přesáhne požadovanou dávku, zlikvidujte přebytečné množství vylitím do dřezu. Nelijte je zpět do lahve.

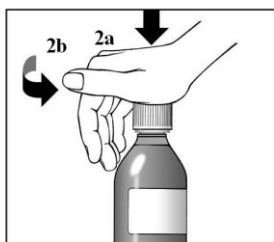


4. Roztok vypijte nebo ho podejte pacientovi ihned.
5. Lahev pevně uzavřete zašroubováním uzávěru.

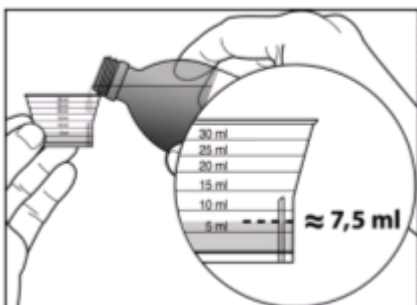


6. Ihned vypláchněte odměrku vodou.
7. Odstraňte vodu z odměrky utřením čistým papírovým kapesníkem a vraťte odměrku zpět na uzávěr.

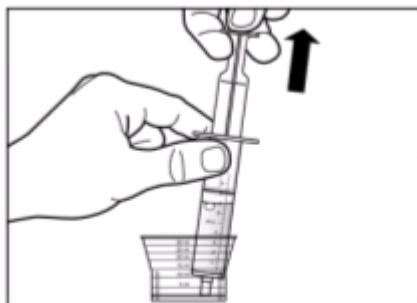
Příprava 6 ml dávky léku při použití stříkačky pro perorální podání



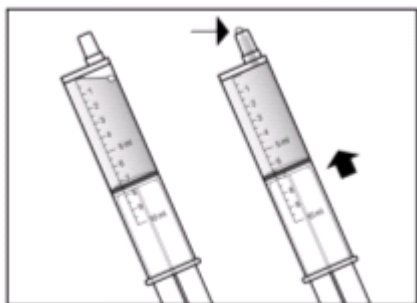
1. Sejměte odměrku.
2. Zatlačte na uzávěr (2a) a současně otočte doleva dětským bezpečnostním uzávěrem (2b) abyste otevřeli lahev.



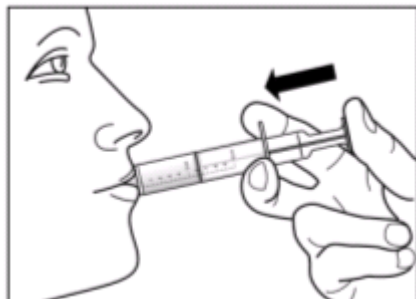
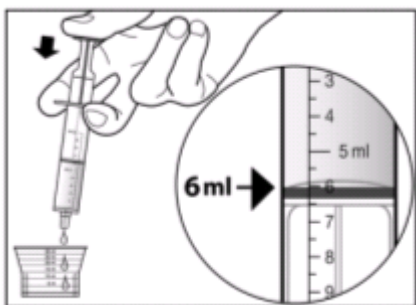
3. Před nalitím roztoku do odměrky, prosím, zkontrolujte polohu dílků 5 ml a 10 ml, abyste se vyhnuli případnému plýtvání nebo rozliti roztoku. Odměrku držte ve výšce očí, pečlivě a pomalu lijte předepsané množství roztoku z lahve do odměrky, až hladina roztoku dosáhne přesně mezi dílek 5 ml a dílek 10 ml.



4. Natáhněte veškerý roztok z odměrky do stříkačky pro perorální podání.



5. Obráťte stříkačku do svislé polohy a mírně jí nakloňte tak, aby se vzduchové bubliny dostaly k hornímu konci stříkačky.
6. Tlačte opatrně a pomalu na píst tak, abyste odstranili vzduch ze stříkačky, přičemž se objeví první kapka roztoku.



7. Držte stříkačku nad odměrkou.
8. Posunujte pomalu a opatrně píst tak, dokud množství roztoku nedosáhne dílku 6 ml.
9. Roztok ihned polkněte přímo ze stříkačky.
10. Roztok zbylý v odměrce vylijte do dopadu. Nevracejte ho zpátky do lahve, protože by mohlo dojít ke kontaminaci.
11. Láhev pevně uzavřete.
12. Vypláchněte odměrku a stříkačku v čisté vodě.
13. Osušte odměrku čistým kusem látky a vraťte ji zpět na hrdlo lahve.
14. Stříkačku ponechte, aby se vysušila vzduchem a uchovávejte ji spolu s lahví.