

Ravimil on müügiluba lõppenud

ILISA

RAVIMI OMADUSTE YOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sebivo 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg telbivudiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valge kuni kergelt kollakas ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on trükitud „LDT”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sebivo on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on kompenseeritud maksahaigus ja viiruse replikatsiooni tasemele püsivalt suurenenud seerumi alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ning histoloogiliselt kinnitatud aktiivne põletik ja/või fibroos.

Sebivo-ravi alustamist peaks kaaluma ainult juhul kui alternatiivse kõrgema geneetilise resistentsuse barjääriga viirusevastase aine kasutamine ei ole kättesaadav või sobiv.

Üksikasjalikud andmed uuringu ja spetsiifiliste patsiente iseloomustavate tunnuste kohta, millel see näidustus põhineb, vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama kroonilise B-hepatiidi ravikogemusega arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Sebivo soovitatav annus on 600 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas.

Sebivo suukaudse lahuse kasutamist võib kaaluda patsientidel, kellel on raskendatud tablettide manustamine.

Jälgimine ravi ajal

On tõestatud, et ravivastus 24. ravinädalal prognoosib pikemaajalist ravivastust (vt tabel 7 lõigus 5.1). HBV DNA taset tuleks jälgida 24. ravinädalal, et tagada täielik viiruse allasurumine (HBV DNA väiksem kui 300 koopiat/ml). Patsientidel, kellel on pärast 24 ravinädalat jälgitav HBV DNA, tuleks kaaluda ravi muutmist.

HBV DNA taset tuleks jälgida iga 6 kuu järel, et tagada jätkuv ravivastus. Kui patsiendil on mingil ajahetkel pärast esialgset ravivastust HBV DNA test positiivne, tuleks kaaluda ravi muutmist. Optimaalne ravi peaks juhinduma resistentsuse testidest.

Ravi kestus

Ravi optimaalne kestus on teadmata. Ravi lõpetamisel tuleb arvestada:

- Maksatsirroosita HBeAg-positiivsetel patsientidel tuleb ravi jätkata vähemalt 6...12 kuud pärast seda, kui HBeAg serokonversiooni teke (HBeAg kadumine ja HBV DNA kadumine koos anti-HBe leiuga) on kindel või kuni HBsAg serokonversiooni tekkeni või kuni ilmnevad efektiivsuse kadumise tunnused. Pärast ravi lõpetamist tuleb regulaarselt kontrollida seerumi ALAT aktiivsust ja HBV DNA taset, et avastada võimalik hiline viroloogiline retsidiiv.
- Maksatsirroosita HBeAg-negatiivsetel patsientidel tuleb ravi jätkata vähemalt kuni HBsAg serokonversiooni tekkeni või kuni ilmnevad efektiivsuse kadumise tunnused. Pikaajaliselt, üle 2 aasta kestva ravi puhul on soovitatav regulaarne korduskontroll kinnitamaks, et valitud ravi jätkamine on patsiendi jaoks endiselt sobilik.

Vahelejäänud annused

Kui annus jäi võtmata, võib patsient vahelejäänud annuse manustada, kui järgmise ettenähtud manustamiskorrani on jäänud rohkem kui 4 tundi. Järgmine annus tuleb võtta tavalisel manustamisajal.

Eakad (vanuses üle 65 aasta)

Puuduvad andmed, mis toetaksid spetsiifilisi annustamissoovitusi üle 65-aastastele patsientidele (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 50 ml/min ei ole vaja telbivudiini soovitatavat annust muuta. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min, sealhulgas hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, tuleb kohandada manustamist. Sebivo suukaudse lahuse kasutamise korral on soovitatav vähendada ööpäevast annust, nagu on toodud allpool olevas tabelis 1. Kui suukaudset lahust ei ole võimalik kasutada, võib teise võimalusena kasutada Sebivo õhukese polümeerikattega tablette ja annuse kohandamisel tuleb suurendada annuste manustamise vahelist intervalli, nagu on toodud tabelis 1.

Tabel 1 Sebivo annustamisskeemi kohandamine neerukahjustusega patsientidel

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Telbivudiin 20 mg/ml suukaudne lahus Ööpäevase annuse kohandamine	Telbivudiin 600 mg õhukese polümeerikattega tablett Alternatiiv* annuse kohandamine annuste manustamise vahelise intervalli suurendamisega
≥ 50	600 mg (30 ml) üks kord ööpäevas	600 mg üks kord ööpäevas
30...49	400 mg (20 ml) üks kord ööpäevas	600 mg iga 48 tunni järel
< 30 (et mitte dialüüsi)	200 mg (10 ml) üks kord ööpäevas	600 mg iga 72 tunni järel
Lõppstaadiumis neeruhaigus	120 mg (6 ml) üks kord ööpäevas	600 mg iga 96 tunni järel

Vahel kui suukaudse lahuse kasutamine ei ole võimalik

Soovitatud skeemid põhinevad ekstrapolatsioonil ega pruugi olla optimaalsed. Nende manustamise kohandamise juhiste ohutust ja efektiivsust ei ole kliiniliselt hinnatud. Seetõttu on soovitatav nende patsientide puhul põhjalik kliiniline järelevalve.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele tuleb Sebivo't manustada pärast hemodialüüsi (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja Sebivo soovitatavat annust muuta (vt lõik 5.2).

Lapsed

Sebivo ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Sebivo't tuleb võtta suukaudselt koos toiduga või ilma. Tabletti ei tohi närida, poolitada ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kombineeritud ravi telbivudiini ja pegüleeritud või standardse alfa-interferooniga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kroonilise B-hepatiidi raskekujulisi ägenemisi esineb suhteliselt sagedasi ja neid iseloomustab seerumi ALAT aktiivsuse mõõduv suurenemine. Pärast viirusevastase ravi alustamist võib seerumi ALAT aktiivsus mõnedel patsientidel suurenedagi, samal ajal kui HBV DNA sisaldus seerumis väheneb (vt lõik 4.8). Telbivudiiniga ravitud patsientidel mõõduv keskmiselt 4-5 nädalat enne ägenemise tekkimist. Üldiselt esines ALAT aktiivsuse suurenemist sagedamini HBeAg-positiivsetel kui HBeAg-negatiivsetel patsientidel. Kompenseeritud maksakahjustusega patsientidel ei kaasne seerumi ALAT aktiivsuse suurenemisega üldjuhul seerumi bilirubiinisisalduse suurenemist või maksa dekompenatsiooni muid tunnuseid. Maksa dekompenatsiooni ja sellele järgneva hepatiidi ägenemise risk võib olla suurenenud maksatsirroosiga patsientidel. Neid patsiente tuleb seetõttu hoolega jälgida.

Hepatiidi ägenemisi on kirjeldatud ka B-hepatiidi ravi lõpetanud patsientidel. Ravijärgsed ALT aktiivsuse suurenemised on tavaliselt seotud HBV DNA taseme suurenemisega seerumis ning enamik neist juhtudest on osutunud iselimeetavateks. Siiski on kirjeldatud ka raskekujulisi ja mõnikord surmaga lõppenud ravijärgse ägenemise. Seetõttu tuleb regulaarselt kontrollida maksafunktsiooni (nii kliiniline kui laboratoorne järelkontroll) vähemalt 6 kuud pärast B-hepatiidi ravi lõpetamist.

Laktatsidoos

Telbivudiini kasutamisel on turuletulekujärgselt harva teatatud laktatsidoosi juhtudest. Enamasti olid need sekundaarsed juhud seoses muude tõsiste seisundite (nt rabdomüolüüs) ja/või lihastega seotud kõrvaltoimete (nt müoopaatia, müosiit). Mõned sekundaarsed laktatsidoosi juhud olid seotud pankreatiidi, maksapuudulikkuse/maksasteatoosi või neerupuudulikkusega. Rabdomüolüüsile sekundaarse laktatsidoosi korral on teatatud mõnest surmaga lõppenud juhust. Patsiente tuleb hoolega jälgida.

Kui tekib ebaselge etioloogiaga metaboolne-/laktatsidoos, tuleb ravi telbivudiiniga lõpetada. Laktatsidoosi tekkele viitavateks healoomulisteks seedetrakti nähtudeks võivad olla iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu.

Toimed lihastele

Müoopaatia ja müalgia juhtude teket mitmeid nädalaid kuni kuid pärast ravi alustamist on kirjeldatud telbivudiini kasutamise ajal (vt lõik 4.8). Telbivudiini turuletulekujärgse kasutamise jooksul on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest (vt lõik 4.8).

Müopaatia võimalusega, mida iseloomustatakse kui püsivat ebaselge põhjusega lihasvalu ja/või -nõrkust hoolimata kreatiinkinaasi (CK) taseme suurenemisest, tuleb arvestada iga patsiendi puhul, kellel tekib ebaselge põhjusega difuusne lihasvalu, -hellus, -nõrkus või müosiit (defineeritakse kui müopaatiat, millega kaasnevad lihaskahjustuse histoloogilised tunnused). Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid otsekohe ebaselge põhjusega püsiva lihasvalu, -helluse või -nõrkuse tekkest. Kui kirjeldatakse mõnda nendest sümptomitest, tuleb teha põhjalik lihaste uuring, et hinnata nende talitlust. Müopaatia diagnoosimise korral tuleb telbivudiinravi lõpetada.

Ei ole teada, kas müopaatia risk telbivudiini kasutamisel suureneb juhul, kui samaaegselt manustatakse teisi müopaatia teket põhjustavaid ravimeid (nt. statiinid, fibraadid või tsüklosporiin). Kaaludes samaaegset ravi teiste ravimitega, mida seostatakse müopaatia tekkega, peavad arstid hoolikalt kaaluma võimalikku kasu ja riske ning jälgima patsiente müopaatiale viitavate nähtude suhtes.

Perifeerne neuropaatia

Telbivudiiniga ravitud patsientidel on aeg-ajalt kirjeldatud perifeerse neuropaatia teket. Perifeerse neuropaatia kahtluse korral tuleb uuesti kaaluda telbivudiinravi vajadust (vt lõik 4.8).

Areneva perifeerse neuropaatia riski suurenemist on täheldatud ühes uuringus telbivudiini ja pegüleeritud interferoon alfa-2a samaaegsel manustamisel (vt lõik 4.3). Selle riski suurenemist ei saa välistada ka teiste alfa-interferoonide (pegüleeritud või standardse) puhul. Peale selle ei ole telbivudiini ja alfa-interferooni (pegüleeritud või standardse) kombinatsiooni kasutamisest saadav kasu praegu kindlaks tehtud. Seetõttu on kombineeritud ravi telbivudiini ja pegüleeritud või standardse alfa-interferooniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerufunktsioon

Telbivudiin eritub peamiselt neerude kaudu, mistõttu soovitatakse manustamisintervalli kohandada patsientidel kreatiniini kliirensiga <50 ml/min, sealhulgas hemodialüüsi saavatel patsientidel. Manustamisintervalli kohandamise efektiivsust ei ole kliiniliselt hinnatud. Seetõttu tuleb pikendatud manustamisintervalli korral hoolega jälgida viroloogilist ravivastust (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksatsirroosiga patsiendid, ilma dekompeensatsioonita

Piiratud andmete tõttu (ainult 3% osalenud patsientidest esines tsirroos) tuleb telbivudiini kasutada tsirroosiga patsientidel ettevaatusega. Neid patsiente peab täpselt jälgima B-hepatiidiga seotud kliiniliste, biokeemiliste ja viroloogiliste näitajate osas nii ravi käigus kui ka pärast ravi katkestamist.

Maksatsirroosiga patsiendid, dekompeenseeritud

Dekompeenseeritud maksatsirroosiga patsientide kohta piisavad efektiivsuse ja ohutuse andmed puuduvad.

Patsiendid, kes on eelnevalt kasutanud nukleosidi/nukleotiidi analooge

In vitro ei olnud telbivudiin efektiivne rtM204V/rtL180M või rtM204I mutantsete HBV tüvede vastu (vt lõik 5.1). Telbivudiini monoterapia ei ole efektiivne patsientidel, kellel on kindlakstehtud lamivudiiniresistentse B-hepatiidi viiruse poolt põhjustatud infektsioon. Telbivudiini monoterapiast ei ole tõenäoliselt kasu patsientidel, kes ei ole saavutanud viroloogilist ravivastust lamivudiini kasutamisel üle 24 nädala jooksul. Praegu puuduvad kliinilised andmed, et õigesti hinnata lamivudiinilt telbivudiinile üleminekuga seotud riske ja kasu patsientidel, kes saavutavad lamivudiini kasutamisel täieliku viiruse supressiooni.

Puuduvad andmed telbivudiinravi kasutamise kohta kindlakstehtud adefoviirresistentse, rtN236T või A181V üksikmutantse B-hepatiidi viiruse poolt põhjustatud infektsiooniga patsientidel. Raku biotesti tulemused näitasid, et adefoviirresistentsusega seotud A181V asendusel oli 1,5 kuni keskmiselt 4 korda väiksem tundlikkus telbivudiini suhtes.

Maksasiirdamise läbiteinud patsiendid

Maksasiirdamise läbiteinud patsientidel on telbivudiini ohutus ja efektiivsus teadmata.

Eakad

Telbivudiini kliinilistes uuringutes osalenud ≥ 65 aasta vanuste patsientide arv ei olnud piisav, et kindlaks teha, kas nad reageerivad ravile erinevalt kui nooremad uuritavad. Üldiselt peab Sebivo määramisel eakatele olema ettevaatlik, arvestades kaasuvast haigusest või teiste ravimite samaaegselt kasutamisest tingitud neerufunktsiooni languse suuremat esinemissagedust nende patsientide seas.

Muud erirühmad

Sebivo kasutamist ei ole uuritud koinfektsiooniga B-hepatiidi patsientidel (nt patsientidel, kes on samaaegselt nakatunud inimese immuunpuudulikkuse viiruse [HIV], C-hepatiidi [HCV] või D-hepatiidi [HDV] viirusega).

Üldine

Patsiente tuleb teavitada sellest, et Sebivo-ravi ei vähenda HIV-1 lekkandumise riski teistele sugulisel teel või vere kaudu.

Telbivudiini ei soovitata kasutada koos lamivudiiniga, sest teise faasi uuringus oli telbivudiini ja lamivudiini kombinatsioonravi ravivastus madalam kui ainult telbivudiini kasutamisel.

Praeguseks ei ole andmeid efektiivsuse ja ohutuse kohta telbivudiini kasutamisel koos teiste viirusvastaste ravimitega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna telbivudiin eritub peamiselt neerude kaudu, võib Sebivo manustamine koos neerufunktsiooni mõjutavate ravimitega (nagu näiteks aminoglükosiidid, lingudiureetikumid, platinapreparaadid, vankomütsiin, amfoteritsiin B) muuta telbivudiini ja/või samaaegselt manustatud ravimi plasmakontsentratsiooni. Ettevaatus on vajalik telbivudiini kasutamisel kombinatsioonis koos nende ravimitega. Koostava koosmanustamise järgselt lamivudiini, adefoviirdipivoksiili, tenofoviirdisoproksiilfumaraat, tsüklosporiini või pegüleeritud alfa-2a interferooniga ei muutunud telbivudiini plasmakontsentratsiooni faasi farmakokineetika. Lisaks ei muuda telbivudiin lamivudiini, adefoviirdipivoksiili, tenofoviirdisoproksiilfumaraadi või tsüklosporiini farmakokineetikat. Ei saa teha lõpliku järeldust telbivudiini mõju kohta pegüleeritud interferooni farmakokineetikale, kuna pegüleeritud alfa-2a interferooni kontsentratsioonid on individuaalselt väga erinevad. Kliinilises uuringus, kus hinnati telbivudiini (600 mg päevas) ja pegüleeritud interferoon alfa-2a (180 mikrogrammi üks kord nädalas subkutaanselt) kombinatsioonravi, ilmnes seos selle kombinatsiooni ja perifeerse neuropaatia suurenenud tekkeriski vahel. Nende leidude tekkemehhanism on teadmata (vt lõik 4.4). Kombineeritud ravi telbivudiini ja alfa-interferooni sisaldavate preparaatidega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Telbivudiin ei ole tsütokroom P450 (CYP450) ensüümsüsteemi substraat, inhibiitor ega indutseerija (vt lõik 5.2). Seetõttu on võimalus CYP450 poolt vahendatud koostoimete tekkeks väike.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed ei näita otsest kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Tiinete rottide ja küülikutega läbiviidud uuringud näitasid, et telbivudiin läbib platsentat. Tiinete küülikutega läbiviidud uuringutes ilmnisid enneaegsed sünnitused ja/või abordid emaslooma mürgistuse tagajärjel.

Piiratud andmed (vähem kui 300 raseduse tulemused) telbivudiiniga kokkupuute kohta raseduse esimesel trimestril ei näita väärearenguid põhjustavat toksilisust ning suur hulk andmeid (rohkem kui 1000 raseduse tulemused) kokkupuute kohta raseduse teisel ja kolmandal trimestril ei näita toksilisest lootele/vastsündinule.

Sebivo't tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui ravist saadav kasu emale ületab võimalikud ohud lootele.

Kirjanduse andmetel on telbivudiiniga kokkupuude raseduse teisel ja/või kolmandal trimestril näidanud emalt lapsele HBV ülekandumise riski vähenemist, kui telbivudiini on manustatud lisaks B-hepatiidi immunoglobuliinile ja B-hepatiidi vaktsiinile.

Imetamine

Telbivudiin eritub rottide piima. Ei ole teada, kas telbivudiin eritub inimese rinnapiima. Sebivo-ravi ajal ei tohi last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed telbivudiini toime kohta naiste või meeste fertiilsusele. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes täiskasvanu loomadel langes viljakus vähesel määral nii telbivudiini saanud isastel kui emastel rottidel. Ebasoodne toime viljakusele oli suurem eraldi uuringus telbivudiini saanud mõlemast soost loomadel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sebivo mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimete kindamine põhineb peamiselt kahel uuringul, NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015, kus 1600 kroonilise B-hepatiidiga patsienti said topeltpimeravi telbivudiiniga annuses 600 mg ööpäevas (n = 847) või lamivudiiniga (n = 852) kuni 104 nädala vältel.

Kindatud kõrvaltoimed olid kliinilises uuringus 104. nädalal kerge või keskmise raskusega.

Kõige sagedamini esinevateks kõrvalnähtudeks olid 3. või 4. raskusastme kreatiinkinaasi aktiivsuse suurenemine (6,8%), väsimus (4,4%), peavalu (3,0%) ja iiveldus (2,6%).

Kõrvaltoimete nimekiri tabeli kujul

Tabelis 2 on loetletud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi, kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Kõrvaltoimed

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Harv*	Laktatsidoos
Närvisüsteemi häired	
Sage	Pearinglus, peavalu
Aeg-ajalt	Perifeerne neuropaatia, düsgeusia, tinnustoesia, paresteesia, ishias
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	Kõha
Seedetrakti häired	
Sage	Kõhulahtisus, vere lipaasi aktiivsus suurenenud, iiveldus, kõhual
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Müopaatia/müosiit, artralgia, müalgia, valu jäsemetes, seljavalu, lihasspasm, kaelavalu, ninnavalu
Harv*	Rahdomüolüüs
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Väsimus
Aeg-ajalt	Halb enesetunne
Uuringud	
Sage	Vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus, verealaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, vereamülaasi aktiivsuse tõus
Aeg-ajalt	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus

* Seda kõrvaltoimet märgati turuletulekujärgsel jälgimisel, kuid see ei esinenud kontrollitud kliinilistes uuringutes. Sageduse kategooriat hinnati statistilise arvutuse põhjal tuginedes kogu kliinilistes uuringutes telbivudiinile eksponeeritud patsientide hulgale (n = 8914).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kreatiinkinaasi aktiivsuse suurenemine

NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015 ühendatud analüüsis esines 104. ravinädalaks 3. või 4. raskusastme ($> 7x$ ULN) CK aktiivsuse suurenemist 12,6% telbivudiiniga ravitud (n = 847) ja 4,0% lamivudiiniga ravitud (n = 846) patsientidest. Enamik CK aktiivsuse suurenemisi olid asümptomaatilised ning ravi jätkudes CK väärtused tüüpiliselt vähenesid järgmiseks visiidiks.

ALAT aktiivsuse suurenemine

Raviaegsealaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemise esinemissagedus kahes ravigrupis vastavalt AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) definitsioonile (ALAT aktiivsus >2 korda kõrgem algväärtusest ja >10 korda kõrgem normivahemiku ülempiirist) on täpsemalt esitatud tabelis 3.

Tabel 3 Raviaegse ALAT aktiivsuse suurenemise kokkuvõte – NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015 uuringute kombineeritud andmed

ALAT aktiivsuse suurenemine: ALAT väärtused >2x kõrgemad algväärtusest ja >10x normivahemiku ülempiirist	Lamivudiin n/N (%)	Telbivudiin n/N (%)
Üldine	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Uuringu algusest kuni 24. nädalani	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
24. nädalast kuni uuringu lõpuni	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Ravi ajal on soovitatav regulaarselt jälgida maksafunktsiooni (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

Teatatud on B-hepatiidi tõsisest akuutsest ägenemisest pärast hepatiidivastase, sealhulgas telbivudiinravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

Ravijärgsealaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemise esinemissagedus kahes ravirühmas on toodud alljärgnevas tabelis 4.

Tabel 4 Raviaegse ALAT aktiivsuse suurenemise kokkuvõte – NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015 uuringute kombineeritud andmed

	Lamivudiin	Telbivudiin
ALAT aktiivsuse suurenemine	n/N (%)	n/N (%)
ALAT väärtused >2x kõrgemad algväärtusest ja >10x normivahemiku ülempiirist	10/180 (5,6)	10/154 (5,8)

Tulemused 208. Nädalal

Pärast 104 nädalat ravi telbivudiiniga sisenes 78% (530/680) uuringu NV-02B-007 (GLOBE) ja 82% (137/167) uuringu NV-02B-015 patsientidest jätku-uuringusse CLDT600A2303 (vt lõik 5.1), et jätkata ravi kuni 208. nädalani. Rühm, kellel pikaajaliselt ohutusandmeid uuriti, koosnes 655 patsiendist, sealhulgas 518 patsienti NV-02B-007 (GLOBE) ja 137 patsienti NV-02B-015 uuringust. Uhendatud analüüsi üldine ohutusprofiil 104. ja 208. nädalani oli sarnane. 3. või 4. raskusastme CK väärtuse suurenemised ilmnisid 15,9% telbivudiiniga ravitud patsientidest esmaselt 208. nädalaks. Enamik 3. ja 4. raskusastme CK väärtuse suurenemisi olid asümptomaatilised ja mööduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Telbivudiini tahtliku üleannustamise kohta andmed puuduvad, kuid ühele isikule manustati tahtmatult üleannus, mis sümptomeid ei põhjustanud. Uuritud annused kuni 1800 mg ööpäevas, mis on kolm korda suuremad soovitatavast ööpäevasest annusest, on olnud hästi talutavad. Telbivudiini maksimaalne talutav annus ei ole kindlaks tehtud. Üleannustamise korral tuleb Sebivo manustamine lõpetada ning vajadusel kasutada sobivat üldtoetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Süsteemsed viirusevastased ained, nukleosiid-pöördranskriptiivi inhibiitor, ATC-kood: J05AF11

Toimemehhanism

Telbivudiin on sünteetiline tümidinnukleosiidi analoog, millel on aktiivsus HBV DNA polümeraasi vastu. See fosforülitakse efektiivselt rakuliste kinaaside poolt aktiivseks trifosfaatvormiks, mille rakusisene poolväärtusaeg on 14 tundi. Telbivudiin-5'-trifosfaat inhibeerib HBV DNA polümeraasi (pöördranskriptiit), konkureerides loodusliku ühendi tümidiin 5'-trifosfaadiga. Telbivudiin-5'-trifosfaadi ühinemine viiruse DNA-ga põhjustab DNA ahela katkemise, mille tulemuseks on HBV replikatsiooni inhibeerimine.

Farmakodünaamilised toimed

Telbivudiin on nii HBV esimese ahela ($EC_{50} = 0,4...1,2 \mu M$) kui teise ahela ($EC_{50} = 0,12...0,24 \mu M$) sünteesi inhibiitor ning selgelt eelistatud on teise ahela produktsiooni inhibeerimine. Erinevalt ei inhibeerinud telbivudiin-5'-trifosfaat kontsentratsioonides kuni $100 \mu M$ tsellulaarseid DNA polümeraase α , β või γ . Mitokondrite struktuuri funktsiooni ja DNA sisaldusega seotud analüüsidest puudus telbivudiinil märgatav toksiline toime kontsentratsioonides kuni $10 \mu M$ ning ta ei suurendanud piimhappe produktsiooni *in vitro*.

Telbivudiini *in vitro* viirusevastast toimet hinnati HBV-ekspressiooniga inimese hepatoomi rakuliinis 2.2.15. Telbivudiini kontsentratsioon, mis inhibeeris efektiivselt 50% viiruse sünteesist (EC_{50}), oli ligikaudu $0,2 \mu M$. Telbivudiini viirusevastane aktiivsus on spetsiifiline B-hepatiidi viiruse ja sarnaste hepnaviiruste suhtes. Telbivudiinil puudus aktiivsus HIV vastu *in vitro*. Telbivudiini HIV-vastase toime puudumist ei ole hinnatud kliinilistes uuringutes. Väikesel hulgal telbivudiini kasutajatel, kes samaaegselt ei saanud viirusevastast ravi, täheldati HIV-1 RNA sisalduse mõeldavat vähenemist. Selle toime kliiniline olulisus ei ole kindlaks tehtud.

Kliiniline kogemus

104-nädalise (104 nädalat) Sebivo-ravi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes aktiivse kontrollgrupiga uuringus, kuhu oli kaasatud 1699 kroonilise B-hepatiidiga patsienti (NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015).

Uuring NV-02B-007 (GLOBE)

NV-02B-007 (GLOBE) uuring oli randomiseeritud, topeltpime, rahvusvaheline III faasi uuring, kus võrreldi telbivudiini lamivudiiniga 104-nädalase kestusega raviperioodi jooksul 1367 varem nukleosiidravi mittesaanud kroonilise B-hepatiidiga HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel patsientidel. Enamik uuringus osalenutest olid aasia rassist. Kõige sagedasemateks HBV genotüüpideks olid B (26%) ja C (51%). Telbivudiiniga raviti väike arv (kokku 98) europiidsest rassist patsienti. Esmane andmeanalüüs viidi läbi pärast seda, kui kõik patsiendid olid jõudnud 52. nädalani.

HBeAg-positiivsed patsiendid: patsientide keskmine vanus oli 32 aastat, 74% olid mehed, 82% asiaadid, 12% euroopiidse rassi esindajad ja 6% olid eelnevalt saanud alfa-interferoonravi.

HBeAg-negatiivsed patsiendid: patsientide keskmine vanus oli 43 aastat, 79% olid mehed, 65% asiaadid, 23% euroopiidse rassi esindajad ja 11% olid eelnevalt saanud alfa-interferoonravi.

Kliinilised tulemused 52. nädalal

Kliinilise ja viroloogilise efektiivsuse tulemusnäitajaid hinnati eraldi HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel patsientidel. Ravivastuse esmane tulemusnäitaja kombineeriti seroloogilise tulemusnäitajaga, mis eeldas HBV DNA supressiooni kuni $<5 \log_{10}$ koopiat/ml koos seerumi HBeAg kadumise või ALAT aktiivsuse normaliseerumisega. Teised tulemusnäitajad olid histoloogiline ravivastus, ALAT normaliseerumine ja erinevad viirusevastase efektiivsuse näitajad.

Olenemata ravieelsetest näitajatest saavutas enamik Sebivo't saanud patsiente histoloogilise, viroloogilise, biokeemilise ja seroloogilise ravivastuse. Ravieelset ALAT aktiivsust $\geq 2 \times 10^8$ ja ravieelset HBV DNA taset $<9 \log_{10}$ koopiat/ml seostati HBeAg serokonversiooni suurema sagedusega HBeAg-positiivsete patsientide seas. Optimaalse ravivastusega patsiendid saavutasid 52. nädalaks 24 HBV DNA taseme $<3 \log_{10}$ koopiat/ml; vastupidiselt vähemsoodsale tulemusle 52. nädalal neil patsientidel, kelle HBV DNA tase 24. nädalal oli $>4 \log_{10}$ koopiat/ml.

HBeAg-positiivsetel patsientidel oli telbivudiin terapeutiliselt efektiivsem lamivudiinist (75,3% vs 67,0% ravile reageerinuid; $p = 0,0047$). HBeAg-negatiivsetel patsientidel oli telbivudiin samaväärne lamivudiiniga (75,2% vs 77,2% ravile reageerinuid; $p = 0,6185$). Euroopiidse rassi oli väiksem ravivastus mõlema NV-02B-007 (GLOBE) uuringus kasutatud viirusevastase ravimi suhtes; lisaks sellele oli euroopiidsest rassist patsientide populatsioon väiksem (n = 98).

24. nädalal oli 203 HBeAg-positiivset ja 177 HBeAg-negatiivset isikut saavutanud mittemääratava HBV DNA taseme. Nendest HBeAg-positiivsetest isikutest 95% saavutas 52. nädalaks mittemääratava HBV DNA, 39% saavutas HBeAg serokonversiooni ja 90% saavutas ALAT normaliseerumise ning 0,5% ilmnis resistentsus 48. nädalal. Sarnaselt saavutas HBeAg-negatiivsetest isikutest 96% 52. nädalaks mittemääratava HBV DNA ja 79% ALAT normaliseerumise ning 0% ilmnis resistentsus 48. nädalal.

Valitud viroloogilised, biokeemilised ja seroloogilised tulemusnäitajad on toodud tabelis 5 ning histoloogiline ravivastus tabelis 6.

Tabel 5 Viroloogilised, biokeemilised ja seroloogilised tulemusnäitajad 52. nädalal uuringus NV-02B-007 (GLOBE)

Ravivastuse näitaja	HBeAg-positiivsed (n = 921)		HBeAg-negatiivsed (n = 446)	
	Telbivudiin 600 mg (n = 458)	Lamivudiin 100 mg (n = 463)	Telbivudiin 600 mg (n = 222)	Lamivudiin 100 mg (n = 224)
Keskmine HBV DNA vähenemine algväärtusest (\log_{10} koopiat/ml) \pm SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
PCR järgi mittemääratava HBV DNA tasemega patsientide %	60%*	40%	88%*	71%
ALAT normaliseerumine ⁴	77%	75%	74%	79%
HBeAg serokonversioon ⁴	23%	22%		-
HBeAg kadumine ⁵	26%	23%		-

¹SEM: Keskmise standardviga

² Roche COBAS Amplicor[®] PCR Assay (kvantifitseerimise alampir 200 koopiat/ml).

³ HBeAg-positiivsed n = 443 ja 444, HBeAg-negatiivsed n = 217 ja 229 vastavalt telbivudiini ja lamivudiini gruppides. Populatsioonide erinevus patsientide puudulikkusest väljaarvamise tõttu ning puuduv HBV DNA tulemus 52. nädalal.

⁴ HBeAg-positiivsed n = 440 ja 446, HBeAg-negatiivsed n = 203 ja 207 vastavalt telbivudiini ja lamivudiini gruppides. ALAT normaliseerumist hinnati ainult patsientidel, kellel ALAT oli ravieelselt kõrgem normivahemiku ülempiirist (ULN).

⁵ n = 432 ja 442 vastavalt telbivudiini ja lamivudiini gruppides. HBeAg serokonversiooni ja kadumist hinnati ainult patsientidel, kellel oli ravieelselt määratav HBeAg.

*p < 0,0001

Ravimil on müügiluba lõppenud

Tabel 6 Histoloogiline paranemine ja Ishaki fibroosiskoori muutus 52. nädalal uuringus NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-positiivsed (n = 921)		HBeAg-negatiivsed (n = 446)	
	Telbivudiin 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudiin 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudiin 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudiin 100 mg (n = 207) ¹
Histoloogiline ravivastus²				
Paranemine	71%*	61%	71%	70%
Ilma paranemiseta	17%	24%	21%	24%
Ishaki fibroosiskoor³				
Paranemine	42%	47%	49%	45%
Muutusteta	39%	32%	34%	43%
Süvenemine	8%	7%	9%	5%
Puudub 52. nädala biopsia	12%	15%	9%	17%
¹ Patsiendid, kes olid saanud \geq ühe uuringuravimi annuse ning kellel oli olemas histoloogiline ravieelne maksabiopsia ja ravieelne Knodelli histoloogilise aktiivsuse indeksi (<i>Histological Activity Index</i> , HAI) skoor >3 . ² Histoloogilist ravivastust defineeriti kui Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori ≥ 2 -punktilist vähenemist algväärtusest ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta. ³ Ishaki fibroosiskoori puhul mõõdeti paranemist kui skoori ≥ 1 -punktilist vähenemist algväärtusest 52. nädalani. *p = 0,0024				

Kliinilised tulemused 104. nädalal

Üldiselt olid telbivudiin-ravi saanud patsientidel kliinilised tulemused 104. nädalal kooskõlas 52. nädala tulemustega, näidates ravi tõhususe kestust pideva ravi korral.

HBeAg-positiivsetel patsientidel ilmnis 104. nädalal erinevuse suurenemine telbivudiini ja lamivudiini vahel ravile vastanute suhtarvu (67% vs 48%; p < 0,001) ja peamiste teiseste tulemusnäitajate (keskmine \log_{10} HBV DNA vähenemine: -5,74 vs -4,42; p < 0,0001, mittemääratava HBV DNA tasemega patsientide osakaal: 56% vs 39%; p < 0,0001 ja ALAT normaliseerumine 70% vs 62%) osas. Telbivudiini grupis täheldati ka arengusuunda HBeAg kadumise (35% vs 29%) ja HBeAg serokonversiooni (30% vs 25%) suurema suhtarvu poolel. Lisaks saavutas patsientide alamrühmas, ALAT algväärtusega $\geq 2x$ kõrgem normivahemiku ülempiirist (320), 104. nädalal HbeAg serokonversiooni oluliselt suurem osa telbivudiiniga kui lamivudiiniga ravitud patsientidest (vastavalt 36% vs 28%).

HBeAg-negatiivsetel patsientidel olid kuni 104. nädalani erinevused telbivudiini kasuks suured ravile vastanute suhtarvu (78% vs 66%) ja peamiste teiseste tulemusnäitajate (keskmine \log_{10} HBV DNA vähenemine: -5,00 vs -4,17 ja mittemääratava HBA DNA tasemega patsientide osakaal: 82% vs 57%; p < 0,0001) osas. Normaliseerunud ALATga patsientide osakaal (78% vs 70%) oli 104. nädalaks suurem.

Ennustatavus 24. nädalal

24. nädalal saavutas 203 HBeAg-positiivset (44%) ja 177 HBeAg-negatiivset (80%) telbivudiiniga ravitud isikut mittemääratava HBV DNA taseme.

Nii HBeAg-positiivsete kui HBeAg-negatiivsete patsientide jaoks ennustasid HBV DNA näitajad 24. nädalal pikaajalist soodsat tulemust. 24. nädalaks PCR järgi mittemääratava HBV DNA tasemega telbivudiin-ravi saanud patsientide seas oli 104. nädalal suurim nende suhtarv, kellel PCR järgi HBV DNA tase ei olnud määratav ja kes saavutasid HBeAg serokonversiooni (HBeAg-positiivsed patsiendid) ning madalaim viiruse taaspuhkemisega patsientide suhtarv.

Tulemused 104. nädalal vastavalt HBV DNA tasemele 24. nädalal, eraldi HBeAg-positiivsete ja HBeAg-negatiivsete patsientide osas, on toodud tabelis 7.

Tabel 7 Peamised efektiivsusnäitajad 104. nädalal vastavalt HBV DNA tasemele 24. nädalal telbivudiiniga ravitud patsientidel uuringus NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA 24. nädalal	Tulemused peamise efektiivsusnäitajate osas 104. nädalal vastavalt 24. nädalal tulemustele				
	Ravivastus n/N (%)	HBV DNA mittemääratav n/N (%)	HBeAg sero- konversioon n/N (%)	ALT tase madali- serumiline n/N (%)	Viiruse taas- puhkemine* n/N (%)
HBeAg-positiivsed					
<300 koopiat/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/185 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 koopiat/ml kuni <3 log ₁₀ koopiat/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ koopiat/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	3/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg- negatiivsed					
<300 koopiat/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 koopiat/ml kuni <3 log ₁₀ koopiat/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ koopiat/ml	15/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = ei ole kohaldatav

* Viiruse taaspuhkemine: "1 log üle madalaima taseme" määratluse alusel hinnatuna 104. nädalal

Uuring NV-02B-015

NV-02B-007 (GLOBE) uuringus saadud efektiivsuse ja ohutuse tulemused leidsid kinnitust uuringus NV-02B-015. See uuring on III faasi randomiseeritud topeltpimeuuring, kus telbivudiini 600 mg üks kord päevas võrreldakse lamivudiiniga 100 mg üks kord päevas 104 nädalat kestva raviperioodi jaoks 332-l varem nukleosiidravi mitte saanud kroonilise B-hepatiidiga HBeAg-positiivsel ja HBeAg-negatiivsel Hiina patsiendil.

Uuring CLDT600A2303 – Kliinilised tulemused 208 nädala jooksul

Uuring CLDT600A2303 oli avatud 104-nädalane jätku-uuring kompenseeritud kroonilise hepatiidiga patsientidel, keda oli varem 2 aastat ravitud telbivudiiniga, sealhulgas patsiendid uuringutest NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015. Uuring CLDT600A2303 andis efektiivsuse- ja ohutusealast infot telbivudiin-ravi kohta pärast 156 ja 208 nädalat järjestikust ravi. 24. nädalal mittemääratava HBV DNA tasemega patsientidel oli parem tulemus 156. ja 208 nädalal (tabel 8).

Tabel 8 Efektiivsuse analüüs uuringute NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 ja CLDT600A2303 ühendatud andmetest

	Nädal 52	Nädal 104	Nädal 156	Nädal 208
HBsAg-positiivsed patsiendid (n = 293*)				
Püsiv mittemääratav HBV DNA tase (<300 koopiat/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	77,2% (263/214)
Püsiv mittemääratav HBV DNA tase (<300 koopiat/ml) koos mittemääratava HBV DNA tasemega 24. nädalal	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Kumulatiivne HBsAg serokonversiooni määr (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Kumulatiivne HBsAg serokonversiooni määr mittemääratava HBV DNA tasemega patsientidel 24. nädalal (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Püsiv ALT normaliseerumine	81,4% (228/280)	87,5% (257/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
HBsAg-negatiivsed patsiendid (n = 209*)				
Püsiv mittemääratav HBV DNA tase (<300 koopiat/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Püsiv mittemääratav HBV DNA tase (<300 koopiat/ml) koos mittemääratava HBV DNA tasemega 24. nädalal	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Püsiv ALT normaliseerumine	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Uuringusse CLDT600A2303 sisenenud viirusele mitteresistentse populatsiooni suurus oli 502 patsienti (293 HBsAg-positiivsed ja 209 HBsAg-negatiivsed).

Uuring CLDT600A2303 – Ravi mõju maksa histoloogiale

Uuringus CLDT600A2303 hinnati maksa histoloogiliste muutuste suhtes 57 patsienti saadaoleva paarilise biopsiaga algtasemel ja pärast keskmiselt 260,8 nädalast ravi (38 HBsAg-positiivset ja 19 HBsAg-negatiivset patsienti).

- Keskmise Knodelli nekroos-põletikuline skoor algtasemel 7,6 (SD 2,9) paranes ($p < 0,0001$) kuni 1,4 (SD 0,9), keskmine muutus -6,3 (SD 2,8). Knodelli nekroos-põletikuline skoor ≤ 3 (puudev või minimaalne nekrootiline põletik) esines 98,2% (56/57) patsientidest.
- Keskmise Ishaki skoor 2,2 (SD 1,1) algtasemel paranes ($p < 0,0001$) kuni 0,9 (SD 1,0) koos keskmise muutusega -1,3 (SD 1,3). Ishaki fibroosiskoor ≤ 1 (puudev või minimaalne fibroos) esines 84,2% (48/57) patsientidest.

Muutused Knodelli nekroos-põletikulises ja Ishaki skooris olid sarnased HBsAg-positiivsetel ja HBsAg-negatiivsetel patsientidel.

CLDT600A2303 - Ilma ravita HBeAg vastuste kestvus

Uuring CLDT600A2303 hõlmas HBeAg positiivseid patsiente uuringutest NV-02B-007 (GLOBE) või NV-02B-015 ilma ravita jälgimisrühmast. Need patsiendid olid lõpetanud ≥ 52 nädalat telbivudiin-ravi ja neil esines HBeAg kadu ≥ 24 nädalat koos HBV DNA tasemega $< 5 \log_{10}$ koopiat/ml viimasel raviegsel visiidil. Keskmine ravi kestvus oli 104 nädalat. Pärast keskmist ilma ravita jälgimisperioodi 120 nädalat esines enamikul HBeAg positiivsetel telbivudiiniga ravitud patsientidel püsiv HBeAg kadu (83,3%; 25/30) ja püsiv HBeAg serokonversioon (79,2%; 19/24). Püsiva HBeAg serokonversiooniga patsientidel esines keskmine HBV DNA tase $3.3 \log_{10}$ koopiat/ml ja 73.7% patsientidest HBV DNA tase $< 4 \log_{10}$ koopiat/ml.

Kliiniline resistentsus

Genotüübilise resistentsuse test tehti uuringus NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) viiruse taaspuhkemisega patsientidel (kinnitatud HBV DNA tõus $\geq 1 \log_{10}$ koopiat/ml üle madalaima taseme).

48. nädalal esines HBeAg-positiivsete ja HBeAg-negatiivsete patsientide hulgas viiruse taaspuhkemine märgatavate HBV resistentsusmutatsioonidega vastavalt 5% (23/458) ja 1% (5/222).

Uuringud NV-02B-007 (GLOBE) ja CLDT600A2303 - kumulatiivse genotüübilise resistentsuse tasemed

104. ja 208. nädala kumulatiivse genotüübilise resistentsuse originaalanalüüs põhines ITT populatsioonil ja hõlmas patsiente, kes jätkasid ravi kuni 4 aastat varemata HBV DNA tasemetele. Pöörduringus NV-02B-007 (GLOBE) algselt osalenud 680-st telbivudiini saanud patsiendist lülitus 517 (76%) kuni 208 nädalat kestvasse jätkuva telbivudiiniravi uuringusse CLDT600A2303. Nendest 517 patsiendist oli 159 patsiendil (HBeAg-positiivsed=135, HBeAg-negatiivsed=24) HBV DNA määratav.

Kumulatiivne genotüübiline määr 104. nädalaks oli 25,1% (115/458) HBeAg-positiivsete patsientide grupis ja 10,8% (24/222) HBeAg-negatiivsete patsientide grupis.

Üldises ITT populatsioonis oli kumulatiivne resistentsuse määr 4. aastal HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel patsientidel vastavalt 49,8% (131/321) ja 18,9% (37/196).

Kumulatiivset genotüübilise resistentsuse määra hinnati ka matemaatilise mudeli abil, kus arvestati ainult vastava aasta alguses mitte määratava HBV DNA-ga patsiente. Selles analüüsis oli kumulatiivse resistentsuse määr 4. aastal HBeAg-positiivsetel patsientidel 22,3% ja HBeAg-negatiivsetel patsientidel 16,0%.

Kui võtta arvesse patsiendid, kellel oli viirus taaspuhkenud 104. nädalal uuringus NV-02B-007 (GLOBE), oli resistentsuse määr madalam patsientidel, kellel oli 24. nädalal HBV DNA tase < 300 koopiat/ml kui patsientidel, kellel oli 24. nädalal HBV DNA tase ≥ 300 koopiat/ml. HBeAg-positiivsetel patsientidel, kellel oli 24. nädalal HBV DNA tase < 300 koopiat/ml, esines 48. nädalal resistentsust 1%-l (3/203) ja 104. nädalal 9%-l (18/203), samal ajal kui patsientidel, kellel oli HBV DNA tase ≥ 300 koopiat/ml, esines 48. nädalal resistentsust 8%-l (20/247) ja 104. nädalal 39%-l (97/247). HBeAg-negatiivsetel patsientidel, kellel oli 24. nädalal HBV DNA tase < 300 koopiat/ml, esines 48. nädalal resistentsust 0%-l (0/177) ja 104. nädalal 5%-l (9/177), samal ajal kui patsientidel, kellel oli HBV DNA tase ≥ 300 koopiat/ml, esines resistentsust 48. nädalal 11%-l (5/44) ja 104. nädalal 34%-l (15/44).

Genotüübilise mutatsiooni pilt ja ristresistentsus

203 104. nädalal (NV-02B-007 (GLOBE)) HBV DNA tasemega ≥ 1000 koopiat/ml hinnatava proovipaari genotüübiline analüüs näitas, et peamine telbivudiini suhtes resistentsusega seostatav mutatsioon oli rtM204I, sageli seostatavad mutatsioonid olid rtL180M ja rtL80I/V ning harva seostatavad mutatsioonid rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I ja rtA200V. Genotüübilise ravimresistentsuse tekkega seotud ravieelsed faktorid olid: lamivudiin-ravi, HBV DNA kõrgem algväärtus, seerumi ALAT madalam algväärtus ja suurenenud kehakaal/KMI. Raviaegsed näitajad 24. nädalal, mis ennustasid 104. nädalaks ravimresistentse viiruse tekkimist, olid HBV DNA tase >300 koopiat/ml ja seerumi ALAT tõus.

50 HBV isolaadi genotüübi analüüs telbivudiiniga ravitud patsientidelt 208. nädalal (CLDT600A2303) näitas sarnast resistentsuse laadi, kui oli teatatud 104. nädalal. Pöördumised positsioonis 80, 180 ja polümorfused positsioonid 91, 229 tuvastati alati järjestustes, mis sisaldas genotüübilist resistentsust andvat M204I mutatsiooni. Kõige tõenäolisemalt on need mutatsioonid kompenseerivad mutatsioonid. Telbivudiinravi patsientidel, kellel esines viiruse läbimurde kliinilise 208. nädalani, teatati ühest isoleeritud rtM204V mutatsioonist ja kahest rtM204I/V mutatsioonist. Ühtki uut mutatsiooni ei avastatud.

HBV nukleosiidi analoogide seas on täheldatud ristresistentsust (vt lõik 4.4). Rakudel baseeruvates analüüsides olid lamivudiinresistentsed HBV tüved, mis sisaldasid kas rtM204I mutatsiooni või rtL180M/rtM204V kaksikmutatsiooni, ≥ 1000 korda vähenenud tundlikkusega telbivudiini suhtes. Adefoviirresistentsusega seotud asendusi rtN236T või rtA181 V kodeeriv HBV näitas rakukultuuris vastavalt 0,3- ja 4-kordset telbivudiini suhtes tundlikkuse muutust (vt lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Telbivudiini ühekordsete ja korduvate annuste farmakokineetikat hinnati tervetel isikutel ja kroonilise B-hepatiidi haigetel. Telbivudiini farmakokineetikat ei ole hinnatud kroonilise B-hepatiidi haigetele soovitatava annusega 600 mg. Telbivudiini farmakokineetika oli siiski sarnane mõlemas populatsioonis.

Imendumine

Pärast telbivudiini ühekordse 600 mg annuse suukaudset manustamist tervetele isikutele ($n = 42$) oli telbivudiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (keskmine \pm SD) ning saabus keskmiselt 3,0 tundi pärast manustamist. Telbivudiini kontsentratsioonikõvera alune pindala ($AUC_{0-\infty}$) oli $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (keskmine \pm SD). Süsteemse ekspositsiooni näitajate (C_{max} , AUC) individuaalne varieeruvus (CV %) oli tüüpiliselt ligikaudu 30%.

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Kui telbivudiini ühekordne 600 mg annus manustati koos toiduga, ei mõjutanud see ravimi imendumist ega ekspositsiooni.

Jootumine

Telbivudiini *in vitro* seondumine inimese plasmavalkudega on vähene (3,3%).

Biotransformatsioon

Pärast ^{14}C -telbivudiini manustamist inimestele telbivudiini metaboliite ei leitud. Telbivudiin ei ole tsütokroom P450 (CYP450) ensüümsüsteemi substraat, inhibiitor ega indutseerija.

Eritumine

Pärast maksimaalse kontsentratsiooni saavutamist väheneb telbivudiini sisaldus plasmas kahefaasiliselt terminaalse eliminatsiooni poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) $41,8 \pm 11,8$ tundi. Telbivudiin eritub peamiselt neerude kaudu muutumatul kujul. Telbivudiini renaalne kliirens on ligilähedane normaalsele glomerulaarfiltratsiooni kiirusele, mis näitab, et filtratsioon on põhiline eritumise mehhanism. Ligikaudu 42% annusest on määratav uriinis 7 päeva jooksul pärast telbivudiini ühekordse 600 mg suukaudse annuse manustamist. Kuna renaalne ekskretsioon on põhiline eliminatsiooni tee, tuleb mõõduka kuni raske neerufunktsiooni häirega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel kohandada manustamisintervalli (vt lõik 4.2).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Telbivudiini farmakokineetika on proportsionaalne annusega vahemikus 25...1800 mg. Püsikontsentratsioon saabus pärast 5...7 päeva kestnud üks kord päevas manustamist koos süstemaatilise ekspositsiooni ligikaudu 1,5-kordse suurenemisega, mis näitab, et efektiivne akumulatsiooniperioodi poolväärtusaeg on ligikaudu 15 tundi. Pärast 600 mg telbivudiini üks kord päevas manustamist oli püsikontsentratsiooni faasi minimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 0,2...0,5 µg/ml.

Patsientide erigrupid

Sugu

Telbivudiini farmakokineetika osas ei ole olulisi sooga seotud erinevusi.

Rass

Telbivudiini farmakokineetika osas ei ole olulisi rassiga seotud erinevusi.

Lapsed ja eakad (65 aastat ja vanemad)

Laste või eakatega ei ole farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

Neerukahjustus

Telbivudiini ühekordse annuse (200, 400 ja 600 mg) farmakokineetikat on hinnatud erineva neerukahjustuse raskusastmega (hinnatakse kreatiiniini kliirensi järgi) patsientidel (ilma kroonilise B-hepatiidita). Tabelis 9 toodud tulemuste põhjal on soovitatav kohandada manustamisintervalli patsientidel kreatiiniini kliirensiga <50 ml/min (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Tabel 9 Telbivudiini farmakokineetilised näitajad (keskmine \pm SD) erineva raskusega neerufunktsiooni häire korral

	Neerufunktsioon (kreatiiniini kliirens, ml/min)				
	Normaalne (>80) (n = 8) 600 mg	Kerge (50-80) (n = 8) 600 mg	Mõõdukas (30-49) (n = 8) 400 mg	Raske (<30) (n = 6) 200 mg	Lõppstaadiumi s neeruhaigus/hemodialüüs (n = 6) 200 mg
C_{max} (µg/ml)	3,4 \pm 0,9	3,2 \pm 0,9	2,8 \pm 1,3	1,6 \pm 0,8	2,1 \pm 0,9
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/ml)	28,5 \pm 9,6	32,5 \pm 10,1	36,0 \pm 13,2	32,5 \pm 13,2	67,4 \pm 36,9
Renaalne kliirens (ml/min)	126,7 \pm 48,3	83,3 \pm 20,0	43,3 \pm 20,0	11,7 \pm 6,7	-

Hemodialüüsi saavad neerukahjustusega patsiendid

Hemodialüüs (kuni 4 tunni vältel) vähendab telbivudiini süsteemset ekspositsiooni ligikaudu 23%. Pärast manustamisintervalli kohandamist kreatiini kliirensi järgi ei ole tavalise hemodialüüsi puhul vaja annust täiendavalt muuta (vt lõik 4.2). Telbivudiini tuleb manustada pärast hemodialüüsi.

Maksakahjustus

Telbivudiini farmakokineetikat on uuritud (ilma kroonilise B-hepatiidita) patsientidel, kellel on erineva raskusega maksakahjustus ja mõnel patsiendil dekompenseeritud maksahaigusega. Maksakahjustusega patsientidel ei olnud telbivudiini farmakokineetika oluliselt muutunud tervete isikutega võrreldes. Nende uuringute tulemused näitavad, et maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Telbivudiinil puudus kartsinogeenne potentsiaal. Reproduktsoonitoksilisuse standardtestides ei täheldatud telbivudiini otseselt toksilist toimet. Küülikutel seostati telbivudiini annuseid, mille manustamisel saavutatav ekspositsioon on 37 korda suurem terapeutilise annuse (600 mg) järgselt inimestel täheldatud ekspositsioonist abortide ja enneaegse sünnituse esinemissageduse suurenemisega. See toime oli tingitud emasloomade mürgistusest.

Viljakust hinnati täiskasvanud rottidega läbi viidud tavapärase uuringutes ja osana noorloomade toksikoloogilisest uuringust.

Täiskasvanud rottide seas vähenes viljakus nii isastel kui emastel rottidel, keda raviti telbivudiiniga annustes 500 või 1000 mg/kg ööpäevas (madalam viljakusindeks kontrollgrupiga võrreldes). Puudusid spermatooside morfoloogia või funktsiooni kõrvalekalded ning munandite ja munasarjade histoloogiline pilt oli tavapärane.

Viljakuse langust ei täheldatud teistes uuringutes, kui isastele või emastele rottidele manustati ravimit annustes kuni 2000 mg/kg ööpäevas ning nad paaritusid ravi mittesaanud rottidega (süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 6...14 korda suurem kui inimestel).

Noorloomadega läbi viidud toksikoloogilises uuringus raviti rotte alates 14. päevast kuni 70. päevani pärast sünni ja nad paaritusid sama ravi saavate rottidega (sama pesakonna loomad omavahel ei paaritunud). Viljakus vähenes paaridel, kellele manustati ≥ 1000 mg/kg ööpäevas. Seda näitas viljakus- ja paaritumisindeksi langus ning vähenenud eostumissagedus. Samas ei muutunud edukalt paaritunud emasloomade munasarjade ja emaka näitajad.

Kahjuliku toime annus (*no observed adverse effect level*, NOAEL) viljakusele või paaritumisele oli 250 mg/kg ööpäevas, mille tulemusena saavutatud ekspositsioon oli 2,5...2,8 korda suurem normaalse neerufunktsiooniga inimestel terapeutilise annuse manustamise järgselt saavutatavast ekspositsioonist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos
Povidoon
Naatriumtärklisglükolaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk
Hüpromelloos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiinium blistrid

Pakendi suurused: 28 või 98 õrakese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiat (see ravimpreparaadi hävitamiseks)

Erinõude hävitamiseks puuduvad.

MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/388/001
EU/1/07/388/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. aprill 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. detsember 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sebivo 20 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 20 mg telbivudiini.

Teadaolevalt toimet omav abiaine: Suukaudse lahuse 600 mg annus (30 ml) sisaldab ligikaudu 47 mg naatriumit.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus

Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sebivo on näidustatud kroonilise B-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on kompenseeritud maksahaigus ja viiruse replikatsiooni tunnused, püsivalt suurenenud seerumi alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ning histoloogiliselt kinnitatud aktiivne põletik ja/või fibroos.

Sebivo-ravi alustamist peaks kaaluma ainult juhul kui alternatiivse kõrgema geneetilise resistentsuse barjääriga viirusevastase aine kasutamine ei ole kättesaadav või sobiv.

Üksikasjalikud andmed uuritud ja spetsiifiliste patsiente iseloomustavate tunnuste kohta, millel see näidustus põhineb, vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama kroonilise B-hepatiidi ravikogemusega arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Sebivo soovitatav annus on 30 ml (mis sisaldab 600 mg) üks kord päevas.

Jälgimine ravi ajal

On tõestatud, et ravivastus 24. ravinädalal prognoosib pikemaajalist ravivastust (vt tabel 7 lõigus 5.1). HBV DNA taset tuleks jälgida 24. ravinädalal, et tagada täielik viiruse allasurumine (HBV DNA väiksem kui 300 koopiat/ml). Patsientidel, kellel on pärast 24 ravinädalat jälgitav HBV DNA, tuleks kaaluda ravi muutmist.

HBV DNA taset tuleks jälgida iga 6 kuu järel, et tagada jätkuv ravivastus. Kui patsiendil on mingil ajahetkel pärast esialgset ravivastust HBV DNA test positiivne, tuleks kaaluda ravi muutmist. Optimaalne ravi peaks juhinduma resistentsuse testidest.

Ravi kestus

Ravi optimaalne kestus on teadmata. Ravi lõpetamisel tuleb arvestada:

- Maksatsirroosita HBeAg-positiivsetel patsientidel tuleb ravi jätkata vähemalt 6...12 kuud pärast seda, kui HBeAg serokonversiooni teke (HBeAg kadumine ja HBV DNA kadumine koos anti-HBe leiuga) on kindel või kuni HBsAg serokonversiooni tekkeni või kuni ilmnevad efektiivsuse kadumise tunnused. Pärast ravi lõpetamist tuleb regulaarselt kontrollida seerumi ALAT aktiivsust ja HBV DNA taset, et avastada võimalik hiline viroloogiline retsidiiv.
- Maksatsirroosita HBeAg-negatiivsetel patsientidel tuleb ravi jätkata vähemalt kuni HBsAg serokonversiooni tekkeni või kuni ilmnevad efektiivsuse kadumise tunnused. Pikaajaliselt, üle 2 aasta kestva ravi puhul on soovitatav regulaarne korduskontroll kinnitamaks, et valitud ravi jätkamine on patsiendi jaoks endiselt sobilik.

Vahelejäänud annused

Kui annus jäi võtmata, võib patsient vahelejäänud annuse manustada, kui järgmise ettenähtud manustamiskorrani on jäänud rohkem kui 4 tundi. Järgmine annus tuleb võtta tavalisel manustamisajal.

Eakad (vanuses üle 65 aasta)

Puuduvad andmed, mis toetaksid spetsiifilisi annustamissoovitusi üle 65-aastastele patsientidele (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 50 ml/min ei ole vaja telbivudiini soovitatavat annust muuta. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min, sealhulgas hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, tuleb kohandada manustamist. Sebivo suukaudse lahuse kasutamise korral on soovitatav vähendada ööpäevast annust, nagu on toodud allpool olevas tabelis 1. Kui suukaudset lahust ei ole võimalik kasutada, võib teise võimalusena kasutada Sebivo õhukese polümeerikattega tablette ja annuse kohandamisel tuleb suurendada annuste manustamise vahelist intervalli, nagu on toodud tabelis 1.

Tabel 1 Sebivo annustamisskeemi kohandamine neerukahjustusega patsientidel

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Telbivudiin 20 mg/ml suukaudne lahus Ööpäevase annuse kohandamine	Telbivudiin 600 mg õhukese polümeerikattega tablett Alternatiiv* annuse kohandamine annuste manustamise vahelise intervalli suurendamisega
≥ 50	600 mg (30 ml) üks kord ööpäevas	600 mg üks kord ööpäevas
30...49	400 mg (20 ml) üks kord ööpäevas	600 mg iga 48 tunni järel
< 30 (et dialüüsi)	200 mg (10 ml) üks kord ööpäevas	600 mg iga 72 tunni järel
Lõppstaadiumis neeruhaigus	120 mg (6 ml) üks kord ööpäevas	600 mg iga 96 tunni järel

shul kui suukaudse lahuse kasutamine ei ole võimalik

Soovitatud skeemid põhinevad ekstrapolatsioonil ega pruugi olla optimaalsed. Nende manustamise kohandamise juhiste ohutust ja efektiivsust ei ole kliiniliselt hinnatud. Seetõttu on soovitatav nende patsientide puhul põhjalik kliiniline järelevalve.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele tuleb Sebivo't manustada pärast hemodialüüsi (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja Sebivo soovitatavat annust muuta (vt lõik 5.2).

Lapsed

Sebivo ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Sebivo't tuleb võtta suukaudselt koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kombineeritud ravi telbivudiini ja pegüleeritud või standardse alfa-interferoniga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kroonilise B-hepatiidi raskekujulisi ägenemisi esineb suhteliselt sageli ja neid iseloomustab seerumi ALAT aktiivsuse mõõduv suurenemine. Pärast viirusevastase ravi alustamist võib seerumi ALAT aktiivsus mõnedel patsientidel suureneeda, samal ajal kui HBV DNA sisaldus seerumis väheneb (vt lõik 4.8). Telbivudiiniga ravitud patsientidel mõõdis keskmiselt 4...5 nädalat enne ägenemise tekkimist. Üldiselt esines ALAT aktiivsuse suurenemist järgedamini HBeAg-positiivsetel kui HBeAg-negatiivsetel patsientidel. Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei kaasne seerumi ALAT aktiivsuse suurenemisega üldjuhul seerumi bilirubiinisalduse suurenemist või maksa dekompensatsiooni muid tunnuseid. Maksa dekompensatsiooni ja sellele järgneva hepatiidi ägenemise risk võib olla suurenenud maksatsirroosiga patsientidel. Neid patsiente tuleb seetõttu hoolega jälgida.

Hepatiidi ägenemisi on kirjeldatud ka B-hepatiidi ravi lõpetanud patsientidel. Ravijärgsed ALT aktiivsuse suurenemised on tavaliselt seotud HBV DNA taseme suurenemisega seerumis ning enamik neist juhtudest on osutunud iselimeeruvateks. Siiski on kirjeldatud ka raskekujulisi ja mõnikord surmaga lõppenud ravijärgseid haiguse ägenemisi. Seetõttu tuleb regulaarselt kontrollida maksafunktsiooni (näiteks kliiniline kui laboratoorne järelkontroll) vähemalt 6 kuud pärast B-hepatiidi ravi lõpetamist.

Laktatsidoos

Telbivudiini kasutamisel on turuletulekujärgselt harva teatatud laktatsidoosi juhtudest. Enamasti olid need sekundaarsed juhud seoses muude tõsiste seisundite (nt rabdomüolüüs) ja/või lihastega seotud kõrvaltoimetega (nt müopaatia, müosiit). Mõned sekundaarsed laktatsidoosi juhud olid seotud pankreatiidi, maksapuudulikkuse/maksasteatoosi või neerupuudlikkusega. Rabdomüolüüsile sekundaarse laktatsidoosi korral on teatatud mõnest surmaga lõppenud juhust. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Kui tekib ebaselge etioloogiaga metaboolne-/laktatsidoos, tuleb ravi telbivudiiniga lõpetada. Laktatsidoosi tekkele viitavateks healoomulisteks seedetrakti nähtudeks võivad olla iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu.

Toimed lihastele

Müopaatia ja müalgia juhtude teket mitmeid nädalaid kuni kuid pärast ravi alustamist on kirjeldatud telbivudiini kasutamise ajal (vt lõik 4.8). Telbivudiini turuletulekujärgse kasutamise jooksul on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest (vt lõik 4.8).

Müopaatia võimalusega, mida iseloomustatakse kui püsivat ebaselge põhjusega lihasvalu ja/või -nõrkust hoolimata kreatiinkinaasi (CK) taseme suurenemisest, tuleb arvestada iga patsiendi puhul, kellel tekib ebaselge põhjusega difuusne lihasvalu, -hellus, -nõrkus või müosiit (defineeritakse kui müopaatiat, millega kaasnevad lihaskahjustuse histoloogilised tunnused). Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid otsekohe ebaselge põhjusega püsiva lihasvalu, -helluse või -nõrkuse tekkest. Kui kirjeldatakse mõnda nendest sümptomitest, tuleb teha põhjalik lihaste uuring, et hinnata nende talitlust. Müopaatia diagnoosimise korral tuleb telbivudiinravi lõpetada.

Ei ole teada, kas müopaatia risk telbivudiini kasutamisel suureneb juhul, kui samaaegselt manustatakse teisi müopaatia teket põhjustavaid ravimeid (nt. statiinid, fibraadid või tsüklosporiin). Kaaludes samaaegset ravi teiste ravimitega, mida seostatakse müopaatia tekkega, peavad arstid hoolikalt kaaluma võimalikku kasu ja riske ning jälgima patsiente müopaatiale viitavate nähtude suhtes.

Perifeerne neuropaatia

Telbivudiiniga ravitud patsientidel on aeg-ajalt kirjeldatud perifeerne neuropaatia teket. Perifeerse neuropaatia kahtluse korral tuleb uuesti kaaluda telbivudiinravi vajadust (vt lõik 4.8).

Areneva perifeerse neuropaatia riski suurenemist on täheldatud ühes uuringus telbivudiini ja pegüleeritud interferoon alfa-2a samaaegsel manustamisel (vt lõik 4.5). Selle riski suurenemist ei saa välistada ka teiste alfa-interferoonide (pegüleeritud või standardse) puhul. Peale selle ei ole telbivudiini ja alfa-interferooni (pegüleeritud või standardse) kombinatsiooni kasutamisest saadav kasu praegu kindlaks tehtud. Seetõttu on komponeeritud ravi telbivudiini ja pegüleeritud või standardse alfa-interferooniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerufunktsioon

Telbivudiin eritub peamiselt neerude kaudu, mistõttu soovitatakse manustamisintervalli kohandada patsientidel kreatiniini kliirensiga <50 ml/min, sealhulgas hemodialüüsi saavatel patsientidel. Manustamisintervalli kohandamise efektiivsust ei ole kliiniliselt hinnatud. Seetõttu tuleb pikendatud manustamisintervalli korral hoolega jälgida viroloogilist ravivastust (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksatsirroosiga patsiendid, ilma dekompensatsioonita

Piiratud andmete tõttu (ainult 3% osalenud patsientidest esines tsirroos) tuleb telbivudiini kasutada tsirroosiga patsientidel ettevaatusega. Neid patsiente peab täpselt jälgima B-hepatiidiga seotud kliiniliste, biokeemiliste ja viroloogiliste näitajate osas nii ravi käigus kui ka pärast ravi katkestamist.

Maksatsirroosiga patsiendid, dekompenseeritud

Dekompenseeritud maksatsirroosiga patsientide kohta piisavad efektiivsuse ja ohutuse andmed puuduvad.

Patsiendid, kes on eelnevalt kasutanud nukleosiidi/nukleotiidi analooge

In vitro ei olnud telbivudiin efektiivne rtM204V/rtL180M või rtM204I mutantsete HBV tüvede vastu (vt lõik 5.1). Telbivudiini monoteeraapia ei ole efektiivne patsientidel, kellel on kindlakstehtud lamivudiinresistentse B-hepatiidi viiruse poolt põhjustatud infektsioon. Telbivudiini monoteeraapiast ei ole tõenäoliselt kasu patsientidel, kes ei ole saavutanud virooloogilist ravivastust lamivudiini kasutamisel üle 24 nädala jooksul. Praegu puuduvad kliinilised andmed, et õigesti hinnata lamivudiinilt telbivudiinile üleminekuga seotud riske ja kasu patsientidel, kes saavutavad lamivudiini kasutamisel täieliku viiruse supressiooni.

Puuduvad andmed telbivudiinravi kasutamise kohta kindlakstehtud adefoviirresistentse, rtN236T või A181V üksikmutantse B-hepatiidi viiruse poolt põhjustatud infektsiooniga patsientidel. Raku biotehnoloogilised tulemused näitasid, et adefoviirresidentsusega seotud A181V asendusel oli 1,5 kuni keskmiselt 4 korda väiksem tundlikkus telbivudiini suhtes.

Maksasiirdamise läbiteinud patsiendid

Maksasiirdamise läbiteinud patsientidel on telbivudiini ohutus ja efektiivsus teadmata.

Eakad

Telbivudiini kliinilistes uuringutes osalenud ≥ 65 aasta vanuste patsientide arv ei olnud piisav, et kindlaks teha, kas nad reageerivad ravile erinevalt kui nooremad uuringutajad. Üldiselt peab Sebivo määramisel eakatele olema ettevaatlik, arvestades kaasuvast haigusest või teiste ravimite samaaegselt kasutamisest tingitud neerufunktsiooni languse suuremat esinemissagedust nende patsientide seas.

Muud erirühmad

Sebivo kasutamist ei ole uuritud koinfektsiooniga B-hepatiidi patsientidel (nt patsientidel, kes on samaaegselt nakatunud inimese immuunpuudulikkuse viiruse [HIV], C-hepatiidi [HCV] või D-hepatiidi [HDV] viirusega).

Üldine

Patsiente tuleb teavitada sellest, et Sebivo-ravi ei vähenda HBV ülekandumise riski teistele sugulisel teel või vere kaudu.

Telbivudiini ei soovitata kasutada koos lamivudiiniga, sest teise faasi uuringus oli telbivudiini ja lamivudiini kombinatsioonravi ravivastus madalam kui ainult telbivudiini kasutamisel.

Praeguseks ei ole andmeid efektiivsuse ja ohutuse kohta telbivudiini kasutamisel koos teiste viirusvastaste ravimitega.

Abiained

Sebivo suukaudne lahus sisaldab ligikaudu 47 mg naatriumit 600 mg annuse (30 ml) kohta, mida tuleb arvestada patsientide puhul, kes on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna telbivudiin eritub peamiselt neerude kaudu, võib Sebivo manustamine koos neerufunktsiooni mõjutavate ravimitega (nagu näiteks aminoglükosiidid, lingudiureetikumid, platinapreparaadid, vankomütsiin, amfoteritsiin B) muuta telbivudiini ja/või samaaegselt manustatud ravimi plasmakontsentratsiooni. Ettevaatus on vajalik telbivudiini kasutamisel kombinatsioonis koos nende ravimitega. Korduva koosmanustamise järgselt lamivudiini, adefoviirdipivoksiili, tenofoviirdisoproksiilfumaraat, tsüklosporiini või pegüleeritud alfa-2a interferooniga ei muutunud telbivudiini püsikontsentratsiooni faasi farmakokineetika. Lisaks ei muuda telbivudiin lamivudiini, adefoviirdipivoksiili, tenofoviirdisoproksiilfumaraadi või tsüklosporiini farmakokineetikat. Ei saa teha lõplikku järeldust telbivudiini mõju kohta pegüleeritud interferooni farmakokineetikale, kuna pegüleeritud alfa-2a interferooni kontsentratsioonid on individuaalselt väga erinevad. Kliinilises uuringus, kus hinnati telbivudiini (600 mg päevas) ja pegüleeritud interferoon alfa-2a (180 mikrogrammi üks kord nädalas subkutaanselt) kombinatsioonravi, ilmnes seos selle kombinatsiooni ja perifeerse neuropaatia suurenenud tekkeriski vahel. Nende leidude tekkemehhanism on teadmata (vt lõik 4.4). Kombineeritud ravi telbivudiini ja alfa-interferooni sisaldavate preparaatidega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Telbivudiin ei ole tsütokroom P450 (CYP450) ensüümsüsteemi substraat, inhibiitor ega indutseerija (vt lõik 5.2). Seetõttu on võimalus CYP450 poolt vahendatud koostoimete tekkeks väike.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed ei näita otsest kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Tiinete rottide ja küülikutega läbiviidud uuringud näitasid, et telbivudiin läbib platsentat. Tiinete küülikutega läbiviidud uuringutes ilmnesid enneaegsed sünnitused ja/või abordid emaslooma mürgistuse tagajärjel.

Piiratud andmed (vähem kui 300 raseduse tulemusel) telbivudiiniga kokkupuute kohta raseduse esimesel trimestril ei näita vääraarenguid põhjustavat toksilisust ning suur hulk andmeid (rohkem kui 1000 raseduse tulemusel) kokkupuute kohta raseduse teisel ja kolmandal trimestril ei näita toksilisust lootele/vastsündinule.

Sebivo't tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui ravist saadav kasu emale ületab võimalikud ohud lootele.

Kirjanduse andmed telbivudiiniga kokkupuute raseduse teisel ja/või kolmandal trimestril näidanud emalt lapsele HBV ülekandumise riski vähenemist, kui telbivudiini on manustatud lisaks B-hepatiidi immunoglobuliinile ja B-hepatiidi vaktsiinile.

Imetamine

Telbivudiin eritub rottide piima. Ei ole teada, kas telbivudiin eritub inimese rinnapiima. Sebivo-ravi ajal ei tohi last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed telbivudiini toime kohta naiste või meeste fertiilsusele. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes täiskasvanud loomadel langes viljakus vähesel määral nii telbivudiini saanud isastel kui emastel rottidel. Ebasoodne toime viljakusele oli suurem eraldi uuringus telbivudiini saanud mõlemast soost noorloomadel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sebivo mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimete hindamine põhineb peamiselt kahel uuringul, NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015, kus 1699 kroonilise B-hepatiidiga patsienti said topeltprimeravi telbivudiiniga annuses 600 mg ööpäevas (n = 847) või lamivudiiniga (n = 852) kuni 104 nädala vältel.

Kirjeldataud kõrvaltoimed olid kliinilises uuringus 104. nädalal kerge või keskmise raskusega. Kõige sagedamini esinevateks kõrvalnähtudeks olid 3. või 4. raskusastme kreatiinkinaasi aktiivsuse suurenemine (6,8%), väsimus (4,4%), peavalu (3,0%) ja iiveldus (2,6%).

Kõrvaltoimete nimekiri tabeli kujul

Tabelis 2 on loetletud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi, kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Kõrvaltoimed

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Harv*	Laktsidoos
Närvisüsteemi häired	
Sage	Pearinglus, peavalu
Aeg-ajalt	Perifeerne neuropaatia, düsgeusia, hüpesteesia, paresteesia, ishias
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	Kõha
Seedetrakti häired	
Sage	Kõhulahtisus, vere lipaasi aktiivsus suurenenud, iiveldus, kõhuvalu
Naha ja nahamuskoe kahjustused	
Sage	Lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Müopaatia/müosiit, artralgia, müalgia, valu jäsemetes, seljavalu, lihasspasm, kaelavalu, niudevalu
Harv*	Rabdomüolüüs

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Väsimus
Aeg-ajalt	Halb enesetunne
Uuringud	
Sage	Vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus, verealaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, vereamülaasi aktiivsuse tõus
Aeg-ajalt	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus

* Seda kõrvaltoimet märgati turuletulekujärgsel jälgimisel, kuid see ei esinenud kontrollitud kliinilistes uuringutes. Sageduse kategooriat hinnati statistilise arvutuse põhjal tuginedes kogu kliinilistes uuringutes telbivudiinile eksponeeritud patsientide hulgale (n = 8914).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kreatiinkinaasi aktiivsuse suurenemine

NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015 ühendatud analüüsis esines 104. ravinädalaks 3. või 4. raskusastme (>7x ULN) CK aktiivsuse suurenemist 12,6% telbivudiiniga ravitud (n = 847) ja 4,0% lamivudiiniga ravitud (n = 846) patsientidest. Enamik CK aktiivsuse suurenemisi olid asümptomaatilised ning ravi jätkudes CK väärtused tüüpiliselt vähenesid järgmiseks visiidiks.

ALAT aktiivsuse suurenemine

Raviaegsealaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemise esinemissagedus kahes ravigrupis vastavalt AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) definitsioonile (ALAT aktiivsus >2 korda kõrgem algväärtusest ja >10 korda kõrgem normivahemiku ülempiirist) on täpsemalt esitatud tabelis 3.

Tabel 3 Raviaegse ALAT aktiivsuse suurenemise kokkuvõte – NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015 uuringute kombineeritud andmed

ALAT aktiivsuse suurenemine: ALAT väärtused >2x kõrgemad algväärtusest ja >10x normivahemiku ülempiirist	Lamivudiin n/N (%)	Telbivudiin n/N (%)
Üldine	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Uuringu algusest kuni 24. nädalani	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
24. nädalast kuni uuringu lõpuni	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Ravi ajal on soovitatav regulaarselt jälgida maksafunktsiooni (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

Teatatud on B-hepatiidi tõsisest akuutsest ägenemisest pärast hepatiidivastase, sealhulgas telbivudiin-ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

Ravijärgsealaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemise esinemissagedus kahes ravirühmas on toodud alljärgnevas tabelis 4.

Tabel 4 Raviaegse ALAT aktiivsuse suurenemise kokkuvõte – NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015 uuringute kombineeritud andmed

	Lamivudiin	Telbivudiin
ALAT aktiivsuse suurenemine	n/N (%)	n/N (%)
ALAT väärtused >2x kõrgemad algväärtusest ja >10x normivahemiku ülempiirist	10/180 (5,6)	10/154 (5,8)

Tulemused 208. nädalal

Pärast 104 nädalat ravi telbivudiiniga sisenes 78% (530/680) uuringu NV-02B-007 (GLOBE) ja 82% (137/167) uuringu NV-02B-015 patsientidest jätku-uuringusse CLDT600A2303 (vt lõik 5.1), et jätkata ravi kuni 208. nädalani. Rühm, kellel pikaajaliselt ohutusanimeel uuriti, koosnes 655 patsiendist, sealhulgas 518 patsienti NV-02B-007 (GLOBE) ja 137 patsienti NV-02B-015 uuringust. Ühendatud analüüsi üldine ohutusprofiil 104. ja 208. nädalani oli sarnane. 3. või 4. raskusastme CK väärtuse suurenemised ilmsid 15,9% telbivudiiniga ravitud patsientidest esmaselt 208. nädalaks. Enamik 3. ja 4. raskusastme CK väärtuse suurenemisi olid asümptomaatilised ja mööduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Telbivudiini tahtliku üleannustamise kohta andmed puuduvad, kuid ühele isikule manustati tahtmatult üleannus, mis sümptomeid ei põhjustanud. Uuritud annused kuni 1800 mg ööpäevas, mis on kolm korda suuremad soovitatavast ööpäevasest annusest, on olnud hästi talutavad. Telbivudiini maksimaalne talutav annus ei ole kindlaks tehtud. Üleannustamise korral tuleb Sebivo manustamine lõpetada ning vajadusel kasutada sobivat üldtoetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Süsteemsed viirusevastased ained, nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitor, ATC-kood: J05AF11

Toimemehhanism

Telbivudiin on sünteetiline tümidiinnukleosiidi analoog, millel on aktiivsus HBV DNA polümeraasi vastu. See fosforülitakse efektiivselt rakuliste kinaaside poolt aktiivseks trifosfaatvormiks, mille rakusisene poolväärtusaeg on 14 tundi. Telbivudiin-5'-trifosfaat inhibeerib HBV DNA polümeraasi (pöördraskriptaasi), konkureerides loodusliku ühendi tümidiin 5'-trifosfaadiga. Telbivudiin-5'-trifosfaadi ühinemine viiruse DNA-ga põhjustab DNA ahela katkemise, mille tulemuseks on HBV replikatsiooni inhibeerimine.

Farmakodünaamilised toimed

Telbivudiin on nii HBV esimese ahela ($EC_{50} = 0,4...1,3 \mu\text{M}$) kui teise ahela ($EC_{50} = 0,12...0,24 \mu\text{M}$) sünteesi inhibiitor ning selgelt eelistatud on teise ahela produktsiooni inhibeerimine. Erinevalt ei inhibeerinud telbivudiin-5'-trifosfaat kontsentratsioonides kuni $100 \mu\text{M}$ tsellulaarseid DNA polümeraase α , β või γ . Mitokondrite struktuuri, funktsiooni ja DNA sisaldusega seotud analüüsidest puudus telbivudiinil märgatav toksiline toime kontsentratsioonides kuni $10 \mu\text{M}$ ning ta ei suurendanud piimhappe produktsiooni *in vitro*.

Telbivudiini *in vitro* viirusevastast toimet hinnati HBV ekspresiooniga inimese hepatoomi rakuliinis 2.2.15. Telbivudiini kontsentratsioon, mis inhibeeris efektiivselt 50% viiruse sünteesist (EC_{50}), oli ligikaudu $0,2 \mu\text{M}$. Telbivudiini viirusevastane aktiivsus on spetsiifiline B-hepatiidi viiruse ja sarnaste hepnaviiruste suhtes. Telbivudiinil puudus aktiivsus HIV vastu *in vitro*. Telbivudiini HIV-vastase toime puudumist ei ole hinnatud kliinilistes uuringutes. Väikesel hulgal telbivudiini kasutajatel, kes samaaegselt ei saanud viirusvastast ravi, täheldati HIV-1 RNA sisalduse mööduvat vähenemist. Selle toime kliiniline olulisus ei ole kindlaks tehtud.

Kliiniline kogemus

Pika-ajalise (104 nädalat) sobivuse ravi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes aktiivse kontrollgrupiga uuringus, kuhu oli kaasatud 199 kroonilise B-hepatiidiga patsienti (NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015).

Uuring NV-02B-007 (GLOBE)

NV-02B-007 (GLOBE) uuring oli randomiseeritud, topeltpime, rahvusvaheline III faasi uuring, kus võrreldi telbivudiini lamivudiiniga 104-nädalase kestusega raviperioodi jooksul 1367 varem nukleosiidravi mittesaanud kroonilise B-hepatiidiga HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel patsientidel. Enamik uuringus osalenutest olid aasia rassist. Kõige sagedasemateks HBV genotüüpideks olid B (26%) ja C (51%). Telbivudiiniga raviti väike arv (kokku 98) europiidest rassist patsienti. Esmane andmeanalüüs viidi läbi pärast seda, kui kõik patsiendid olid jõudnud 52. nädalani.

HBeAg-positiivsed patsiendid: patsientide keskmine vanus oli 32 aastat, 74% olid mehed, 82% asiaadid, 12% euroopiidse rassi esindajad ja 6% olid eelnevalt saanud alfa-interferoonravi.

HBeAg-negatiivsed patsiendid: patsientide keskmine vanus oli 43 aastat, 79% olid mehed, 65% asiaadid, 23% euroopiidse rassi esindajad ja 11% olid eelnevalt saanud alfa-interferoonravi.

Kliinilised tulemused 52. nädalal

Kliinilise ja virooloogilise efektiivsuse tulemusnäitajaid hinnati eraldi HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel patsientidel. Ravivastuse esmane tulemusnäitaja kombineeriti seroloogilise tulemusnäitajaga, mis eeldas HBV DNA supressiooni kuni $<5 \log_{10}$ koopiat/ml koos seerumi HBeAg kadumise või ALAT aktiivsuse normaliseerumisega. Teised tulemusnäitajad olid histoloogiline ravivastus, ALAT normaliseerumine ja erinevad viirusevastase efektiivsuse näitajad.

Olenemata ravieelsetest näitajatest saavutas enamik Sebivo't saanud patsiente histoloogilist, virooloogilist, biokeemilist ja seroloogilist ravivastust. Ravieelset ALAT aktiivsust $\geq 2 \times 10^8$ ja ravieelset HBV DNA taset $<9 \log_{10}$ koopiat/ml seostati HBeAg serokonversiooni suurema sagedusega HBeAg-positiivsete patsientide seas. Optimaalse ravivastusega patsiendid saavutasid 24 nädalaks HBV DNA taseme $<3 \log_{10}$ koopiat/ml; vastupidiselt vähemsoodsale tulemusle 52 nädalal neil patsientidel, kelle HBV DNA tase 24 nädalal oli $>4 \log_{10}$ koopiat/ml.

HBeAg-positiivsetel patsientidel oli telbivudiin terapeutiliselt efektiivsem lamivudiinist (75,3% vs 67,0% ravile reageerinuid; $p = 0,0047$). HBeAg-negatiivsetel patsientidel oli telbivudiin samaväärne lamivudiiniga (75,2% vs 77,2% ravile reageerinuid; $p = 0,6185$). Euroopiidse rassi oli väiksem ravivastus mõlema NV-02B-007 (GLOBE) uuringus kasutatud viirusevastase ravimi suhtes; lisaks sellele oli euroopiidsest rassist patsientide populatsioon väiksem (n = 98).

24. nädalal oli 203 HBeAg-positiivset ja 177 HBeAg-negatiivset isikut saavutanud mittemääratava HBV DNA taseme. Nendest HBeAg-positiivsetest isikutest 95% saavutas 52. nädalaks mittemääratava HBV DNA, 39% saavutas HBeAg serokonversiooni ja 90% saavutas ALAT normaliseerumise ning 0,5% ilmnis resistentsus 48. nädalal. Sarnaselt saavutas HBeAg-negatiivsetest isikutest 96% 52. nädalaks mittemääratava HBV DNA ja 79% ALAT normaliseerumise ning 0% ilmnis resistentsus 48. nädalal.

Valitud viroloogilised, biokeemilised ja seroloogilised tulemusnäitajad on toodud tabelis 5 ning histoloogiline ravivastus tabelis 6.

Tabel 5 Viroloogilised, biokeemilised ja seroloogilised tulemusnäitajad 52. nädalal uuringus NV-02B-007 (GLOBE)

Ravivastuse näitaja	HBeAg-positiivsed (n = 921)		HBeAg-negatiivsed (n = 446)	
	Telbivudiin 600 mg (n = 458)	Lamivudiin 100 mg (n = 463)	Telbivudiin 600 mg (n = 222)	Lamivudiin 100 mg (n = 224)
Keskmine HBV DNA vähenemine algväärtusest (\log_{10} koopiat/ml) \pm SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
PCR järgi mittemääratava HBV DNA tasemega patsientide %	60%*	40%	88%*	71%
ALAT normaliseerumine ⁴	77%	75%	74%	79%
HBeAg serokonversioon ⁴	23%	22%	-	-
HBeAg kadumine ⁵	26%	23%	-	-

¹SEM: Keskmise standardviga

² Roche COBAS AmpliCor® PCR Assay (kvantifitseerimise alampiir ≤ 300 koopiat/ml).

³ HBeAg-positiivsed n = 443 ja 444, HBeAg-negatiivsed n = 219 ja 219 vastavalt telbivudiini ja lamivudiini gruppides. Populatsioonide erinevus patsientide uuringust väljaarvamise tõttu ning puuduv HBV DNA tulemus 52. nädalal.

⁴ HBeAg-positiivsed n = 440 ja 446, HBeAg-negatiivsed n = 203 ja 207 vastavalt telbivudiini ja lamivudiini gruppides. ALAT normaliseerumist hinnati ainult patsientidel, kellel ALAT oli ravieelselt kõrgem normivahemiku ülempiirist (ULN).

⁵ n = 432 ja 442 vastavalt telbivudiini ja lamivudiini gruppides. HBeAg serokonversiooni ja kadumist hinnati ainult patsientidel, kellel oli ravieelselt määratav HBeAg.

*p < 0,0001

Ravimil on müügiluba lõppenud

Tabel 6 Histoloogiline paranemine ja Ishaki fibroosiskoori muutus 52. nädalal uuringus NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-positiivsed (n = 921)		HBeAg-negatiivsed (n = 446)	
	Telbivudiin 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudiin 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudiin 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudiin 100 mg (n = 207) ¹
Histoloogiline ravivastus²				
Paranemine	71%*	61%	71%	70%
Ilma paranemiseta	17%	24%	21%	24%
Ishaki fibroosiskoor³				
Paranemine	42%	47%	49%	45%
Muutusteta	39%	32%	34%	43%
Süvenemine	8%	7%	9%	5%
Puudub 52. nädala biopsia	12%	15%	9%	7%
¹ Patsiendid, kes olid saanud \geq ühe uuringuravimi annuse ning kellel oli olemas hinnata ravieelne maksabiopsia ja ravieelne Knodelli histoloogilise aktiivsuse indeksi (<i>Histological Activity Index</i> , HAI) skoor >3 . ² Histoloogilist ravivastust defineeriti kui Knodelli nekrootilis-põletikulise skoori ≥ 2 -punktilist vähenemist algväärtusest ilma Knodelli fibroosiskoori halvenemiseta. ³ Ishaki fibroosiskoori puhul mõõdeti paranemist kui skoori ≥ 1 -punktilist vähenemist algväärtusest 52. nädalani. *p = 0,0024				

Kliinilised tulemused 104. nädalal

Üldiselt olid telbivudiin-ravi saanud patsientidel kliinilised tulemused 104. nädalal kooskõlas 52. nädala tulemustega, näidates ravi tõhusust pideva ravi korral.

HBeAg-positiivsetel patsientidel ilmnas 104. nädalal erinevuse suurenemine telbivudiini ja lamivudiini vahel ravile vastanute suhtarvu (63% vs 48%; p < 0,001) ja peamiste teiseste tulemusnäitajate (keskmine log₁₀ HBV DNA vähenemine: -5,74 vs -4,42; p < 0,0001, mittemääratava HBV DNA tasemega patsientide osakaal: 56% vs 39%; p < 0,0001 ja ALAT normaliseerumine 70% vs 62%) osas. Telbivudiini grupis täeldati ka arengusuunda HBeAg kadumise (35% vs 29%) ja HBeAg serokonversiooni (30% vs 25%) suurema suhtarvu poolel. Lisaks saavutas patsientide alamrühmas, ALAT algväärtusega $\geq 2x$ kõrgem normivahemiku ülempiirist (320), 104. nädalal HbeAg serokonversiooni oluliselt suurem osa telbivudiiniga kui lamivudiiniga ravitud patsientidest (vastavalt 36% vs 28%).

HBeAg-negatiivsetel patsientidel olid kuni 104. nädalani erinevused telbivudiini kasuks suured ravile vastanute suhtarvu (78% vs 66%) ja peamiste teiseste tulemusnäitajate (keskmine log₁₀ HBV DNA vähenemine: -5,00 vs -4,17 ja mittemääratava HBA DNA tasemega patsientide osakaal: 82% vs 57%; p < 0,0001) osas. Normaliseerunud ALATga patsientide osakaal (78% vs 70%) oli 104. nädalaks suurem.

Ennustatavus 24. nädalal

24. nädalal saavutas 203 HBeAg-positiivset (44%) ja 177 HBeAg-negatiivset (80%) telbivudiiniga ravitud isikut mittemääratava HBV DNA taseme.

Nii HBeAg-positiivsete kui HBeAg-negatiivsete patsientide jaoks ennustasid HBV DNA näitajad 24. nädalal pikaajalist soodsat tulemust. 24. nädalaks PCR järgi mittemääratava HBV DNA tasemega telbivudiin-ravi saanud patsientide seas oli 104. nädalal suurim nende suhtarv, kellel PCR järgi HBV DNA tase ei olnud määratav ja kes saavutasid HBeAg serokonversiooni (HBeAg-positiivsed patsiendid) ning madalaim viiruse taaspuhkemisega patsientide suhtarv.

Tulemused 104. nädalal vastavalt HBV DNA tasemele 24. nädalal, eraldi HBeAg-positiivsete ja HBeAg-negatiivsete patsientide osas, on toodud tabelis 7.

Tabel 7 Peamised efektiivsusnäitajad 104. nädalal vastavalt HBV DNA tasemele 24. nädalal telbivudiiniga ravitud patsientidel uuringus NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA 24. nädalal	Tulemused peamise efektiivsusnäitajate osas 104. nädalal vastavalt 24. nädalal tulemustele				
	Ravivastus n/N (%)	HBV DNA mittemääratav n/N (%)	HBeAg sero- konversioon n/N (%)	ALT tase madali- serumiline n/N (%)	Viiruse taas- puhkemine* n/N (%)
HBeAg-positiivsed					
<300 koopiat/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/185 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 koopiat/ml kuni <3 log ₁₀ koopiat/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ koopiat/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	3/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg- negatiivsed					
<300 koopiat/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 koopiat/ml kuni <3 log ₁₀ koopiat/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ koopiat/ml	15/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = ei ole kohaldatav

* Viiruse taaspuhkemine: "1 log üle madalaima taseme" määratluse alusel hinnatuna 104. nädalal

Uuring NV-02B-015

NV-02B-007 (GLOBE) uuringus saadud efektiivsuse ja ohutuse tulemused leidsid kinnitust uuringus NV-02B-015. See uuring on III faasi randomiseeritud topeltpimeuuring, kus telbivudiini 600 mg üks kord päevas võrreldakse lamivudiiniga 100 mg üks kord päevas 104 nädalat kestva raviperioodi jooksul 332-l varem nukleosiidravi mitte saanud kroonilise B-hepatiidiga HBeAg-positiivsel ja HBeAg-negatiivsel Hiina patsiendil.

Uuring CLDT600A2303 – Kliinilised tulemused 208 nädala jooksul

Uuring CLDT600A2303 oli avatud 104-nädalane jätku-uuring kompenseeritud kroonilise hepatiidiga patsientidel, keda oli varem 2 aastat ravitud telbivudiiniga, sealhulgas patsiendid uuringutest NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015. Uuring CLDT600A2303 andis efektiivsuse- ja ohutusealast infot telbivudiin-ravi kohta pärast 156 ja 208 nädalat järjestikust ravi. 24. nädalal mittemääratava HBV DNA tasemega patsientidel oli parem tulemus 156. ja 208 nädalal (tabel 8).

Tabel 8 Efektiivsuse analüüs uuringute NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 ja CLDT600A2303 ühendatud andmetest

	Nädal 52	Nädal 104	Nädal 156	Nädal 208
HBsAg-positiivsed patsiendid (n = 293*)				
Püsiv mittemääratav HBV DNA tase (<300 koopiat/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	77,2% (263/214)
Püsiv mittemääratav HBV DNA tase (<300 koopiat/ml) koos mittemääratava HBV DNA tasemega 24. nädalal	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Kumulatiivne HBsAg serokonversiooni määr (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Kumulatiivne HBsAg serokonversiooni määr mittemääratava HBV DNA tasemega patsientidel 24. nädalal (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Püsiv ALT normaliseerumine	81,4% (228/280)	87,5% (257/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
HBsAg-negatiivsed patsiendid (n = 209*)				
Püsiv mittemääratav HBV DNA tase (<300 koopiat/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Püsiv mittemääratav HBV DNA tase (<300 koopiat/ml) koos mittemääratava HBV DNA tasemega 24. nädalal	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Püsiv ALT normaliseerumine	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Uuringusse CLDT600A2303 sisenenud viirusele mitteresistentse populatsiooni suurus oli 502 patsienti (293 HBsAg-positiivsed ja 209 HBsAg-negatiivsed).

Uuring CLDT600A2303 – Ravi mõju maksa histoloogiale

Uuringus CLDT600A2303 hinnati maksa histoloogiliste muutuste suhtes 57 patsienti saadaoleva paarilise biopsiaga algtasemel ja pärast keskmiselt 260,8 nädalast ravi (38 HBsAg-positiivset ja 19 HBsAg-negatiivset patsienti).

- Keskmise Knodelli nekroos-põletikuline skoor algtasemel 7,6 (SD 2,9) paranes ($p < 0,0001$) kuni 1,4 (SD 0,9), keskmine muutus -6,3 (SD 2,8). Knodelli nekroos-põletikuline skoor ≤ 3 (puudev või minimaalne nekrootiline põletik) esines 98,2% (56/57) patsientidest.
- Keskmise Ishaki skoor 2,2 (SD 1,1) algtasemel paranes ($p < 0,0001$) kuni 0,9 (SD 1,0) koos keskmise muutusega -1,3 (SD 1,3). Ishaki fibroosiskoor ≤ 1 (puudev või minimaalne fibroos) esines 84,2% (48/57) patsientidest.

Muutused Knodelli nekroos-põletikulises ja Ishaki skooris olid sarnased HBsAg-positiivsetel ja HBsAg-negatiivsetel patsientidel.

CLDT600A2303 - Ilma ravita HBeAg vastuste kestvus

Uuring CLDT600A2303 hõlmas HBeAg positiivseid patsiente uuringutest NV-02B-007 (GLOBE) või NV-02B-015 ilma ravita jälgimisrühmast. Need patsiendid olid lõpetanud ≥ 52 nädalat telbivudiin-ravi ja neil esines HBeAg kadu ≥ 24 nädalat koos HBV DNA tasemega $< 5 \log_{10}$ koopiat/ml viimasel raviegsel visiidil. Keskmine ravi kestvus oli 104 nädalat. Pärast keskmist ilma ravita jälgimisperioodi 120 nädalat esines enamikul HBeAg positiivsetel telbivudiiniga ravitud patsientidel püsiv HBeAg kadu (83,3%; 25/30) ja püsiv HBeAg serokonversioon (79,2%; 19/24). Püsiva HBeAg serokonversiooniga patsientidel esines keskmine HBV DNA tase $3.3 \log_{10}$ koopiat/ml ja 73.7% patsientidest HBV DNA tase $< 4 \log_{10}$ koopiat/ml.

Kliiniline resistentsus

Genotüübilise resistentsuse test tehti uuringus NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) viiruse taaspuhkemisega patsientidel (kinnitatud HBV DNA tõus $\geq 1 \log_{10}$ koopiat/ml üle madalaima taseme).

48. nädalal esines HBeAg-positiivsete ja HBeAg-negatiivsete patsientide hulgas viiruse taaspuhkemine märgatavate HBV resistentsusmutatsioonidega vastavalt 5% (23/458) ja 1% (5/222).

Uuringud NV-02B-007 (GLOBE) ja CLDT600A2303 - kumulatiivse genotüübilise resistentsuse tasemed

104. ja 208. nädala kumulatiivse genotüübilise resistentsuse originaalanalüüs põhines ITT populatsioonil ja hõlmas patsiente, kes jätkasid ravi kuni 4 aastat varemata HBV DNA tasemetele. Pöörduringus NV-02B-007 (GLOBE) algselt osalenud 680-st telbivudiini saanud patsiendist lülitus 517 (76%) kuni 208 nädalat kestvasse jätkuva telbivudiiniravi uuringusse CLDT600A2303. Nendest 517 patsiendist oli 159 patsiendil (HBeAg-positiivsed=135, HBeAg-negatiivsed=24) HBV DNA määratav.

Kumulatiivne genotüübiline määr 104. nädalaks oli 25,1% (115/458) HBeAg-positiivsete patsientide grupis ja 10,8% (24/222) HBeAg-negatiivsete patsientide grupis.

Üldises ITT populatsioonis oli kumulatiivne resistentsuse määr 4. aastal HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel patsientidel vastavalt 49,8% (131/321) ja 18,9% (37/196).

Kumulatiivset genotüübilise resistentsuse määra hinnati ka matemaatilise mudeli abil, kus arvestati ainult vastava aasta alguses määramatava HBV DNA-ga patsiente. Selles analüüsis oli kumulatiivse resistentsuse määr 4. aastal HBeAg-positiivsetel patsientidel 22,3% ja HBeAg-negatiivsetel patsientidel 16,0%.

Kui võtta arvesse patsiendid, kellel oli viirus taaspuhkenud 104. nädalal uuringus NV-02B-007 (GLOBE), oli resistentsuse määr madalam patsientidel, kellel oli 24. nädalal HBV DNA tase < 300 koopiat/ml kui patsientidel, kellel oli 24. nädalal HBV DNA tase ≥ 300 koopiat/ml. HBeAg-positiivsetel patsientidel, kellel oli 24. nädalal HBV DNA tase < 300 koopiat/ml, esines 48. nädalal resistentsust 1%-l (3/203) ja 104. nädalal 9%-l (18/203), samal ajal kui patsientidel, kellel oli HBV DNA tase ≥ 300 koopiat/ml, esines 48. nädalal resistentsust 8%-l (20/247) ja 104. nädalal 39%-l (97/247). HBeAg-negatiivsetel patsientidel, kellel oli 24. nädalal HBV DNA tase < 300 koopiat/ml, esines 48. nädalal resistentsust 0%-l (0/177) ja 104. nädalal 5%-l (9/177), samal ajal kui patsientidel, kellel oli HBV DNA tase ≥ 300 koopiat/ml, esines resistentsust 48. nädalal 11%-l (5/44) ja 104. nädalal 34%-l (15/44).

Genotüübilise mutatsiooni pilt ja ristresistentsus

203 104. nädalal (NV-02B-007 (GLOBE)) HBV DNA tasemega ≥ 1000 koopiat/ml hinnatava proovipaari genotüübiline analüüs näitas, et peamine telbivudiini suhtes resistentsusega seostatav mutatsioon oli rtM204I, sageli seostatavad mutatsioonid olid rtL180M ja rtL80I/V ning harva seostatavad mutatsioonid rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I ja rtA200V. Genotüübilise ravimresistentsuse tekkega seotud ravieelsed faktorid olid: lamivudiin-ravi, HBV DNA kõrgem algväärtus, seerumi ALAT madalam algväärtus ja suurenenud kehakaal/KMI. Raviaegsed näitajad 24. nädalal, mis ennustasid 104. nädalaks ravimresistentse viiruse tekkimist, olid HBV DNA tase >300 koopiat/ml ja seerumi ALAT tõus.

50 HBV isolaadi genotüübi analüüs telbivudiiniga ravitud patsientidelt 208. nädalal (CLDT600A2303) näitas sarnast resistentsuse laadi, kui oli teatatud 104. nädalal. Pöördumised positsioonis 80, 180 ja polümorfseid positsioone 91, 229 tuvastati alati järjestustes, mis sisaldas genotüübilist resistentsust andvat M204I mutatsiooni. Kõige tõenäolisemalt on need mutatsioonid kompenseerivad mutatsioonid. Telbivudiinravi patsientidel, kellel esines viiruse läbimurde kliinilise 208. nädalani, teatati ühest isoleeritud rtM204V mutatsioonist ja kahest rtM204I/V mutatsioonist. Ühtki uut mutatsiooni ei avastatud.

HBV nukleosiidi analoogide seas on täheldatud ristresistentsust (vt lõik 4.4). Rakkudel baseeruvates analüüsides olid lamivudiinresistentsed HBV tüved, mis sisaldasid kas rtM204I mutatsiooni või rtL180M/rtM204V kaksikmutatsiooni, ≥ 1000 korda vähenenud tundlikkusega telbivudiini suhtes. Adefoviirresistentsusega seotud asendusi rtN236T või rtA181 V kodeeriv HBV näitas rakukultuuris vastavalt 0,3- ja 4-kordset telbivudiini suhtes tundlikkuse muutust (vt lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Telbivudiini ühekordsete ja korduvate annuste farmakokineetikat hinnati tervetel isikutel ja kroonilise B-hepatiidi haigetel. Telbivudiini farmakokineetikat ei ole hinnatud kroonilise B-hepatiidi haigetele soovitatava annusega 600 mg. Telbivudiini farmakokineetika oli siiski sarnane mõlemas populatsioonis.

Imendumine

Pärast telbivudiini ühekordse 600 mg annuse suukaudset manustamist tervetele isikutele ($n = 42$) oli telbivudiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (keskmine \pm SD) ning saabus keskmiselt 3,0 tundi pärast manustamist. Telbivudiini kontsentratsioonikõvera alune pindala ($AUC_{0-\infty}$) oli $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (keskmine \pm SD). Süsteemse ekspositsiooni näitajate (C_{max} , AUC) individuaalne varieeruvus (CV %) oli tüüpiliselt ligikaudu 30%. Õhukese polümeerikattega tabletid, mis sisaldavad 600 mg telbivudiini, on bioekvivalentsed 30 ml telbivudiini suukaudse lahusega (20 mg/ml).

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Kui telbivudiini ühekordne 600 mg annus manustati koos toiduga, ei mõjutanud see ravimi imendumist ega ekspositsiooni.

Laotumine

Telbivudiini *in vitro* seondumine inimese plasmavalkudega on vähene (3,3%).

Biotransformatsioon

Pärast ^{14}C -telbivudiini manustamist inimestele telbivudiini metaboliite ei leitud. Telbivudiin ei ole tsütokroom P450 (CYP450) ensüümsüsteemi substraat, inhibiitor ega indutseerija.

Eritumine

Pärast maksimaalse kontsentratsiooni saavutamist vähenes telbivudiini sisaldus plasmas kahefaasiliselt terminaalse eliminatsiooni poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) $41,8 \pm 11,8$ tundi. Telbivudiin eritub peamiselt neerude kaudu muutumatul kujul. Telbivudiini renaalne kliirens on ligilähedane normaalsele glomerulaarfiltratsiooni kiirusele, mis näitab, et filtratsioon on põhiline eritumise mehhanism. Ligikaudu 42% annusest on määratav uriinis 7 päeva jooksul pärast telbivudiini ühekordse 600 mg suukaudse annuse manustamist. Kuna renaalne ekskretsioon on põhiline eliminatsiooni tee, tuleb mõõduka kuni raske neerufunktsiooni häirega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel kohandada manustamisintervalli (vt lõik 4.2).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Telbivudiini farmakokineetika on proportsionaalne annusega vahemikus 25...1800 mg. Püsikontsentratsioon saabus pärast 5...7 päeva kestnud üks kord päevas manustamist koos süstemaatilise ekspositsiooni ligikaudu 1,5-kordse suurenemisega, mis näitab, et efektiivne akumulatsiooniperioodi poolväärtusaeg on ligikaudu 15 tundi. Pärast 600 mg telbivudiini üks kord päevas manustamist oli püsikontsentratsiooni faasi minimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 0,2...0,5 µg/ml.

Patsientide erigrupid

Sugu

Telbivudiini farmakokineetika osas ei ole olulisi sooga seotud erinevusi.

Rass

Telbivudiini farmakokineetika osas ei ole olulisi rassiga seotud erinevusi.

Lapsed ja eakad (65 aastat ja vanemad)

Laste või eakatega ei ole farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

Neerukahjustus

Telbivudiini ühekordse annuse (200, 400 ja 600 mg) farmakokineetikat on hinnatud erineva neerukahjustuse raskusastmega (hinnatakse kreatiiniini kliirensi järgi) patsientidel (ilma kroonilise B-hepatiidita). Tabelis 9 toodud tulemuste põhjal on soovitatav kohandada manustamisintervalli patsientidel kreatiiniini kliirensiga <50 ml/min (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Tabel 9 Telbivudiini farmakokineetilised näitajad (keskmine \pm SD) erineva raskusega neerufunktsiooni häire korral

	Neerufunktsioon (kreatiiniini kliirens, ml/min)				
	Normaalne (>80) (n = 8) 600 mg	Kerge (50-80) (n = 8) 600 mg	Mõõdukas (30-49) (n = 8) 400 mg	Raske (<30) (n = 6) 200 mg	Lõppstaadiumis neeruhaigus/hemodialüüs (n = 6) 200 mg
C_{max} (µg/ml)	3,4 \pm 0,9	3,2 \pm 0,9	2,8 \pm 1,3	1,6 \pm 0,8	2,1 \pm 0,9
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/ml)	28,5 \pm 9,6	32,5 \pm 10,1	36,0 \pm 13,2	32,5 \pm 13,2	67,4 \pm 36,9
Renaalne kliirens (ml/min)	126,7 \pm 48,3	83,3 \pm 20,0	43,3 \pm 20,0	11,7 \pm 6,7	-

Hemodialüüsi saavad neerukahjustusega patsiendid

Hemodialüüs (kuni 4 tunni vältel) vähendab telbivudiini süsteemset ekspositsiooni ligikaudu 23%. Pärast manustamisintervalli kohandamist kreatiini kliirensi järgi ei ole tavalise hemodialüüsi puhul vaja annust täiendavalt muuta (vt lõik 4.2). Telbivudiini tuleb manustada pärast hemodialüüsi.

Maksakahjustus

Telbivudiini farmakokineetikat on uuritud (ilma kroonilise B-hepatiidita) patsientidel, kellel on erineva raskusega maksakahjustus ja mõnel patsiendil dekompenseeritud maksahaigusega. Maksakahjustusega patsientidel ei olnud telbivudiini farmakokineetika oluliselt muutunud tervete isikutega võrreldes. Nende uuringute tulemused näitavad, et maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Telbivudiinil puudus kartsinogeenne potentsiaal. Reproduktsoonitoksilisuse standardtestides ei täheldatud telbivudiini otseselt toksilist toimet. Küülikutel seostati telbivudiini annuseid, mille manustamisel saavutatav ekspositsioon on 37 korda suurem terapeutilise annuse (600 mg) järgselt inimestel täheldatud ekspositsioonist abortide ja enneaegse sünnituse esinemissageduse suurenemisega. See toime oli tingitud emasloomade mürgistusest.

Viljakust hinnati täiskasvanud rottidega läbi viidud tavapärase uuringutes ja osana noorloomade toksikoloogilisest uuringust.

Täiskasvanud rottide seas vähenes viljakus nii isastel kui emaste rottidel, keda raviti telbivudiiniga annustes 500 või 1000 mg/kg ööpäevas (madalam viljakusindeks kontrollgrupiga võrreldes). Puudusid spermatooside morfoloogia või funktsiooni kõrvalekalded ning munandite ja munasarjade histoloogiline pilt oli tavapärane.

Viljakuse langust ei täheldatud teistes uuringutes, kui isastele või emastele rottidele manustati ravimit annustes kuni 2000 mg/kg ööpäevas ning nad paaritusid ravi mittesaanud rottidega (süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 6...14 korda suurem kui inimestel).

Noorloomadega läbi viidud toksikoloogilises uuringus raviti rotte alates 14. päevast kuni 70. päevani pärast sündi ja nad paaritusid sama ravi saavate rottidega (sama pesakonna loomad omavahel ei paaritunud). Viljakus vähenes paaridel, kellele manustati ≥ 1000 mg/kg ööpäevas. Seda näitas viljakus- ja paaritumisindeksi langus ning vähenenud eostumissagedus. Samas ei muutunud edukalt paaritunud emasloomade munasarjade ja emaka näitajad.

Kahjuliku toime annus (*no observed adverse effect level*, NOAEL) viljakusele või paaritumisele oli 250 mg/kg ööpäevas, mille tulemusena saavutatud ekspositsioon oli 2,5...2,8 korda suurem normaalse neerufunktsiooniga inimestel terapeutilise annuse manustamise järgselt saavutatavast ekspositsioonist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensoehape (E210)
Naatriumsahhariin
Passiooni maitselisand
Naatriumhüdroksiid
Veevaba sidrunhape
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast pudeli avamist kasutada 2 kuu jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

300 ml pruunist klaasist pudel lastekindla korkiga, sealnõuga polüetüleenist tihendketas ja kinnitusrõngas, polüpropüleenist annustamisots, millel on 5 ml jaotusega skaala 5...30 ml ning polüpropüleenist suusüstal, millel on 0,5 ml jaotusega skaala 1...10 ml.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley, GU16 7SR
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/388/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 24. aprill 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. detsember 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISENS VASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUDTINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (MLRD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse piiranguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti pooltel.
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA IDI TOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sebivo 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
telbivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 600 mg telbivudiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Ärge närige, poolitage ega purustage tabletti.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/388/001 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/388/002 98 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKT-KIRJAS)

Sebivo 600 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
ATC:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sebivo 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
telbivudiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP JA PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sebivo 20 mg/ml suukaudne lahus
telbivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml sisaldab 20 mg telbivudiini.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumit. Lisainformatsioon: vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

1 pudel sisaldab 300 ml suukaudset lahust [ainult karbil]

1 mõõtekork + 1 suusüstal [ainult karbil]

300 ml [ainult pudeli sildil]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast pudeli avamist kasutada 2 kuu jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/388/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sebivo 20 mg/ml [ainult pakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод [ainult karbil]

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED [ainult karbil]

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Sebivo 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid Telbivudiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sebivo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sebivo võtmist
3. Kuidas Sebivo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sebivo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sebivo ja milleks seda kasutatakse

Sebivo sisaldab toimeainena telbivudiini. Sebivo kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse viirusevastasteks ravimiteks ja kasutatakse viiruste poolt põhjustatud infektsioonide raviks.

Sebivo't kasutatakse kroonilise B-hepatiidiga täiskasvanute raviks. Sebivo'ga ravi alustamist tuleb kaaluda ainult juhul, kui ei ole võimalik või asjakohane kasutada alternatiivset B-hepatiidi viiruse vastast ravimit, mille korral on resistentsuse tekkimise võimalus väiksem. Teie arst otsustab, milline ravi on teile sobivaim.

B-hepatiiti põhjustab nakatumine B-hepatiidi viirusega, mis paljuneb maksas ja põhjustab maksakahjustust. Ravi Sebivo'ga vähendab B-hepatiidi viiruse hulka organismis, blokeerides selle paljunemise, mille tulemuseks on väiksem maksakahjustus ja paranenud maksatalitus.

2. Mida on vaja teada enne Sebivo võtmist

Ärge võtke Sebivo't

- kui olete telbivudiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teid ravitakse pegüleeritud või standardse alfa-interferooniga (vt „Võtmine koos teiste ravimitega”).

Kui see kehtib teie kohta, **ärge võtke Sebivo't. Rääkige oma arstiga.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Sebivo võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb või on esinenud neeruprobleeme. Enne ravi algust ning ravi jooksul võib teie arst paluda teha laboratoorsed analüüsid, et hinnata neerude tööd. Vastavalt nende analüüside tulemustele võib arst soovitada teil muuta Sebivo võtmise sagedust.
- kui teil on maksatsirroos (tõsine seisund, mille korral maksakude „armistub”). Sellisel juhul soovib arst teid hoolikamalt jälgida.
- kui teile on tehtud maksasiirdamine.
- kui te võtate ravimeid, mis võivad põhjustada lihaskahjustusi (kui te ei ole kindel, rääkige sellest arsti või apteekriga).
- kui teil on HIV-nakkus, C- või D-hepatiit või te saate ravi viirusevastaste ravimitega.

Kui midagi loetelust kehtib teie kohta, **öelge seda arstile enne Sebivo võtmist.**

Ravi ajal Sebivo'ga:

- Sebivo võib põhjustada püsivat ebaselge põhjusega lihaskahjustust või lihaskahjustust (müopaatia). Need nähud võivad süveneda ja muutuda tõsisteks, mõnikord võib see põhjustada lihaste kahjustust (rabdomüolüüsi), mis võib viia neerukahjustuseni.
- Aeg-ajalt võib Sebivo põhjustada tuimust, surisevat valu ja/või põletustunnet kätes ja/või jalgades (perifeerne neuropaatia).

Kui teil tekib Sebivo kasutamise ajal mõni nendest sümptomitest, **helistage otsekohe oma arstile.**

Sellist tüüpi ravimi muud kõrvaltoimed.

Sebivo võib põhjustada piimhappe kuhjumist veres (laktatsidoosi) ning mida enamasti seostatakse maksa suurenemisega (hepatomegalia). Laktatsidoos on harvaesinev, kuid tõsine kõrvaltoime, mis võib aeg-ajalt lõppeda surmaga. Teie arst jälgib teid regulaarselt Sebivo kasutamise ajal. Kui teil tekib Sebivo võtmise ajal lihaskahjustust ja püsiv kõhuvalu koos iivelduse ja oksendamisega, äge ja püsiv hingamisraskus, väsimus või enamugavustunne kõhus, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga.**

Mõnedel inimestel võivad pärast Sebivo sarnaste ravimite võtmise lõpetamist tekkida väga tõsised hepatiidinähud. Sebivo ravi lõpetamise järgselt jälgib arst teie tervislikku seisundit ja teeb teile regulaarselt vereanalüüsid, et kontrollida teie maksatalitlust. Rääkige arstile otsekohe igasugustest uutest või ebaharvlastest sümptomitest, mida te märkate pärast ravi lõpetamist (vt „Kui te lõpetate Sebivo võtmise” selle infolehe lõigus 3).

Ettevaatus, et mitte nakatada teisi inimesi

Tegelikult ei te võtate Sebivo't, võite ikkagi nakatada teisi inimesi B-hepatiidi viirusega (HBV) sugulisel teel või saastunud vere või teiste kehavedelikega kokkupuutel. Kui te olete seksuaalvahekorras partneriga, kes ei ole B-hepatiidi suhtes immuunne, kasutage alati kondoomi ja vältige igasugust kehavedelike vahetust. Ärge kunagi kasutage teistega samu nõelu. Ärge jagage teistega isiklikke esemeid, millel võib olla verd või kehavedelikke (nt hambaharjad ja žiletid). HBV-nakkuse ärahoidmiseks on olemas vaktsiin.

Lapsed ja noorukid

Sebivo't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Sebivo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Arst või apteeker peab teadma teistest kasutatavatest ravimitest, kuna mõned ravimid võivad mõjutada neerude tööd ja Sebivo eritub organismist peamiselt neerude kaudu uriiniga.

Ärge võtke Sebivo't, kui te tarvitate pegüleeritud või standardset alfa-interferooni (vt lõik „Ärge võtke Sebivo't”), kuna ravimite kooskasutamisel võib suurene risk perifeerse neuropaatia kujunemiseks (tuimus, suremistunne ja/või põletustunne kätes ja/või jalgades). Kui te saate ravi interferooniga, teavitage sellest oma arsti või apteekrit.

Rasedus ja imetamine

- Sebivo't tohib raseduse ajal võtta ainult juhul, kui arst seda soovib. Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega Sebivo võtmisega seotud võimalikke riske raseduse ajal.
- Kui teil on B-hepatiit ja te rasestute, rääkige arstiga sellest, kuidas te saate kõige paremini kaitsta oma last. Sebivo võib vähendada B-hepatiidi viiruse ülevandumise riski lootele, kui seda võetakse koos B-hepatiidi immunoglobuliini ja B-hepatiidi vaktsiiniga.
- Sebivo-ravi ajal ei tohi last rinnaga toita. Teavitage oma arsti sellest, kui te toidate last rinnaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Sebivo mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Kui teil tekib selle ravimi võtmisel pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

3. Kuidas Sebivo't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Sebivo't võtta

Sebivo soovitatakse võtta üks 600 mg tablett üks kord päevas. Võtke tablett iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Tabletti võib võtta koos toiduga või ilma. Neelake see tervelt koos veega. Tabletti ei tohi närida, poolitada ega purustada.

Neeruprobleemide korral võetakse Sebivo't harvem. Informeerige oma arsti sellest, kui teil esineb või on kunagi esinenud neeruprobleeme.

Kui kaua Sebivo't võtta

Jätkake Sebivo võtmist iga päev nii pikalt nagu teie arst on teile öelnud. Ärge muutke ravimi annust ega lõpetage Sebivo võtmist ilma arstiga nõu pidamata. See ravim on mõeldud pikaajaliseks raviks, mis võib kesta kuid või aastaid. Teie arst kontrollib regulaarselt teie seisundit veendumaks, et ravi annab soovitud efekti.

Kui te võtate Sebivo't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud liiga palju Sebivo't või kui keegi teine võtab kogemata teie tablette, pöörduge otsekohe nõu küsimiseks oma arsti poole või haiglasse. Võtke tablettide pakend endaga kaasa ja näidake seda arstile.

Kui te unustate Sebivo't võtta

- Kui te unustate Sebivo't võtta, võtke see sisse niipea kui meelde tuleb ja seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ent kui on juba 4 tundi teie järgmise annuseni, jätkke unustatud annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. See võib suurendada soovimatute kõrvaltoimete tekke võimalust. Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Kui te lõpetate Sebivo võtmise

Sebivo-ravi lõpetamine võib viia B-hepatiidi süvenemiseni, sealhulgas haiguse süvenemine ja testitulemuste kõrvalekalded (viiruskoormuse suurenemine, ALT tõus). Ärge lõpetage Sebivo võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud. Sebivo võtmise ajal veenduge, et ravim otsa ei saaks.

Sebivo-ravi lõpetamise järgselt jälgib arst teie tervislikku seisundit ja teeb teile regulaarselt vereanalüüsid, et kontrollida teie maksatalitlust, kuna B-hepatiit võib süveneda või muutuda väga tõsiseks. Rääkige arstile otsekohe igasugustest uutest või ebataavalistest sümptomitest, mida te märkate pärast ravi lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised:

- Püsiv lihasnõrkus või lihasvalu
- Tuimus, surisemine, valu ja/või põletustunne kätes ja/või jalgades

Kui teil tekib mõni nendest nähtudest, teistage otsekohe oma arstile.

Sebivo võib põhjustada ka teisi kõrvaltoimeid:

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Pearinglus, peavalu
- Köha
- Kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu
- Nahalööve
- Väsimus (kurnatus)
- Vereanalüüside tulemustes suurenenud mõnede maksaensüümide (nt ALT, AST), amülaasi, lipaasi või kreatiinkinaasi aktiivsus

Aeg-aegalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Liigesvalu
- Püsiv lihasnõrkus või lihasvalu (müopaatia/müosiit), lihaskramp
- Selja-, kaela- ja niudevalu
- Tuimus, kihelus, valu ja/või põletustunne kätes ja/või jalgades või ümber suu
- Valu alaseljas või puusas, mis võib kiirguda jalga (istmikunärvivalu)
- Häirunud maitsemisemeel
- Halb enesetunne

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Suurenenud laktaadi hulk veres (laktatsidoos)
- Lihaskoe lagunemine (rabdomüolüüs)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sebivo't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“/„EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit kui pakend on rikutud või sellel on avamise tunnuseid.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekriku, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sebivo sisaldab

- Toimeaine on telbivudiin. Iga tablett sisaldab 600 mg telbivudiini.
- Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos; povidoon; naatriumtärklisglükolaat; kolloidne veevaba ränidioksiid; magneesiumstearaat; lüpsimelloos; titaandioksiid (E171); talk; makrogool.

Kuidas Sebivo välja näeb ja pakendi sisu

Sebivo tabletid on valged kuni kergelt kollased ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on trükitud „LDT“.

Pakendis on 28 või 98 õhukese polümeerikattega Sebivo tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi teie riigis olla müügil.

Müügiloa hoidja

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley, GU10 7SR
Ühendkuningriik

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Röntgenstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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.
Tél/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 62 111

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Sebivo 20 mg suukaudne lahus Telbivudiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sebivo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sebivo võtmist
3. Kuidas Sebivo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sebivo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sebivo ja milleks seda kasutatakse

Sebivo sisaldab toimeainena telbivudiini. Sebivo kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse viirusevastasteks ravimiteks ja kasutatakse viiruste poolt põhjustatud infektsioonide raviks.

Sebivo't kasutatakse kroonilise B-hepatiidiga täiskasvanute raviks. Sebivo'ga ravi alustamist tuleb kaaluda ainult juhul, kui ei ole võimalik või asjakohane kasutada alternatiivset B-hepatiidi viiruse vastast ravimit, mille korral on resistentsuse tekkimise võimalus väiksem. Teie arst otsustab, milline ravi on teile sobivaim.

B-hepatiiti põhjustab nakatumine B-hepatiidi viirusega, mis paljuneb maksas ja põhjustab maksakahjustust. Ravi Sebivo'ga vähendab B-hepatiidi viiruse hulka organismis, blokeerides selle paljunemise, mille tulemuseks on väiksem maksakahjustus ja paranenud maksatalitus.

2. Mida on vaja teada enne Sebivo võtmist

Ärge võtke Sebivo't

- kui on te telbivudiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teid ravitakse pegüleeritud või standardse alfa-interferooniga (vt „Võtmine koos teiste ravimitega”).

Kui see kehtib teie kohta, **ärge võtke Sebivo't. Rääkige oma arstiga.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Sebivo võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb või on esinenud neeruprobleeme. Enne ravi algust ning ravi jooksul võib teie arst paluda teha laboratoorsed analüüsid, et hinnata neerude tööd. Vastavalt nende analüüside tulemustele võib arst soovitada teil muuta Sebivo võtmise sagedust.
- kui teil on maksatsirroos (tõsine seisund, mille korral maksakude „armistub“). Sellisel juhul soovib arst teid hoolikamalt jälgida.
- kui teile on tehtud maksasiirdamine.
- kui te võtate ravimeid, mis võivad põhjustada lihasprobleeme (kui te ei ole kindel, rääkige sellest arsti või apteekriga).
- kui teil on HIV-nakkus, C- või D-hepatiit või te saate ravi viirusevastaste ravimitega.

Kui midagi loetelust kehtib teie kohta, **öelge seda arstile enne Sebivo võtmist.**

Ravi ajal Sebivo'ga:

- Sebivo võib põhjustada püsivat ebaselge põhjusega lihasnõrkust või lihasvalu (miopaatia). Need nähud võivad süveneda ja muutuda tõsisteks, mõnikord võib see põhjustada lihaste kahjustust (rabdomüolüüsi), mis võib viia neerukahjustuseni.
- Aeg-ajalt võib Sebivo põhjustada tuimust, surisemist, valu ja/või põletustunnet kätes ja/või jalgades (perifeerne neuropaatia).

Kui teil tekib Sebivo kasutamise ajal mõni nendest sümptomitest, **helistage otsekohe oma arstile.**

Sellist tüüpi ravimi muud kõrvaltoimed.

Sebivo võib põhjustada piimhappe kuhjumist veres (laktatsidoosi) ning mida enamasti seostatakse maksa suurenemisega (hepatomegalia). Laktatsidoos on harv seisund, kuid tõsine kõrvaltoime, mis võib aeg-ajalt lõppeda surmaga. Teie arst jälgib teid regulaarselt Sebivo kasutamise ajal. Kui teil tekib Sebivo võtmise ajal lihasvalu, äge ja püsiv kõhuvalu koos iivelduse ja oksendamisega, äge ja püsiv hingamisraskus, väsimus või ebamugavustunne kõhus, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga.**

Mõnedel inimestel võivad pärast Sebivo sarnaste ravimite võtmise lõpetamist tekkida väga tõsised hepatiidinähud. Sebivo-ravi lõpetamise järgne jälgib arst teie tervislikku seisundit ja teeb teile regulaarselt vereanalüüsid, et kontrollida teie maksatalitlust. Rääkige arstile otsekohe igasugustest uutest või ebatavalistest sümptomitest, mida te märkate pärast ravi lõpetamist (vt „Kui te lõpetate Sebivo võtmise“ selle infolehe lõigus 3).

Ettevaatust, et mitte nakatada teisi inimesi

Isegi, kui te võtate Sebivo't, võite ikkagi nakatada teisi inimesi B-hepatiidi viirusega (HBV) sugulisel teel või saastunud vere või teie kehavedelikega kokkupuutel. Kui te olete seksuaalvahekorras partneriga, kes ei ole B-hepatiidi suhtes immuunne, kasutage alati kondoomi ja vältige igasugust kehavedelike vahetust. Ärge kunagi kasutage teistega samu nõelu. Ärge jagage teistega isiklikke esemeid, millel võib olla verd või kehavedelikke (nt hambaharjad ja žiletid). HBV-nakkuse ärahoidmiseks on olemas vaktsiin.

Lapsed ja noorukid

Sebivo't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Sebivo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Arst või apteeker peab teadma teistest kasutatavatest ravimitest, kuna mõned ravimid võivad mõjutada neerude tööd ja Sebivo eritub organismist peamiselt neerude kaudu uriiniga.

Ärge võtke Sebivo't, kui te tarvitate pegüleeritud või standardset alfa-interferooni (vt lõik „Ärge võtke Sebivo't“), kuna ravimite kooskasutamisel võib suurendada risk perifeerse neuropaatia kujunemiseks (tuimus, suremistunne ja/või põletustunne kätes ja/või jalgades). Kui te saate ravi interferooniga, teavitage sellest oma arsti või apteekrit.

Rasedus ja imetamine

- Sebivo't tohib raseduse ajal võtta ainult juhul, kui arst seda soovib. Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega Sebivo võtmisega seotud võimalikke riske raseduse ajal.
- Kui teil on B-hepatiit ja te rasestute, rääkige arstiga sellest, kuidas te saate kõige paremini kaitsta oma last. Sebivo võib vähendada B-hepatiidi viiruse ülekandumise riski lootele, kui seda võetakse koos B-hepatiidi immunoglobuliini ja B-hepatiidi vaktsiiniga.
- Sebivo-ravi ajal ei tohi last rinnaga toita. Teavitage oma arsti sellest, kui te toidate last rinnaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Sebivo mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Kui teil tekib selle ravimi võtmisel pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Sebivo sisaldab naatriumi

Sebivo suukaudne lahus sisaldab ligikaudu 47 mg naatriumit 600 mg annuse (30 ml) kohta. Kui te olete kontrollitud naatriumisaldusega dieedil, küsige nõu oma arstilt.

3. Kuidas Sebivo't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Sebivo't võtta

Sebivo soovitatav annus on 30 ml suukaudset lahust (600 mg telbivudiini) üks kord päevas. Võtke Sebivo't iga päev umbes samal kellaajal. Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

Täielikud juhised Sebivo kasutamise kohta vt kõik „Kasutamisyjuhend“ infolehe lõpus.

Eemaldage annustamistops ja avage pudel. Valage lahus aeglaselt ja ettevaatlikult pudelist annustamistopsi, kuni vajalik kogus on topsis. Neelake kogu annustamistopsi sisu kohe alla.

Kui te ei saa määratud annust täpselt mõõta ainult annustamistopsi abil, siis kasutage suusüstlat. Üksikasjalikud juhised selle kasutamise kohta on toodud lõigus „Kasutamisyjuhend“.

Neeruprobleemide korral võidakse annust vähendada. Öelge oma arstile, kui teil esineb või on kunagi esinenud probleeme neerudega.

Kui kaua Sebivo't võtta

Jätkake Sebivo võtmist iga päev nii pikalt nagu teie arst on teile öelnud. Ärge muutke ravimi annust ega lõpetage Sebivo võtmist ilma arstiga nõu pidamata. See ravim on mõeldud pikaajaliseks raviks, mis võib kesta kuid või aastaid. Teie arst kontrollib regulaarselt teie seisundit veendumaks, et ravi annab soovitud efekti.

Kui te võtate Sebivo't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud liiga palju Sebivo't või kui keegi teine võtab kogemata teie suukaudset lahust, pöörduge otsekohe nõu küsimiseks oma arsti poole või haiglasse. Võtke pakend endaga kaasa ja näidake seda arstile.

Kui te unustate Sebivo't võtta

- Kui te unustate Sebivo't võtta, võtke see sisse niipea kui meelde tuleb ja seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ent kui on juba 4 tundi teie järgmise annuseni, jätkke unustatud annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. See võib suurendada soovimatute kõrvaltoimete tekke võimalust. Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Kui te lõpetate Sebivo võtmise

Sebivo-ravi lõpetamine võib viia B-hepatiidi süvenemiseni, sealhulgas haiguse süvenemine ja testitulemuste kõrvalekalded (viiruskoormuse suurenemine, ALT tõus). Ärge lõpetage Sebivo võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud. Sebivo võtmise ajal veenduge, et ravim otsa ei saaks.

Sebivo-ravi lõpetamise järgselt jälgib arst teie tervislikku seisundit ja teeb teile regulaarselt vereanalüüsid, et kontrollida teie maksatalitlust, kuna B-hepatiit võib süveneda või muutuda väga tõsiseks. Rääkige arstile otsekohe igasugustest uutest või ebataavalistest sümptomitest, mida te märkate pärast ravi lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised:

- Püsiv lihasnõrkus või lihasvalu
- Tuimus, surisemine, valu ja/või põletustunne kätes ja/või jalgades

Kui teil tekib mõni nendest nähtudest, **helistage otsekohe oma arstile.**

Sebivo võib põhjustada ka teisi kõrvaltoimeid:

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Pearinglus, peavalu
- Köha
- Kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu
- Nahalööve
- Väsimus (kurnatus)
- Vereanalüüside tulemustes suurenenud mõnede maksaensüümide (nt ALT, AST), amülaasi, lipaasi või kreatiinkinaasi aktiivsus

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Peavigesvalu
- Püsiv lihasnõrkus või lihasvalu (müopaatia/müosiit), lihaskramp
- Selja-, kaela- ja niudevalu
- Tuimus, kihelus, valu ja/või põletustunne kätes ja/või jalgades või ümber suu
- Valu alaseljas või puusas, mis võib kiirguda jalga (istmikunärvivalu)
- Häirunud maitsmismeel
- Halb enesetunne

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Suurenenud laktaadi hulk veres (laktatsidoos)
- Lihaskoe lagunemine (rabdomüolüüs)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sebivo't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

Pärast pudeli avamist kasutada 2 kuu jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteegilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sebivo sisaldab

- Toimeaine on telbivudiin. 30 mg suukaudset lahust sisaldab 600 mg telbivudiini.
- Teised koostisosad on: bensoehape, naatriumsahharin, passiooni maitselisand, naatriumhüdroksiid, veevaba sidrunhape, puhastatud vesi.

Kuidas Sebivo välja näeb ja pakendi sisu

Sebivo 20 mg/ml suukaudne lahus on saadaval 300 ml selge, värvitu kuni kahvatukollase lahusena pruunist klaasist pudelis, millel on lastekindel valge polüpropüleenkork, sealhulgas polüetüleenist tihendketas ja kinnitusrõngas. Pakendis on polüpropüleenist valmistatud suukaudne annustamistops, millel on 5 ml jaotusega skaala 5...30 ml ning polüpropüleenist suusüstal, millel on 0,5 ml jaotusega skaala 1...10 ml.

Müügiloa hoidja

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Boottstraße 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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.
Tél/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 62 111

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

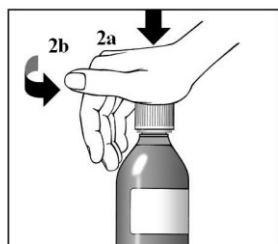
KASUTAMISJUHISED

Palun lugege neid juhiseid tähelepanelikult, et te teaksite, kuidas lahust õigesti kasutada.



1. Suukaudset lahust sisaldav pudel.
2. Lastekindel keeratav kork koos kinnitusrõngaga. Pärast kasutamist sulgege alati pudel korkiga.
3. Suukaudne annustamistops annuse mõõtmiseks. Pärast kasutamist ja puhastamist pange annustamistops alati tagasi korki peale.
4. Suusüstal annuste mõõtmiseks, mida kasutatakse täpselt mõõta topsi abil.

Ravimiannuse ettevalmistamine kasutades annustamistopsi

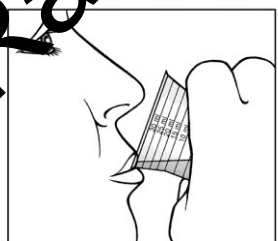


1. Eemaldage annustamistops.
2. Pudeli avamiseks vajutage sarilaele alla (2a) ja keerake lastekindlat korki (2b) vasakule.

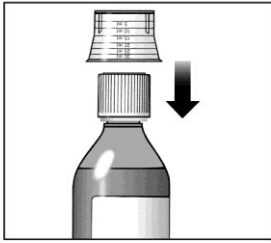


3. Valage lahuse topsi valamist kontrollige palun sobiva jaotuse asukohta, et vältida võimalikku raiskamist või üle loksumist. Hoides topsi silmade kõrgusel, valage ettevaatlikult ja aeglaselt vajalik kogus lahust pudelist annustamistopsi, kuni lahuse tase jõuab sobiva jaotuseni.

Märkus: Kui topsi valatud kogus ületab vajaliku annuse, kallake ülejääk kraanikaussi. Ärge valage seda tagasi pudelisse.

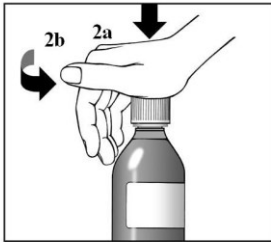


4. Jooge lahus või manustage see kohe patsiendile.
5. Sulgege pudel, keerates korki tihedalt kinni.

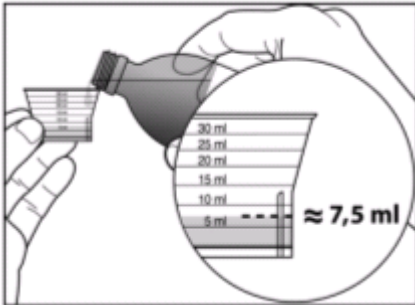


6. Loputage annustamistopsi kohe veega.
7. Kallake vesi annustamistopsist välja, pühkige see üle puhta pabersalvrätiga ja pange tagasi korgi peale.

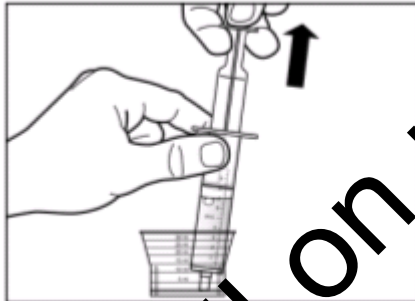
Ravimi 6 ml annuse manustamine suusüstla abil



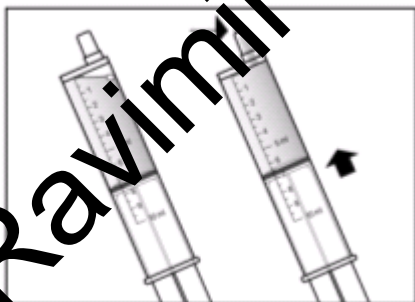
1. Eemaldage annustamistops.
2. Pudeli avamiseks vajutage alla (2a) ja keerake samaaegselt lastekindlat korki (2b) vasakule.



3. Enne lahuse topsi kallamist kontrollige 5 ml ja 10 ml tähiste asukohta, et vältida võimalikku kadu või üleloksumist. Hoides topsi silma kõrgusel, valage lahus ettevaatlikult ja aeglaselt pudelist topsi, kuni lahuse tase on umbes 5 ml ja 10 ml tähiste vahepeal.

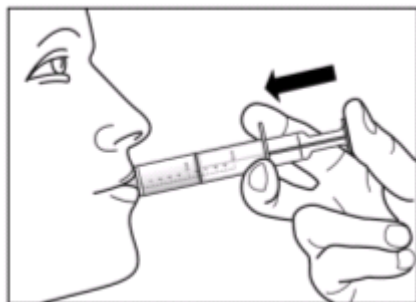
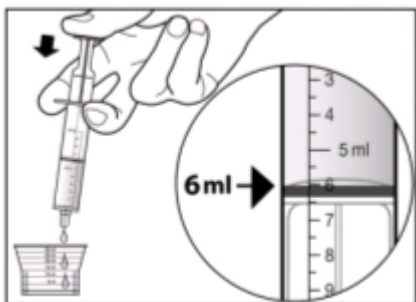


4. Tõmmake kogu lahus topsist süstlasse.



5. Pöörake süstal püsti ja kallutage seda veidi, et õhumullid tõuseksid üles.
6. Õhu väljutamiseks vajutage kolbi ettevaatlikult ja aeglaselt, kuni süstla otsa ilmub lahuse tilk.

Ravimil on müügiluba lõppenud



7. Hoidke süstalt topsi kohal.
8. Vajutage kolbi aeglaselt ja ettevaatlikult, kuni lahus jõuab 6 ml tähiseni.

9. Neelake lahus kohe otse süstlast.
10. Valage topsi jäänud lahus kraanikaussi. Ärge valage seda tagasi pudelisse, sest see võib põhjustada lahuse saastumist.
11. Sulgege pudel tihedalt.
12. Loputage tops ja süstal puhta veega.
13. Kuivatage tops puhta pabersalvrätiga ja asetage see tagasi pudeli korgi peale.
14. Laske süstlal õhu käes kuivada ja hoidke seda koos pudeliga.

Ravimil on müügiluba lõppenud

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet telbivudiini perioodilise ohutusaruande kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Koos kõnealuse perioodilise ohutusaruandega esitas müügiloa hoidja kumulatiivse ülevaate, mille kohaselt on telbivudiini kasutamisega seoses teatatud 96 laktatsidoosi juhust, sealhulgas 54 sekundaarset laktatsidoosi juhtu seoses muude tõsiste seisunditega, nagu rabdomüolüüs või müopaatia, ning 26 juhtu, mille korral ei tuvastatud ühtegi ilmset primaarset põhjust, kuid mille korral esines siiski sageli kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemist. Lisaks sellele teatati kõnealuse ohutusaruande perioodi jooksul ühest kirjanusest leitud tõsisest refraktaarsest laktatsidoosi juhust patsiendil, kes sai telbivudiini monoterapiat ja kellel ei teatatud tõsistest seisunditest, mis võiksid laktatsidoosi põhjustada. Kokku teatati seitsmest surmaga lõppenud laktatsidoosi juhust, nendest kuuel puhul teatati laktatsidoosist rabdomüolüüsi sümptomina või sekundaarselt rabdomüolüüsile. Üldiselt ollakse arusaamisel, et raske on kindlaks teha, kas laktatsidoos põhjustab lihastega seotud kõrvaltoimeid või laktatsidoos tekib lihaskahjustuse tagajärjel.

Võttes arvesse olemasolevaid andmeid, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks telbivudiini ravimi omaduste kokkuvõtte uuendamist, et rõhutada lõigus 4.4 esitatud laktatsidoosi hoiatust ja tuua esile telbivudiini võimalik surmlõppega kõrvaltoime – laktatsidoos seoses rabdomüolüüsiga – ning kustutada ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.6 teave, et telbivudiini kasutamisel on teatatud vaid sekundaarsest laktatsidoosist seoses lihaskahjustusega.

Seega, võttes arvesse olemasolevaid andmeid perioodilisest ohutusaruandest, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks telbivudiini sisaldavate ravimite ravimiteabe muutmist.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa tingimuste muutmise alused

Telbivudiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et telbivudiini sisaldava ravimipreparaadi kasutuskuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovital muuta müügiloa tingimusi.