

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sebivo 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg telbivudiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai hieman kellertävä soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on leimattu ”LDT”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sebivo on tarkoitettu kroonisen hepatiitti B:n hoitoon aikuispotilaille, joilla on kompensoitunut maksasairaus ja näyttöä virusten monistumisesta, jatkuvasti koholla olevista veren alaniiniaminotransferaasipitoisuuksista (ALAT) ja historiasta näyttöä aktiivisesta tulehduksesta ja/tai fibroosista.

Sebivo-hoidon aloittamista tulee harkita ainostaan silloin, kun vaihtoehtoisia antiviraalisia lääkettä, jolla resistenssin kehittyminen on vähäisempää, ei ole saatavilla tai sen käyttö ei ole tarkoituksenmukaista.

Katso kohdasta 5.1 lisätietoja tutkimuksesta ja potilaiden erityisominaisuuksista, joihin tämä käyttöaihe perustuu.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon voi aloittaa vain kroonisen hepatiitti B-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset

Suosittu Sebivo-annos on 600 mg (yksi tabletti) kerran vuorokaudessa.

Potilaille, joiden on vaikea niellä tabletteja, voidaan harkita Sebivo-oraaliliuoksen käyttöä.

Hoidonaikainen seuranta

Hoivovasteen 24 viikon kohdalla on osoitettu ennustavan hoidon pidempiaikaista vastetta (ks. taulukko 7 kohdassa 5.1). HBV DNA -pitoisuutta on seurattava 24. hoitoviikon aikana täyden virologisen vasteen (HBV DNA alle 300 kopiota/ml) varmistamiseksi. Potilaille, joilla HBV DNA on mitattavissa vielä 24 hoitoviikon jälkeen, tulee harkita hoidon muuttamista.

HBV DNA -pitoisuutta on seurattava kuuden kuukauden välein hoitovasteen säilymistä varmistamiseksi. Jos potilaalla todetaan ensimmäisen hoitovasteen jälkeen missä tahansa vaiheessa hoitoa positiivinen HBV DNA -tulos, on hoidon muuttamista harkittava. Optimaalisen hoidon tulee perustua resistenssitestaukseen.

Hoidon kesto

Hoidon optimaalista kesto ei tiedetä. Hoidon lopettamista on harkittava seuraavissa tilanteissa:

- HBeAg-positiivisilla potilailla, jotka eivät sairasta kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään 6–12 kuukautta sen jälkeen, kun serokonversio (HBeAg:n häviäminen ja HBV DNA:n häviäminen anti-HBe määrittämisessä) on varmistettu tai HBsAg-serokonversio tapahtuu tai on näyttöä hoidon tehon häviämisestä. Seerumin ALAT- ja HBV DNA -arvoja tulee seurata säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen, jotta voidaan havaita mahdollinen myöhäinen taudin virologinen uusiutuminen.
- HBeAg-negatiivisilla potilailla, jotka eivät sairasta kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään HBsAg-serokonversioon saakka tai kunnes saadaan näyttöä hoidon tehon häviämisestä. Kun pitkäaikaista hoitoa jatketaan yli kahden vuoden ajan, suositellaan potilaan tilan säännöllistä uudelleenarviointia potilaalle valitun hoidon jatkamisen tarpeenmukaisuuden varmistamiseksi.

Annoksen unohtuminen

Jos annos jää väliin, potilas voi ottaa väliin jääneen annoksen viimeistään 4 tuntia ennen seuraavaa aikataulun mukaista annosta. Seuraava annos on otettava tavanomaiseen aikaan.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Saatavilla ei ole tietoa, joka tukisi erityisiä annossuosituksia yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Telbivudiinin suositusannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on ≥ 50 ml/min. Annosta on syytä muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min, samoin kuin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Vuorokausiannoksen pienentämistä suositellaan käyttäen Sebivo-oraaliliuosta alla olevassa taulukossa 1 esitetyllä tavalla. Jos oraaliliuoksen käyttö ei ole mahdollista, vaihtoehtoisesti voidaan käyttää Sebivo kalvopäällysteisiä tabletteja ja annostus tulee sovittaa pidentämällä annosväliä taulukossa 1 esitetyllä tavalla.

Taulukko 1 Sebivo-hoidon annostuksen säätäminen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Telbivudiini 20 mg/ml oraaliliuos Vuorokausiannoksen sovittaminen	Telbivudiini 600 mg kalvopäällysteinen tabletti Vaihtoehtoinen** annoksen sovittaminen annosväliä pidentämällä
≥ 50	600 mg (30 ml) kerran vuorokaudessa	600 mg kerran vuorokaudessa
30–49	400 mg (20 ml) kerran vuorokaudessa	600 mg 48 tunnin välein
<30 (ei vaadi dialyysiä)	200 mg (10 ml) kerran vuorokaudessa	600 mg 72 tunnin välein
ESRD*	120 mg (6 ml) kerran vuorokaudessa	600 mg 96 tunnin välein

* Loppuvaiheen munuaissairaus (end-stage renal disease)

** Mikäli oraaliliuoksen käyttö ei ole mahdollista

Ehdotetut annosmuutokset on saatu ekstrapolaation perusteella eivätkä ehkä ole parhaita mahdollisia. Näiden annosmuutoksista annettujen ohjeiden tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu kliinisesti. Siksi näiden potilaiden tarkkaa kliinistä seuranta suositellaan.

Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavat

Sebivo tulee antaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville hemodialyysin jälkeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Sebivo-hoidon suositeltua annostusta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Sebivo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Sebivo otetaan suun kautta, ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Tabletteja ei saa murskella, puolittaa tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apaineille.

Telbivudiinin yhteiskäyttö pegyloidun tai standardi interferonin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kroonisen hepatiitti B:n vakavaa akuuttia pahenemista ilmenee suhteellisen usein ja sille on luonteenomaista veren ALAT-arvojen tilapäisen kohoaminen. Viruslääkehoidon aloittamisen jälkeen veren ALAT-arvo voi kohota osalla potilaista. Kun taas veren HBV DNA -pitoisuus pienenee (ks. kohta 4.8), Telbivudiinihoitoa saaneilla tilan paheneminen tapahtui keskimäärin 4-5 viikon kuluttua. ALAT-arvojen äkillistä huomattavaa kohoamista tapahtui yleisesti ottaen useammin HBeAg-positiivisilla potilailla kuin HBeAg-negatiivisilla potilailla. Kompensoitunutta maksasairautta sairastavilla tällaiseen veren ALAT-arvon suurenemiseen ei yleensä liity veren bilirubiiniarvojen suurenemista eikä muita maksan epätasapainotilan oireita (dekompenzaatio). Maksan dekompenzaation riski, ja siitä aiheutuva hepatiitin pahenemisen riski, voi olla suurentunut kirroosia sairastavilla potilailla. Näiden potilaiden tilaa olisi siksi seurattava tarkoin.

Hepatiitin pahenemista on raportoitu myös potilailla, jotka ovat lopettaneet hepatiitti B:hen saamansa hoidon. Hoidon jälkeiseen ALAT-arvojen äkilliseen huomattavaan suurenemiseen liittyy tavallisesti seerumin HBV DNA-pitoisuuden nousu, ja suurin osa näistä tapauksista on osoittautunut itsestään rajoittuvaksi. Tästä huolimatta on saatu raportteja vaikea-asteisesta – ja toisinaan kuolemaan johtavasta – hoidon jälkeisestä tilan pahenemisesta. Maksan toimintaa on siksi seurattava säännöllisin väliajoin sekä kliinisin seurantamenetelmin että laboratoriokokein vähintään 6 kuukauden ajan hepatiitti B -hoidon lopettamisen jälkeen.

Maitohappoasidoosi

Markkinoille tulon jälkeen on telbivudiinilla raportoitu harvinaisia maitohappoasidoositapauksia. Tapaukset seurasivat useimmiten toisia vakavia sairauksia (esim. rbdomyolyysi) ja/tai liittyivät muihin lihasperäisiin tapahtumiin (esim. myopatia, myosiitti). Osa tapauksista liittyi myös haimatulehdukseen, maksan vajaatoimintaan/rasvoittumiseen ja munuaisten vajaatoimintaan. Joissakin tapauksissa rbdomyolyysiin liittyvän maitohappoasidoosin yhteydessä raportoitiin kuolemantapauksia. Potilaita tulee seurata tarkasti.

Telbivudiinihoito on lopetettava, kun ilmenee tuntemattomasta syystä johtuvaa metabolista asidoosia / maitohappoasidoosia. Hyvänlaatuiset ruoansulatusoireet, kuten pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu voivat olla merkkejä maitohappoasidoosin kehittymisestä.

Vaikutukset lihaksiin

Myopatiaa ja myalgiaa on ilmoitettu telbivudiinin käytön yhteydessä useita viikkoja tai kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Rbdomyolyysitapauksia on raportoitu telbivudiinin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8).

Myopatia, joka määritellään pitkäkestoiseksi selittämättömäksi lihassärkyksi ja/tai lihasten heikkoudeksi kreatiiniкинаasiarvojen (CK) poikkeavan suurenemisen voimakkuudesta riippumatta, tulisi huomioida kaikilla potilailla, joilla esiintyy epämääräistä, selittämätöntä lihaskipua, lihasten arkuutta, lihasten heikkoutta tai lihastulehdusta (määritelty myopatiaa), jossa on histologisesti merkkejä lihasvauriosta). Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan lääkärille viipymättä, jos heillä ilmenee jatkuvasti pysyvää selittämätöntä lihasten särkyä, kipua, arkuutta tai heikkoutta. Jos jotakin näistä oireista ilmoitetaan, lihakset on tutkittava tarkoin lihasten toiminnan arvioimiseksi. Telbivudiinihoito on lopetettava, jos myopatia todetaan.

Myopatian riskin suurenemisesta ei ole tietoa telbivudiinihoidon yhteydessä, kun samanaikaisesti käytetään muita lääkevalmisteita, joiden käyttöön liittyy myopatiaa (esim. statiinit, fibraatit tai siklosporiini). Jos lääkäri harkitsee samanaikaisista hoitoa lääkeaineilla, joiden käyttöön liittyy myopatiaa, mahdolliset hyödyt ja haitat on punnittava huolellisesti ja potilaan tilaa on seurattava siltä varalta, että hänelle kehittyy myopatiaa viittaavia merkkejä tai oireita.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa on raportoitu melko harvoin telbivudiinia saaneilla potilailla. Jos perifeeristä neuropatiaa epäillään, tulee telbivudiinihoito arvioida uudelleen (ks. kohta 4.8).

Perifeerisen neuropatian kehittymisen riskin on havaittu suurenevan yhdessä tutkimuksessa, kun telbivudiinia ja pegyloitua interferoni alfa-2a:ta käytettiin samanaikaisesti (ks. kohta 4.5). Vastaavaa riskiä ei voida poissulkea muiden interferoni alfojen osalta (pegyloitu tai standardi). Telbivudiinin ja interferoni alfan (pegyloitu tai standardi) yhteiskäytön hyötyä ei myöskään ole nykyisellään osoitettu. Tästä ohuen telbivudiinin ja pegyloidun tai standardi interferoni alfan yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Munuaisten toiminta

Telbivudiini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta ja sen vuoksi annosvälin muuttamista suositellaan, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min, myös hemodialyysiä saavilla potilailla. Annosvälin muuttamisen tehoa ei ole arvioitu kliinisesti. Sen vuoksi virologista vastetta on seurattava tarkoin, jos potilaan annosväliä on pidennetty (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kompensoitunutta kirroosia sairastavat

Telbivudiinin käytössä kirroosia sairastavilla potilailla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta, koska tietoa on saatavilla vain vähän (noin 3 % kliiniseen tutkimukseen rekrytoituista potilaista sairasti kirroosia). Ko. potilaita tulee seurata tarkoin kliinisten, biokemiallisten ja virologisten hepatiitti B:hen liittyvien muuttujien suhteen sekä hoidon aikana että sen jälkeen.

Dekompensoitunutta kirroosia sairastavat

Valmisteen tehosta ja turvallisuudesta dekompensoitunutta kirroosia sairastaville ei ole riittävästi tietoa.

Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet nukleosidi-/nukleotidianalogeja

Telbivudiini ei vaikuta *in vitro* HBV-kantoihin, jossa on rtM204V/rtL180M- tai rtM204I-mutaatioita (ks. kohta 5.1). Telbivudiinin käyttö ainoana lääkkeenä ei ole vaihtoehto potilaille, joiden hepatiitti B -infektion on osoitettu olevan resistentti lamivudiinille. Potilaat, jotka eivät ole saaneet virologista vastetta yli 24 viikon lamivudiinihoidon aikana, eivät todennäköisesti hyödy telbivudiinihoidosta. Tällä hetkellä ei ole olemassa kliinistä tietoa, jonka perusteella voitaisiin kunnolla arvioida lamivudiinilla hoidetuille potilaille koituvia hyötyjä ja riskejä vaihdettaessa telbivudiinihoitoon niillä potilailla, jotka ovat saaneet täyden virologisen vasteen lamivudiinihoidon aikana.

Telbivudiinista ei ole tietoa sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on todettu adefoviirille resistentti hepatiitti B -viruksen yksittäinen rtN236T- tai A181V-mutaatio. Osaluissa tehtyjen määritysten tulokset osoittivat, että adefoviiriresistenssiin liittyvä A181V-substituutio oli 1,5 – noin 4 kertaa vähemmän herkkä telbivudiinille.

Maksasiirteet saaneet

Telbivudiinin tehoa ja turvallisuutta maksasiirteeseen saaneille potilaille ei tiedetä.

Iäkkäät

Telbivudiinilla tehtyihin kliinisiin lääketutkimuksiin ei osallistunut riittävästi 65 -vuotiaita tai vanhempia potilaita, joten ei pystytä määrittelemään eroaako heidän vasteensa nuorempien potilaiden vasteesta. Sebivo-tablettien määräämisessä iäkkäille potilaille on oltava yleisesti ottaen varovainen, kun otetaan huomioon munuaisten toiminnan heikkenemisen yleisyys muun samanaikaisen sairauden tai muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vuoksi.

Muut erityisryhmät

Sebivo-hoidon ei ole tutkittu potilailla, joilla on hepatiitti B -infektion lisäksi muu infektio (esim. samanaikaisesti HIV-positiivisilla, hepatiitti C -infektiota tai hepatiitti D -infektiota sairastavilla).

Yhteisö

Potilaille tulisi kertoa, ettei Sebivo-hoidon ole osoitettu vähentävän hepatiitti B -viruksen siirtymistä muihin seksuaalikkontaktin tai verikontaminaation välityksellä.

Telbivudiinin käyttöä lamivudiinin kanssa ei suositella, koska faasi II tutkimuksessa telbivudiinin ja lamivudiinin yhteishoidossa saatiin heikompi hoitovaste kuin yksin telbivudiinilla.

Teho- ja turvallisuustietoja muista antiviraalisista yhdistelmähoidoista telbivudiinin kanssa ei ole tällä hetkellä saatavilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska telbivudiini eliminoituu pääasiassa erittymällä munuaisten kautta, Sebivon samanaikainen käyttö munuaisten toimintaan vaikuttavien lääkeaineiden (kuten aminoglykosidit, loop-diureetit, platina-yhdisteet, vankomysiini, amfoterisiini B) kanssa voi vaikuttaa telbivudiinin ja/tai samanaikaisesti käytetyn lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa. Telbivudiinia on käytettävä varoen yhdessä näiden lääkevalmisteiden kanssa. Telbivudiinin vakaan tilan farmakokinetiikka pysyi muuttumattomana, kun sitä annettiin useina annoksina yhdessä lamivudiinin, adefoviirin, dipivoksiilin, tenofoviiridisoproksiilifumaraatin, siklosporiinin tai pegyloidun interferoni alfa-2a:n kanssa. Se ei myöskään muuta lamivudiinin, adefoviirin, dipivoksiilin, tenofoviiridisoproksiilifumaraatin tai siklosporiinin farmakokinetiikkaa. Telbivudiinin vaikutuksista pegyloidun interferonin farmakokinetiikkaan ei voi tehdä varmoja johtopäätöksiä, koska pegyloidun interferoni alfa-2a:n pitoisuuksissa on huomattavaa vaihtelua yksilöiden välillä. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin telbivudiinin samanaikaista käyttöä annoksella 600 mg kerran vuorokaudessa yhdessä kerran viikossa ihon alle annosteltavan 180 µg:n pegyloidun interferoni alfa-2a -annoksen kanssa, saatiin viitteitä siitä, että tähän yhdistelmään liittyy suurentunut periferisen neuropatian kehittymisen riski. Näiden tapausten taustalla olevaa mekanismia ei tunneta (ks. kohta 4.4). Telbivudiinin yhteiskäyttö minkä tahansa interferoni alfaa sisältävän valmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Telbivudiini ei ole sytokromi P450 (CYP450) -entsyymijärjestelmän suora osi, estäjä eikä indusoija (ks. kohta 5.2). Siksi CYP450 -välitteisten lääkkeiden yhteisvaikutusten mahdollisuus Sebivo-tablettien käytön yhteydessä on pieni.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suurista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että telbivudiini läpäisee istukan. Tiineillä kaniineilla tehdyt tutkimukset osoittivat, ettei aiheutuneen toksisuuden johtaneen enneaikaiseen synnytykseen ja/tai tiineyden keskittymiseen.

Rajalliset kliiniset tiedot (alle 300 raskaudesta) telbivudiinille altistumisesta ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana eivät viittaa synnynnäisiä epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen, eivätkä laajat tiedot (yli 1000 raskaudesta) altistumisesta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen.

Sebivo-tabletteja tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos hyödyt äidille ovat suuremmat kuin sikiölle mahdollisista aiheutuvat riskit.

Kirjallisuudesta saatujen tietojen mukaan toisen ja/tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana tapahtuvan telbivudiinialtistuksen on todettu vähentävän riskiä hepatiitti B -viruksen siirtymiselle äidistä lapseen, kun telbivudiinia on annettu hepatiitti B -immunoglobuliinin ja hepatiitti B -rokotuksen lisänä.

Imetys

Telbivudiini erittyy rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö telbivudiini äidinmaitoon. Äidit eivät saa imettää, jos he käyttävät Sebivo-tabletteja.

Hedelmällisyys

Telbivudiinin vaikutuksesta naisten tai miesten hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Täysikasvuissa eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa hedelmällisyys aleni hieman, kun telbivudiinia annettiin sekä uros- että naarasrotille. Erillisessä nuorilla eläimillä tehdyssä tutkimuksessa haitalliset vaikutukset hedelmällisyyteen olivat suurempia, kun telbivudiinia annettiin molemmille sukupuolille (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sebivo-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusarviointi perustuu pääasiassa kahteen tutkimukseen, NV-02B-007:ään (GLOBE) ja NV-02B-015:een, joissa 1 699 kroonista hepatiitti B:tä sairastavaa potilasta sai kaksivaiheisesti joko telbivudiini 600 mg/vrk -hoitoa (n = 847) tai lamivudiinihoitoa (n = 852) 104 viikon ajan.

104 viikkoa kestäneissä kliinisissä lääketutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset luokiteltiin voimakkuudeltaan useimmiten lieviksi tai kohtalaisiksi. Yleisimmät haittavaikutukset olivat luokan 3 tai 4 veren kreatiinikinaasin nousu (6,8 %), väsymys (4,4 %), päänsärky (3,0 %) ja pahoinvointi (2,6 %).

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 2 luetellaan haittavaikutukset MedDRA:n luokan ja yleisyyden perusteella seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutukset

Aineenvaihdunta ja ravinteet	
Harvinainen*	Maitohapposidoosi
Hermosto	
Yleinen	Huimaus, päänsärky
Melko harvinainen	Perifeerinen neuropatia, makuhäiriö, heikentynyt tunto, parestesiat, iskiasoireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Yskä
Ruokansäätelijärjestelmä	
Yleinen	Ripuli, veren lipaasiarvojen kohoaminen, pahoinvointi, vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen	Myopatia/myosiitti, nivelkipu, lihaskipu, raajojen kipu, selkäkipu, lihaskouristukset, niskakipu, kylkikipu
Harvinainen*	Rabdomyolyysi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Väsymys
Melko harvinainen	Huonovointisuus
Tutkimukset	
Yleinen	Kohonnut veren kreatiinifosfokinaasiarvo, kohonnut veren alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut veren amylaasipitoisuus
Melko harvinainen	Kohonnut veren aspartaattiaminotransferaasiarvo

* Tämä haittavaikutus on ilmennyt markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei ole havaittu kontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhteydessä. Yleisyysluokituksen arvioinnissa on käytetty tilastollista laskukaavaa, jonka perusteena oli kliinisissä tutkimuksissa telbivudiinille altistuneiden potilaiden kokonaislukumäärä (n = 8 914).

Tiettyjen haittavaikutusten yksityiskohtaisemmat kuvaukset

Kreatiinikinaasin nousu

NV-02B-007 (GLOBE)- ja NV-02B-015-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä 3. tai 4. asteen CK-arvojen kohoamista (>7x ULN) ilmeni hoitoviikkoon 104 mennessä 12,6 %:lla telbivudiinihoitoa saaneista potilaista (n = 847) ja 4,0 %:lla lamivudiinihoitoa saaneista (n = 847). CK-arvojen suureneminen oli useimmiten oireetonta ja hoitoa jatkettaessa CK-arvot tavallisesti pienenevät seuraavaan käyntiin mennessä.

ALAT-arvojen äkillinen suureneminen

Hoidonajan alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) äkillisen huomattavan suurenemisen ilmaantuvuus kahdessa tutkimushaarassa AASLD:n (American Association for the Study of Liver Diseases) määritelmän mukaisesti (ALAT-arvon suureneminen yli kaksinkertaiseksi lähtötilanteeseen nähden ja yli kymmenkertaiseksi normaaliarvojen ylärajan (ULN) nähden) on esitetty alla taulukossa 3.

Taulukko 3 Yhteenveto hoidonajan ALAT-arvojen äkillisestä huomattavasta suurenemisestä - yhdistetyt tiedot tutkimuksista NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015

ALAT-arvojen äkillinen huomattava suureneminen: ALAT-arvojen suureneminen >2x lähtötilanteeseen nähden ja >10x ULN	Lamivudiini n/N (%)	Telbivudiini n/N (%)
Kaikkiaan	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Lähtötilanteesta viikkoon 24 saakka	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Viikosta 24 tutkimuksen loppuun	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Maksan toiminnan säännöllisin väliajoin tehtävää seuranta suositellaan hoidon ajan (ks. kohta 4.4).

Hepatiitti B:n paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

Harvinaisia akuutteja hepatiitti B:n pahenemisia on raportoitu potilailla, jotka ovat lopettaneet hepatiitti B:n hoidon, mukaan lukien telbivudiinihoito (ks. kohta 4.4).

Hoidonjälkeisen alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT-arvojen) äkillisen huomattavan suurenemisen esiintyvyys näissä kahdessa hoitoryhmässä on kuvattu alla taulukossa 4.

Taulukko 4 Yhteenveto hoidon jälkeisten ALAT-arvojen äkillisestä huomattavasta suurenemisesta (IU/l) - yhdistetyt tiedot tutkimuksista NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015

	Lamivudiini	Telbivudiini
ALAT-arvojen äkillinen huomattava suureneminen	n/N (%)	n/N (%)
ALAT-arvojen suureneminen >2x lähtötilanteeseen nähden ja >10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Tulokset viikolla 208

104 viikkoa kestäneen telbivudiinihoidon jälkeen 78 % NV-02B-007 (GLOBE) -tutkimukseen osallistuneista potilaista (530/680) ja 82 % NV-02B-015-tutkimukseen osallistuneista potilaista (137/167) siirtyi CLDT600A2303-jatkotutkimukseen (ks. kohta 5.1) jatkaakseen hoitoaan aina 208 viikkoon saakka. Lääkkeen pitkäaikaisturvallisuutta arvioitiin 655 potilaasta koostuneen populaation perusteella. Tähän ryhmään kuului 518 potilasta tutkimuksesta NV-02B-007 (GLOBE) ja 137 potilasta tutkimuksesta NV-02B-015. Kokonaisturvallisuusprofiili yhdistetyistä analyyseistä 104 ja 208 hoitoviikkoon saakka olivat samanlaiset. Uusia 3. tai 4. asteen CK-arvojen nousuja ilmeni 15,9 %:lla potilaista, jotka saivat telbivudiinihoitoa 208 viikon ajan. Useimmissa tapauksissa 3. tai 4. asteen CK-arvojen nousut olivat oireettomia ja ohimeneviä.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tahallisuudesta telbivudiiniannoksesta ei ole tietoa, mutta yksi tutkimuspotilas sai tahattomasti yliannoksen, josta ei aiheutunut oireita. Tutkitut annokset, enintään 1 800 mg/vrk, olivat kolminkertaiset suositellun vuorokausiannokseen nähden ja ne siedettiin hyvin. Suurinta siedettyä telbivudiiniannosta ei ole määritetty. Yliannoksen yhteydessä Sebivo-tablettien käyttö on lopetettava ja potilaalle on annettava tarpeen mukaan yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät, ATC-koodi: J05AF11

Vaikutusmekanismi

Telbivudiini on synteettinen tymidiininukleosidianalogi, joka vaikuttaa HBV DNA -polymeraasiin. Se fosforyloituu tehokkaasti solun kinaasien avulla vaikuttavaksi trifosfaatiksi, jonka puoliintumisaika solun sisällä on 14 tuntia. Telbivudiini-5'-trifosfaatti estää HBV DNA -polymeraasia (käänteiskopioijaentsyymi) kilpailemalla luontaisen substraatin, tymidiini-5'-trifosfaatin, kanssa. Telbivudiini-5'-trifosfaatin liittyminen viruksen DNA:han aiheuttaa DNA-ketjun päättymisen, mikä johtaa HBV:n replikaation estymiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Telbivudiini estää HBV:n sekä ensimmäisen juosteen ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) että toisen juosteen ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) synteesiä, ja sen on havaittu valikoituvan selvästi toisen juosteen muodostumisen estämiseen. Telbivudiini-5'-trifosfaatti ei sitä vastoin estä $100 \mu M$ pitoisuuteen saakka solujen DNA-polymeraaseja α , β , eikä γ . Mitokondrion rakennetta, toimintaa ja DNA-sisältöä selvittävässä analyysissä telbivudiinilla ei ollut merkittäviä toksisia vaikutuksia $10 \mu M$:n pitoisuuteen saakka eikä se lisännyt maitohapon tuotantoa *in vitro*.

Telbivudiinin antiviraalista vaikutusta arvioitiin *in vitro* HBV:tä ilmentävässä ihmisen hepatoomasolulinjassa 2.2.15. Telbivudiinipitoisuus, joka estä 50 % virussynteesistä (EC_{50}), oli noin $0,2 \mu M$. Telbivudiinin antiviraalinen vaikutus kohdistuu erityisesti hepatiitti B -virukseen ja siihen liittyviin hepadnavirusiin. Telbivudiini ei vaikuttanut HI-virukseen *in vitro*. Telbivudiinin vaikutuksen puuttumista HI-virukseen ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Ohimenevää HIV-1-RNA:n määrän pienenemistä on raportoitu pienellä määrällä potilaita telbivudiinin annon jälkeen (ilman antiretroviraalista hoitoa). Tämän pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole määritelty.

Kliininen kokemus

Pitkäkestoisen (104 viikkoa) telbivudiinihoitoon tehon ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaikuttavalla aineella kontrolloidussa kliinisessä lääketutkimuksessa, joissa oli mukana 1 699 kroonista hepatiitti B:tä sairastavaa potilasta (NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015).

Tutkimus NV-02B-007 (GLOBE)

Tutkimus NV-02B-007 (GLOBE) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, monikansallinen vaiheen III tutkimus, jossa telbivudiinia verrattiin lamivudiiniin 104 viikon mittaisen hoitajakson aikana 1 367 kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet nukleosidihoitoa. Enemmistö tutkimukseen rekrytoituista potilaista oli aasialaisia. Tavallisimmat genotyypit olivat B (26 %) ja C (51 %). Pieni määrä (yhteensä 98) valkoihoisia potilaita sai telbivudiinihoitoa. Tietojen primaarianalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet tutkimuksessa mukana 52 viikkoa.

HBeAg-positiiviset potilaat: Potilaiden keski-ikä oli 32 vuotta, 74 % oli miehiä, 82 % kuului aasialaiseen ja 12 % valkoihoiseen etniseen ryhmään ja 6 % oli aiemmin saanut alfainterferonihoitoa.

HBeAg-negatiiviset potilaat: Potilaiden keski-ikä oli 43 vuotta, 79 % oli miehiä, 65 % kuului aasialaiseen ja 23 % valkoihoiseen etniseen ryhmään ja 11 % oli aiemmin saanut alfainterferonihoitoa.

Kliiniset tulokset viikolla 52

Kliinisiä ja virologisia tehon päätetapahtumia arvioitiin erikseen HBeAg-positiivisten ja HBeAg-negatiivisten potilasryhmien osalta. Hoitovasteen ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty serologinen päätetapahtuma, jossa HBV DNA:n on vähennytävä arvoon alle $5 \log_{10}$ kopiota/ml ja siihen on liitettävä joko seerumin HBeAg:n häviäminen tai ALAT-arvojen normalisoituminen. Toissijaisia päätetapahtumia olivat histologinen vaste, ALAT-arvojen normalisoituminen sekä erilaiset antiviraalisen tehon mittarit.

Hoitoa edeltävistä ominaisuuksista riippumatta useimmilla Sebivo-hoitoa saaneilla potilailla ilmenee histologinen, virologinen, biokemiallinen ja serologinen hoitovaste. Kun hoitoa edeltäneet ALAT-arvot olivat yli kaksinkertaiset viitearvojen ylärajaan nähden ja hoitoa edeltänyt HBV DNA-arvo oli alle $9 \log_{10}$ kopiota/ml, HBeAg-positiivisten potilaiden HBeAg-serokonversiota esiintyi useammin. Potilailla, jotka saavuttivat HBV DNA -arvon alle $3 \log_{10}$ kopiota/ml viikkoon 24 mennessä oli paras hoitovaste. Kääntäen, jos potilaan HBV DNA -arvo oli yli $4 \log_{10}$ kopiota/ml viikolla 24, hoitotulos viikolla 52 ei ollut kovin suotuisa.

Telbivudiinin hoitovaste oli lamivudiiniin verrattuna parempi HBeAg-positiivisilla potilailla (75,3 % verrattuna 67,0 % sai vasteen; $p = 0,0047$). Telbivudiinin hoitovaste ei ollut heikempi lamivudiiniin verrattuna HBeAg-negatiivisilla potilailla (75,2 % ja 77,2 % sai vasteen; $p = 0,6187$). NV-02B-007 (GLOBE) -tutkimuksessa valkoihoisilla antiviraalinen hoitovaste molemmilla lääkeaineilla oli heikempi. Kuitenkin on huomioitavaa, että valkoihoisten potilaiden määrä tutkimuksessa oli erittäin pieni ($n = 98$).

Viikolla 24 HBV DNA:ta ei ollut havaittavissa 203 HBeAg-positiivisella ja 177 HBeAg-negatiivisella tutkimuspotilaalla. Näistä HBeAg-positiivisista potilaista 95 %:lla ei enää havaittu HBV DNA:ta, 39 %:lla ilmeni HBeAg-serokonversio, 90 %:lla ALAT-arvo oli normalisoitunut viikolla 52 ja 0,5 %:lla havaittiin resistenssi viikolla 48. Vastavasti näistä HBeAg-negatiivisista potilaista 96 %:lla ei enää havaittu HBV DNA:ta, 79 %:lla ALAT-arvo oli normalisoitunut viikolla 52 ja 0 %:lla havaittiin resistenssi viikolla 48.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Taulukossa 5 esitetään valitut virologiset, biokemialliset ja serologiset hoitotuloksen mittarit ja Taulukossa 6 esitetään histologinen vaste.

Taulukko 5 Virologiset, biokemialliset ja serologiset päätetapahtumat viikolla 52 NV-02B-007 (GLOBE) -tutkimuksessa

Vastemuuttuja	HBeAg-positiivinen (n = 921)		HBeAg-negatiivinen (n = 446)	
	Telbivudiini 600 mg (n = 458)	Lamivudiini 100 mg (n = 463)	Telbivudiini 600 mg (n = 222)	Lamivudiini 100 mg (n = 224)
HBV DNA:n keskimääräinen väheneminen hoitoa edeltäneestä tilanteesta (log ₁₀ kopiota/ml) ± keskiarvon keskivirhe (SEM) ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% potilaista, joilla ei ole mitattavissa HBV DNA:ta PCR-menetelmällä	60 %*	40 %	88 %*	71 %
ALAT-arvon normalisoituminen ⁴	77 %	75 %	74 %	79 %
HBeAg-serokonversio ⁴	23 %	22 %	-	-
HBeAg:n häviäminen ⁵	26 %	22 %	-	-

¹ SEM: (Standard error of mean) keskiarvon keskivirhe

² Roche COBAS Amplicor[®] PCR -analyysi (herkkyysraja ≤300 kopiota/ml).

³ HBeAg-positiivinen n = 443 ja HBeAg-negatiivinen n = 219 telbivudiiniryhmässä ja HBeAg-positiivinen n = 444, HBeAg-negatiivinen n = 219 lamivudiiniryhmässä. Ero tutkimusryhmien välillä johtuu tutkimuspotilaiden keskeytetystä tutkimuksessa sekä puuttuvista viikon 52 HBV DNA havainnoista.

⁴ HBeAg-positiivinen n = 446 ja HBeAg-negatiivinen n = 203 telbivudiiniryhmässä ja HBeAg-positiivinen n = 446, HBeAg-negatiivinen n = 207 lamivudiiniryhmässä. ALAT-arvon normalisoitumista arvioitiin vain potilailla, joiden ALAT-arvo oli ennen hoitoa viitearvojen ylärajan yläpuolella.

⁵ n = 432 telbivudiiniryhmässä ja n = 442 lamivudiiniryhmässä. HBeAg:n serokonversiota ja häviämistä arvioitiin vain potilailla, joilla HBeAg oli ennen hoitoa havaittavissa.

*p < 0,0001

Lääkevalmistetta ei ole enää myyntitilupaa

Taulukko 6 Histologinen paraneminen ja muutos Ishak-pisteityksen (Ishak Fibrosis Score) perusteella viikolla 52 NV-02B-007 (GLOBE) -tutkimuksessa

	HBeAg-positiivinen (n = 921)		HBeAg-negatiivinen (n = 446)	
	Telbivudiini 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudiini 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudiini 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudiini 100 mg (n = 207) ¹
Histologinen vaste²				
Tila parantunut	71 %*	61 %	71 %	70 %
Tila ei parantunut	17 %	24 %	21 %	24 %
Ishak-pisteet³				
Tila parantunut	42 %	47 %	49 %	45 %
Ei muutosta	39 %	32 %	34 %	43 %
Tila pahentunut	8 %	7 %	9 %	5 %
Viikon 52 biopsiaa ei otettu	12 %	15 %	9 %	10 %

¹ Potilaat, jotka saaneet yhden tai useamman tutkimuslääkeannoksen ja joilta saatu biopsioitavissa oleva maksabiopsia ennen hoitoa sekä Knodellin histologista vaikutusta mittaava indeksi (Knodell Histological Activity Index, HAI) lähtötilanteessa yli 3.
² Histologinen vaste määritelty Knodellin nekroinflammatoristen pisteiden (Knodell Necroinflammatory Score) ≥ 2 pisteen vähenemiseksi lähtötilanteeseen nähden, kun tila ei ole pahentunut Knodellin fibroosi-indeksin (Knodell Fibrosis Score) perusteella.
³ Ishak-pisteissä tilan paranemista osoittaa ≥ 1 pisteen väheneminen viikolla 52 lähtötilanteeseen nähden.
 *p = 0,0024

Kliiniset tulokset viikolla 104

Telbivudiinihoitoa saaneiden potilaiden kliiniset tulokset viikolla 104 olivat kaiken kaikkiaan yhdenmukaiset viikon 52 tuloksiin nähden, mikä osoittaa, että telbivudiinihoitoa saaneiden vaste hoidon tehoon säilyi, kun hoitoa jatkettiin.

HBeAg-positiivisten potilaiden hoitovaste (63 % vs 48 %; p < 0,0001) ja keskeiset toissijaiset päätapahtumat (HBV DNA:n keskimääräinen väheneminen log₁₀-arvon perusteella: -5,74 vs -4,42; p < 0,0001, HBV DNA:ta ei todettavissa: 56 % vs 39 %; p < 0,0001 ja ALAT-arvon normalisoituminen 70 %:lla vs 62 %:lla) osoitti telbivudiini- ja lamivudiinihoidon välisen eron suurentuneen viikolla 104. Telbivudiinin käytön yhteydessä havaittiin myös useammin HBeAg:n häviäminen (35 % vs 29 %) ja serokonversio (30 % vs 25 %). Potilasalaryhmässä, jossa hoitoa edeltäneet ALAT-arvot olivat kaksinkertaiset tai sitä suuremmat viitearvojen ylärajaan nähden (320 huomattavasti suurempi osuus telbivudiinia saaneista potilaista (36 %) verrattuna lamivudiinia saaneisiin (28 %) potilaisiin saavutti HBeAg-serokonversion viikolla 104.

HBeAg-negatiivisilla potilailla erot hoitovasteessa (78 % vs 66 %) ja keskeisissä toissijaisissa päätapahtumissa (HBV DNA:n keskimääräinen väheneminen log₁₀-arvon perusteella: -5,00 vs -4,17, ja HBV DNA:ta ei todettavissa: 82 % vs 57 %; p < 0,0001) olivat suurempia telbivudiinihoidon yhteydessä viikkoon 104 saakka. ALAT-arvojen normalisoitumisprosentti (78 % vs 70 %) oli edelleen suurempi viikkoon 104 mennessä.

Ennustettavuus viikolla 24

HBV DNA:ta ei ollut todettavissa viikolla 24 telbivudiinihoitoa saaneista HBeAg-positiivisista 203 potilaalla (44%) ja HBeAg-negatiivisista 177 potilaalla (80 %).

Viikon 24 HBV DNA -tulokset ennustivat sekä HBeAg-positiivisten että HBeAg-negatiivisten potilaiden osalta myönteistä pitkäaikaista hoitotulosta. Telbivudiinihoitoa saaneilla potilailla, jotka olivat viikkoon 24 mennessä saavuttaneet PCR-menetelmällä määritellyn HBV DNA -määrän laskun alle havainnointirajan, oli useimmin HBV DNA -määrä alle havainnointirajan ja HBeAg-serokonversio (HBeAg-positiivisilla potilailla) ja harvimmin virologisen vasteen menetyksiä viikolla 104.

Taulukossa 7 on esitetty sekä HBeAg-positiivisten että HBeAg-negatiivisten potilaiden hoitotulokset viikolla 104 viikon 24 HBV DNA -arvojen perusteella.

Taulukko 7 Telbivudiinihoitoa saaneiden keskeiset tehon päätetapahtumat viikolla 104 seerumin HBV DNA -arvojen perusteella NV-02B-007 (GLOBE) -tutkimuksessa

HBV DNA viikolla 24	Keskeisten tehon muuttujien tulokset viikolla 104 viikon 24 tulosten perusteella				
	Hoitovaste n/N (%)	HBV DNA:ta ei mitattavissa n/N (%)	HBeAg - serokonversio n/N (%)	ALAT-arvon normalisoituminen n/N (%)	virologisen vasteen menetys* n/N (%)
HBeAg-positiivinen					
<300 kopiota/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopiota/ml - <3 log ₁₀ kopiota/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopiota/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negatiivinen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<300 kopiota/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopiota/ml - <3 log ₁₀ kopiota/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopiota/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = ei soveltu

* Virologisen vasteen menetys arvioitu ”1 log:n suureneminen pienimmästä arvosta” viikolla 104

Tutkimus NV-02B-015

Tutkimuksessa NV-02B-015 varmistettiin NV-02B-007 (GLOBE) -tutkimuksen tulokset tehosta ja turvallisuudesta. Tämä tutkimus on vaiheen III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa verrattiin kerran vuorokaudessa annettua 600 mg:n telbivudiiniannosta kerran vuorokaudessa annettuun 1000 mg:n lamivudiiniannokseen 104 viikon mittaisen hoitojakson ajan 332 kiinalaisilla kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisillä kiinalaisilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa nukleosidivalmisteilla.

Tutkimus CLDT600A2303 - 208 viikon kliiniset tulokset

Tutkimus CLDT600A2303 oli avoin, 104 viikkoa kestänyt jatkotutkimus, johon osallistui kompensoitunutta kroonista hepatiitti B:tä sairastavia potilaita, jotka aiemmin olivat saaneet telbivudiinihoitoa 2 vuoden ajan mukaanlukien potilaita tutkimuksista NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015. Tutkimuksesta saatiin teho- ja turvallisuustietoja jatkuvasta, 156 ja 208 viikkoa kestäneestä telbivudiinihoidosta. Potilailla, joilla ei ollut mitattavissa HBV DNA:ta viikolla 24, todettiin paremmat tulokset myös viikoilla 156 ja 208 (taulukko 8).

Taulukko 8 Tutkimuksista NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 ja CLDT600A2303 saatujen, tehoa koskevien tietojen yhdistetty analyysi

	Viikko 52	Viikko 104	Viikko 156	Viikko 208
<i>HBeAg-positiiviset potilaat (n = 293*)</i>				
HBV DNA -määrän pysyminen mittaamattomissa (<300 kopiota/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
HBV DNA -määrän pysyminen mittaamattomissa (<300 kopiota/ml) sellaisilla potilailla, joilla HBV DNA:ta ei ollut mitattavissa viikolla 24	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (136/159)	87,9 % (109/124)
Kumulatiivinen HBeAg-serokonversion aste (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Kumulatiivinen HBeAg-serokonversion aste potilailla, joilla HBV DNA:ta ei ollut mitattavissa viikolla 24 (%)	40,1 % (65/162)	52,5 % (87/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Normalisoituneiden ALAT-arvojen pysyvyys	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
<i>HBeAg-negatiiviset potilaat (n = 209*)</i>				
HBV DNA -määrän pysyminen mittaamattomissa (<300 kopiota/ml)	96,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
HBV DNA -määrän pysyminen mittaamattomissa (<300 kopiota/ml) sellaisilla potilailla, joilla HBV DNA:ta ei ollut mitattavissa viikolla 24	97,8 % (175/179)	96,5 % (195/202)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Normalisoituneiden ALAT-arvojen pysyvyys	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

* Sellaisia potilaita, joilla ei ilmennyt virologista resistenssiä heidän tullessaan CLDT600A2303-jatkotutkimukseen, oli 502 (293 HBeAg-positiivista ja 209 HBeAg-negatiivista).

Tutkimus CLDT600ACN04E1 - hoidon vaikutukset maksan histologiaan

CLDT600ACN04E1-tutkimuksessa 57 potilasta, joilta oli otettu pariutetut maksabiopsiat lähtötasossa ja keskimäärin 260,8 hoitoviikon jälkeen, arvioitiin histologisten maksamuutosten varalta (38 HBeAg-positiivista ja 19 HBeAg-negatiivista).

- Lähtötason keskimääräinen Knodellin nekroinflammatorinen indeksi 7,6 (SD = 2,9) parani arvoon 1,4 (SD = 0,9) ($p < 0,0001$) keskimääräisen muutoksen ollessa -6,3 (SD = 2,8). Knodellin nekroinflammatorinen indeksi ≤ 3 (ei yhtään tai vain hyvin vähäistä nekroinflammaatiota) todettiin 98,2 %:lla (56/57) potilaista.
 - Lähtötason keskimääräinen Ishakin fibroosi-indeksi 2,2 (SD = 1,1) parani arvoon 0,9 (SD = 1,0) ($p < 0,0001$) keskimääräisen muutoksen ollessa -1,3 (SD = 1,3). Ishakin fibroosi-indeksiä ≤ 1 (ei lainkaan tai vain hyvin vähäistä fibroosia) todettiin 84,2 %:lla (48/57) potilaista.
- Muutokset Knodellin nekroinflammatorisessa indeksissä ja Ishakin fibroosi-indeksissä olivat samanlaiset HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla.

CLDT600A2303 – HBeAg-vasteen säilyminen hoidon lopettamisen jälkeen

Tutkimukseen CLDT600A2303 otettiin HBeAg-positiivisia potilaita tutkimuksista NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015 hoidon lopettamisen jälkeistä seuranta varten. Nämä potilaat olivat saaneet ≥ 52 viikkoa telbivudiinihoitoa, ja heillä oli todettu HBeAg:n häviönsä vähintään 24 viikon ajaksi sekä HBV DNA:ta olleen $< 5 \log_{10}$ kopiota/ml viimeisen hoidon aikaisen tutkimuskäynnin yhteydessä. Lääkityksen mediaanikesto oli 104 viikkoa. Kun mediaani seuranta-aika hoidon lopettamisen jälkeen oli 120 viikkoa, suurimmalla osalla telbivudiinia saaneista HBeAg-positiivisista potilaista todettiin HBeAg:n edelleen pysyneen poissa (83,3 %; 25/30) ja HBeAg-serokonversion säilyneen (79,2 %; 19/24). HBV DNA -määrän keskiarvo oli $3,3 \log_{10}$ kopiota/ml sellaisilla potilailla, joiden HBeAg-serokonversio oli säilynyt, ja 73,7 %:lla heistä HBV DNA -määrä oli $< 4 \log_{10}$ kopiota/ml.

Kliininen resistenssi

Tutkimuksessa NV-02B-007 (GLOBE; $n = 680$) genotyypistä resistenssiä testattiin virologisen rebound-vasteen (HBV DNA -määrän todenmukainen lisääntyminen $\geq 1 \log_{10}$ kopia/ml HBV DNA -määrän alimmasta arvosta) osoittaneilta potilailta.

Viikolla 48 todettiin virologinen rebound-vaste havaittavissa olevien HBV-resistenssimutaatioiden kera 5 %:lla (23/458) HBeAg-positiivisista potilaista ja 2 %:lla (5/222) HBeAg-negatiivisista potilaista.

Tutkimukset NV-02B-007 (GLOBE) ja CLDT600A2303 - genotyypisen resistenssin kumulatiiviset luvut

Alkuperäiset genotyypisen resistenssin kumulatiiviset analyysit viikoilla 104 ja 208 perustuivat ITT-populaatioon, ja niihin otettiin mukaan kaikki ne potilaat, jotka jatkoivat hoitoaan vuoteen 4 saakka, riippumatta potilaiden HBV DNA -määrästä. Pivotaalitutkimukseen NV-02B-007 (GLOBE) alun alkaen osallistuneista 680 potilaasta 517 (76 %) otettiin mukaan tutkimukseen CLDT600A2303, jonka tarkoituksena oli jatkaa telbivudiinihoitoa yhteensä jopa 208 viikon ajan. Näistä 517 potilaasta 159 potilaalla (HBeAg-positiivisia = 135 ja HBeAg-negatiivisia = 24) oli todettavissa HBV DNA:ta.

Kumulatiiviset genotyypisen resistenssin luvut viikkoon 104 mennessä olivat HBeAg-positiivisilla potilailla 25,1 % (115/458) ja HBeAg-negatiivisilla potilailla 10,8 % (24/222).

Koko ITT-populaation kattavassa analyysissä kumulatiiviset resistenssiluvut neljännen hoitovuoden kohdalla olivat 40,8 % (131/321) HBeAg-positiivisten potilaiden osalta ja 18,9 % (37/196) HBeAg-negatiivisten potilaiden osalta.

Kumulatiiviset genotyypiset resistenssiluvut arvioitiin myös sellaisen matemaattisen kaavan avulla, jossa huomioitiin vain ne potilaat, joilla ei ollut todettavissa HBV DNA:ta kulloinkin kyseessä olevan vuoden alussa. Kumulatiiviset resistenssiluvut neljännen hoitovuoden kohdalla olivat tässä analyysissä 22,3 % HBeAg-positiivisilla potilailla ja 16,0 % HBeAg-negatiivisilla potilailla.

Tutkimuksessa NV-02B-007 (GLOBE) potilailla, joilla virologinen vaste menetettiin 104 viikkoon mennessä resistenssi oli matalampi potilailla, joiden HBV DNA -arvo oli <300 kopiota/ml viikolla 24 kuin potilailla, joiden HBV DNA -arvo oli ≥ 300 kopiota/ml viikolla 24. HBeAg-positiivisilla potilailla, joiden HBV DNA -arvo oli <300 kopiota/ml viikolla 24 resistenssiä esiintyi 1 %:lla (3/203) viikolla 48 ja 9 %:lla (18/203) viikolla 104, kun taas potilailla, joiden HBV DNA -arvo oli ≥ 300 kopiota/ml resistenssiä esiintyi 8 %:lla (20/247) viikolla 48 ja 39 %:lla (97/247) viikolla 104. HBeAg-negatiivisilla potilailla, joiden HBV DNA -arvo oli <300 kopiota/ml viikolla 24 resistenssiä ilmeni 0 %:lla (0/177) viikolla 48 ja 5 %:lla (9/177) viikolla 104, kun taas potilailla, joiden HBV DNA -arvo oli ≥ 300 kopiota/ml resistenssiä esiintyi 11 %:lla (5/44) viikolla 48 ja 34 %:lla viikolla 104.

Genotyypisten mutaatioiden muodot ja ristiresistenssi

Genotyypianalyysi 203 arvioitavissa olleesta näyteparista, joissa HBV DNA -arvo oli $\geq 1\ 000$ kopiota/ml viikolla 104 tutkimuksessa NV-02B-007 (GLOBE), osoitti, että telbivudiiniresistenssiin liittyvä ensisijainen mutaatio oli rtM204I, johon liittyi usein mutaatiot rtL180M ja rtL801I/V ja harvemmin rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I ja rtA290V. Genotyypisen lääkeaineresistenssin kehittymiseen liittyviä hoitoa edeltäviä tekijöitä olivat: lamivudiinihoito, lähtötilanteen korkeammat HBV DNA -arvot, seerumin alhaisempi ALAT-arvo ennen hoitoa sekä suurempi paino/painoindeksi. Viikolla 24 esiintyneitä hoidon aikaisia vastamuuttujia, jotka ennustivat lääkeaineresistentin viruksen ilmaantumista viikkoon 104 mennessä olivat HBV DNA -arvo >300 kopiota/ml ja seerumin ALAT-arvon suureneminen.

Genotyypianalyysi 50 HBV-isolaatista, jotka olivat peräisin 208 viikkoa telbivudiinihoitoa CLDT600A2303-tutkimuksessa saaneista potilaista, osoitti samanlaisen resistenssiprofiilin kuin viikolla 104. Analyyseissä todettiin aina konversioita asemassa 80, 180 sekä polymorfisissa asemassa 91, 229 niissä sekvensseissä, joissa genotyypistä resistenssiä aiheuttava M204I-mutaatio ilmenee. Nämä mutaatiot ovat mitä todennäköisimmin ns. kompensatorisia mutaatioita. Yksi yksittäinen rtM204V-mutaatio sekä kaksi rtM204I/V/M-mutaatiota raportoitiin telbivudiinihoitoa saaneilla potilailla, joilla virologinen vaste menetettiin 208. hoitoviikkoon mennessä. Uusia mutaatioita ei raportoitu.

Ristiresistenssiä on havaittu HBV-antigeosidianealeilla (ks. kohta 4.4). Soluperäisissä analyyseissä lamivudiinille resistenttien HBV-antigeosidianealoiden, joissa oli joko rtM204I-mutaatio tai rtL180M/rtM204V-kaksoismutaatio, herkkyys telbivudiinille oli heikentynyt 1 000 -kertaisesti tai enemmän. Adefoviiri-resistenssiin liittyviä rtN236T- tai rtA181V-substituutioita koodaavien HBV:n herkkyys telbivudiinille muuttui selvästi vähentyneessä, rtN236T-substituutiolla noin 0,3-kertaisesti ja rtA181V-substituutiolla 4-kertaisesti (ks. kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Telbivudiinin kerta-annosten ja toistettujen annosten farmakokinetiikkaa arvioitiin terveillä koehenkilöillä sekä kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla potilailla. Telbivudiinin farmakokinetiikkaa ei arvioitu suosittelulla 600 mg:n annoksella kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla potilailla. Vaikkeenkin telbivudiinin farmakokinetiikka on samankaltainen molemmissa ryhmissä.

Imeytyminen

Terveille koehenkilöille (n = 42) suun kautta annettujen 600 mg:n telbivudiinikerta-annosten jälkeen telbivudiinin huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa oli $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (keskiarvo \pm keskihajonta) ja se ilmeni 3,0 tuntia (mediaani) annoksen antamisen jälkeen. Telbivudiinin AUC-arvo ($AUC_{0-\infty}$) oli $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (keskiarvo \pm keskihajonta). Systeemistä altistusta (C_{max} , AUC) osoittavien arvojen vaihtelu yksilöiden välillä (CV %) oli tyypillisesti noin 30 %.

Ruoan vaikutus suun kautta annetun valmisteen imeytymiseen

Kun 600 mg:n kerta-annos annettiin ruokailun yhteydessä, telbivudiinin imeytyminen ja altistus säilyivät muuttumattomina.

Jakautuminen

Telbivudiinin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on vähäistä *in vitro* (3,3 %).

Biotransformaatio

Telbivudiinin metaboliitteja ei havaittu, kun ¹⁴C-telbivudiinia annettiin ihmiselle. Telbivudiini ei ole sytokromi P450 (CYP450) -entsyymijärjestelmän substraatti, estäjä eikä indusoija.

Eliminaatio

Kun huippupitoisuus on saavutettu, plasman telbivudiinialtistus pieneni bi-eksponentiaalisesti, jolloin sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli $41,8 \pm 11,8$ tuntia. Telbivudiini eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana aineena virtsaan. Telbivudiinin munuaisten puoliintumisaika on lähellä normaalia glomerulaarista suodatusnopeutta, mikä viittaa siihen, että suodattuminen on pääasiallinen erittymismekanismi. Noin 42 % annoksesta havaittiin virtsasta seitsemän päivän ajan suun kautta annetun 600 mg:n telbivudiinikerta-annoksen antamisen jälkeen. Koska erittyminen munuaisten kautta on vallitseva eliminaatioreitti, lääkkeen antovälillä on muutettava kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ja hemodialyysihoidossa oleville potilaille (ks. kohta 4.2).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Telbivudiinin farmakokinetiikka on annosriippuvainen annosvälillä 25–1 800 mg. Vakaa tila saavutettiin kerran vuorokaudessa tapahtuvassa annossa 5–7 vuorokauden kuluttua, jolloin kumuloituminen oli systeemisellä altistuksella noin 1,5 -kertaista, mikä viittaa siihen, että kumuloitumisen puoliintumisaika on noin 15 tuntia. Kun telbivudiinia annettiin 600 mg kerran vuorokaudessa, vakaan tilan pienimmät pitoisuudet plasmassa olivat noin 0,2–0,3 µg/ml.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Telbivudiinin farmakokinetikassa ei ole merkittäviä sukupuoleen liittyviä eroja.

Rotu

Telbivudiinin farmakokinetikassa ei ole merkittäviä rotuun liittyviä eroja.

Pediatriset potilaat ja iäkkäät (≥65-vuotiaat)

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty pediatrisilla eikä iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Telbivudiinin (200, 400 ja 600 mg) kerta-annoksen farmakokinetiikkaa on arvioitu potilailla (jotka eivät sairastaneet kroonista hepatiitti B:tä), jotka sairastivat eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuman perusteella arvioituna). Taulukossa 9 esitettyjen tulosten perusteella telbivudiinin antovälin muuttamista suositellaan, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Taulukko 9 Telbivudiinin farmakokineettiset muuttujat (keskiarvo ± keskihajonta) potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa

	Munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma ml/min)				
	Normaali (>80) (n = 8) 600 mg	Lievä (50–80) (n = 8) 600 mg	Kohtalainen (30–49) (n = 8) 400 mg	Vaikea (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ hemodialyysi (n = 6) 200 mg
C _{max} (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
AUC _{0-∞} (µg·h/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
Munuaispuhdistuma (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

*loppuvaiheen munuaissairaus, end-stage renal disease

Hemodialyysihoidoa saavat munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Hemodialyysi (enintään 4 tuntia) vähentää telbivudiinin systeemistä altistusta noin 23 %. Kreatiniinipuhdistuman mukaisen antovälin muuttamisen lisäksi rutiiniluonteisen hemodialyysihoidon aikana muu annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2). Telbivudiini tulee antaa hemodialyysin jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Telbivudiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla (jotka eivät sairastaneet kroonista hepatiitti B:tä), jotka sairastivat eriasteista maksan vajaatoimintaa sekä joillakin yksittäisillä dekompensoitua maksasairautta sairastaneilla potilailla. Telbivudiinin farmakokinetiikassa ei ilmennyt merkittäviä muutoksia maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla verrattuna potilaisiin, joilla vajaatoimintaa ei ollut. Näiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konvernaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Telbivudiinilla ei havaittu karsinogeenisuutta. Lisääntymistoksisuuden selvittämiseen vakiintuneissa kokeissa telbivudiinilla ei todettu näyttöä suorista toksisista vaikutuksista. Kaniineilla annoksiin, joilla telbivudiinialtistus oli 37 -kertainen ihmisen hoitoannoksella (600 mg) havaittuun altistukseen nähden, liittyi raskauden keskeytymisten ja ennenaikaisten synnytysten lisääntymistä. Tämän vaikutuksen katsottiin johtuvan emolle aiheutuneesta toksisuudesta.

Hedelmällisyyttä arvioitiin täysikasvuoisilla rotilla tehdyissä tavallisissa tutkimuksissa ja osana nuorilla rotilla tehtyä toksisuustutkimusta.

Täysikasvuisten rottien hedelmällisyys aleni, kun sekä naaras- että urosrotille annettiin 500 tai 1000 mg telbivudiinia/kg/vrk (alhaisempi hedelmällisyysindeksi rinnakkaisryhmiin verrattuna). Siittiöiden rakenne ja toiminta eivät kuitenkaan poikenneet normaalista, eikä kivesten tai munasarjojen histologiassa ollut mitään poikkeavaa.

Hedelmällisyyden laskusta ei havaittu merkkejä muissa tutkimuksissa, joissa joko uros- tai naarasrottia, joita hoidettiin ad 2000 mg/kg/vrk –annoksilla, parittelivat lääkitsemättömien rottien kanssa (systemisen altistuksen tasot n. 6-14 kertaa ihmisellä aikaansaatuja korkeammat).

Toksisuustutkimuksessa nuoria rottia hoidettiin päivinä 14-70 synnytyksen jälkeen ja ne parittelivat samaa hoitoa saavien rottien (ei sisarusten) kanssa. Hedelmällisyys laski ≥ 1000 mg/kg/vrk saaneilla pareilla, ja se ilmeni hedelmällisyyden ja parittelutiheyden vähenemisenä sekä sikiämistiheyden laskuna. Telbivudiinilla ei kuitenkaan ollut vaikutusta onnistuneesti paritelleiden naarasrottien munasarjojen, eikä kohdun toimintaa mittaaviin muuttujiin.

Korkein haitaton annostaso (NOAEL) hedelmällisyys- ja parittelumuuttujien suhteen nousi tasolle 250 mg/kg/vrk, jolloin altistus oli 2,5-2,8 kertaa suurempi kuin hoitoannoksilla aikaansaatu altistus ihmisillä, joilla on normaali munuaistoiminta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Natriumtärkkelysglykolaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste

Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli
Talkki
Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto-aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/alumiiniläpipainopakkaus

Pakkauskoot: 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. huhtikuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sebivo 20 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 20 mg telbivudiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi 600 mg:n (30 ml:n) annos oraaliliuosta sisältää noin 47 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sebivo on tarkoitettu kroonisen hepatiitti B:n hoitoon aikuispotilaille, joilla on kompensoitunut maksasairaus ja näyttöä virusten monistumisesta, jatkuvasti koholla olevista veren alaniiniaminotransferaasipitoisuuksista (ALAT) ja histologista näyttöä aktiivisesta tulehduksesta ja/tai fibroosista.

Sebivo-hoidon aloittamista tulee harkita ajoastaan silloin, kun vaihtoehtoista antiviraalista lääkettä, jolla resistenssin kehittyminen on vähäisenä, ei ole saatavilla tai sen käyttö ei ole tarkoituksenmukaista.

Katso kohdasta 5.1 lisätietoja tutkimuksesta ja potilaiden erityisominaisuuksista, joihin tämä käyttöaihe perustuu.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon voi aloittaa vain kroonisen hepatiitti B-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Annostus

Yksittäinen Sebivo-annos on 30 ml (mikä vastaa 600 mg:n annosta) kerran vuorokaudessa.

Hoidonaikainen seuranta

Hoivovasteen 24 viikon kohdalla on osoitettu ennustavan hoidon pidempiaikaista vastetta (ks. taulukko 7 kohdassa 5.1). HBV DNA -pitoisuutta on seurattava 24. hoitoviikon aikana täyden virologisen vasteen (HBV DNA alle 300 kopiota/ml) varmistamiseksi. Potilaille, joilla HBV DNA on mitattavissa vielä 24 hoitoviikon jälkeen, tulee harkita hoidon muuttamista.

HBV DNA -pitoisuutta on seurattava kuuden kuukauden välein hoitovasteen säilymistä varmistamiseksi. Jos potilaalla todetaan ensimmäisen hoitovasteen jälkeen missä tahansa vaiheessa hoitoa positiivinen HBV DNA -tulos, on hoidon muuttamista harkittava. Optimaalisen hoidon tulee perustua resistenssitestaukseen.

Hoidon kesto

Hoidon optimaalista kestoja ei tiedetä. Hoidon lopettamista on harkittava seuraavissa tilanteissa:

- HBeAg-positiivisilla potilailla, jotka eivät sairasta kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään 6–12 kuukautta sen jälkeen, kun serokonversio (HBeAg:n häviäminen ja HBV DNA:n häviäminen anti-HBe määrityksessä) on varmistettu tai HBsAg-serokonversio tapahtuu tai on näyttöä hoidon tehon häviämisestä. Seerumin ALAT- ja HBV DNA -arvoja tulee seurata säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen, jotta voidaan havaita mahdollinen myöhäinen taudin virologinen uusiutuminen.
- HBeAg-negatiivisilla potilailla, jotka eivät sairasta kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään 12 kuukautta HBsAg-serokonversioon saakka tai kunnes saadaan näyttöä hoidon tehon häviämisestä. Kun pitkäaikaista hoitoa jatketaan yli kahden vuoden ajan, suositellaan potilaan tilan säännöllistä uudelleenarviointia potilaalle valitun hoidon jatkamisen tarpeenmukaisuuden varmistamiseksi.

Annoksen unohtuminen

Jos annos jää väliin, potilas voi ottaa väliin jääneen annoksen viimeistään 4 tuntia ennen seuraavaa aikataulun mukaista annosta. Seuraava annos on otettava tavanomaiseen aikaan.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Saatavilla ei ole tietoa, joka tukisi erityisiä annossuosituksia yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Telbivudiinin suositusannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on ≥ 50 ml/min. Annosta on syytä muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min, samoin kuin hemodialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Vuorokausiannoksen pienentämistä suositellaan käyttäen Sebivo-oraaliliuosta alla olevassa taulukossa 1 esitetyllä tavalla. Jos oraaliliuoksen käyttö ei ole mahdollista, vaihtoehtoisesti voidaan käyttää Sebivo kalvopäällysteisiä tabletteja ja annostus tulee sovittaa pidentämällä annosväliä taulukossa 1 esitetyllä tavalla.

Taulukko 1 Sebivo-hoidon annostuksen säätäminen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla*

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Telbivudiini 20 mg/ml oraaliliuos Vuorokausiannoksen sovittaminen	Telbivudiini 600 mg kalvopäällysteinen tabletti Vaihtoehtoinen** annoksen sovittaminen annosväliä pidentämällä
≥ 50	600 mg (30 ml) kerran vuorokaudessa	600 mg kerran vuorokaudessa
30–49	400 mg (20 ml) kerran vuorokaudessa	600 mg 48 tunnin välein
15–29 (ei vaadi dialyysiä)	200 mg (10 ml) kerran vuorokaudessa	600 mg 72 tunnin välein
ESRD*	120 mg (6 ml) kerran vuorokaudessa	600 mg 96 tunnin välein

* Loppuvaiheen munuaissairaus (end-stage renal disease)

** Mikäli oraaliliuoksen käyttö ei ole mahdollista

Ehdotetut annosmuutokset on saatu ekstrapolaation perusteella eivätkä ehkä ole parhaita mahdollisia. Näiden annosmuutoksista annettujen ohjeiden tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu kliinisesti. Siksi näiden potilaiden tarkkaa kliinistä seuranta suositellaan.

Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavat

Sebivo tulee antaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville hemodialyysin jälkeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Sebivo-hoidon suositeltua annostusta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Sebivo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Sebivo otetaan suun kautta, ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Telbivudiinin yhteiskäyttö pegyloidun tai standardi interferoni alfan kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kroonisen hepatiitti B:n vakavaa akuuttia pahenemista ilmenee suhteellisen usein ja sille on luonteensa vuoksi veressä ALAT-arvojen tilapäinen kohoaminen. Viruslääkehoidon aloittamisen jälkeen veressä ALAT-arvo voi kohota osalla potilaista, kun taas veressä HBV DNA -pitoisuus pienenee (ks. kohta 4.8). Telbivudiinihoitoa saaneilla tilan paheneminen tapahtui keskimäärin 4-5 viikon kuluttua. ALAT-arvojen äkillistä huomattavaa kohoamista tapahtui yleisesti ottaen useammin HBeAg-positiivisilla potilailla kuin HBeAg-negatiivisilla potilailla. Kompensoitunutta maksasairautta sairastavilla tällaiseen veressä ALAT-arvon suurenemiseen ei yleensä liity veressä bilirubiiniarvojen suurenemista eikä muita maksan epätasapainotilan oireita (dekompenzaatio). Maksan dekompenzaation riski, ja siitä aiheutuva hepatiitin pahenemisen riski, voi olla suurentunut kirroosia sairastavilla potilailla. Näiden potilaiden tilaa olisi siksi seurattava tarkoin.

Hepatiitin pahenemista on raportoitu myös potilailla, jotka ovat lopettaneet hepatiitti B:hen saamansa hoidon. Hoidon jälkeisen ALAT-arvojen äkilliseen huomattavaan suurenemiseen liittyy tavallisesti seerumin HBV DNA-pitoisuuden nousu, ja suurin osa näistä tapauksista on osoittautunut itsestään rajoittuviksi. Tästä huolimatta on saatu raportteja vaikea-asteisesta – ja toisinaan kuolemaan johtaneesta – hoidon jälkeisestä tilan pahenemisesta. Maksan toimintaa on siksi seurattava säännöllisin väliajoin sekä kliinisin seurantamenetelmin että laboratoriotutkimuksin vähintään 6 kuukauden ajan hepatiitti B-hoidon lopettamisen jälkeen.

Maitohappoasidoosi

Markkinoille tulon jälkeen telbivudiinilla on raportoitu harvinaisia maitohappoasidoositapauksia. Tapaukset johtuivat usein toisista vakavista sairauksista (esim. rhabdomyolyyysi) ja/tai liittyivät muihin lihaskuituvaurioihin (esim. myopatia, myosiitti). Osa tapauksista liittyi myös haimatulehdukseen, maksan vajaatoimintaan/rasvoittumiseen ja munuaisten vajaatoimintaan. Joissakin tapauksissa rhabdomyolyyysiin liittyvän maitohappoasidoosin yhteydessä raportoitiin kuolemantapauksia. Potilaita tulee seurata tarkasti.

Telbivudiinihoito on lopetettava, kun ilmenee tuntemattomasta syystä johtuvaa metabolista asidoosia / maitohappoasidoosia. Hyvänlaatuiset ruoansulatusoireet, kuten pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu, voivat olla merkkejä maitohappoasidoosin kehittymisestä.

Vaikutukset lihaksiin

Myopatiaa ja myalgiaa on ilmoitettu telbivudiinin käytön yhteydessä useita viikkoja tai kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Rabdomyolyyysitapauksia on raportoitu telbivudiinin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.8).

Myopatia, joka määritellään pitkäkestoiseksi selittämättömäksi lihassäryksi ja/tai lihasten heikkoudeksi kreatiiniкинаasiarvojen (CK) poikkeavan suurenemisen voimakkuudesta riippumatta, tulisi huomioida kaikilla potilailla, joilla esiintyy epämääräistä, selittämätöntä lihaskipua, lihasten arkuutta, lihasten heikkoutta tai lihastulehdusta (määritelty myopatiaksi, jossa on histologisesti merkkejä lihasvauriosta). Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan lääkärille viipymättä, jos heillä ilmenee jatkuvasti pysyvää selittämätöntä lihasten särkyä, kipua, arkuutta tai heikkoutta. Jos jotakin näistä oireista ilmoitetaan, lihakset on tutkittava tarkoin lihasten toiminnan arvioimiseksi. Telbivudiinihoito on lopetettava, jos myopatia todetaan.

Myopatian riskin suurenemisesta ei ole tietoa telbivudiinihoidon yhteydessä, kun samanaikaisesti käytetään muita lääkevalmisteita, joiden käyttöön liittyy myopatiaa (esim. statiinit, fibrinaatit tai siklosporiini). Jos lääkäri harkitsee samanaikaista hoitoa lääkeaineilla, joiden käyttöön liittyy myopatiaa, mahdolliset hyödyt ja haitat on punnittava huolellisesti ja potilaan tilaa on seurattava siltä varalta, että hänelle kehittyy myopatiaan viittaavia merkkejä tai oireita.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa on raportoitu melko harvoin telbivudiinihoitoa saaneilla potilailla. Jos perifeeristä neuropatiaa epäillään, tulee telbivudiinihoito arvioida uudelleen (ks. kohta 4.8).

Perifeerisen neuropatian kehittymisen riskin on havaittu suurenevan yhdessä tutkimuksessa, kun telbivudiinia ja pegyloitua interferoni alfa-2a:tä käytettiin samanaikaisesti (ks. kohta 4.5). Vastaavaa riskiä ei voida poissulkea muiden interferoni alfojen osalta (pegyloitu tai standardi). Telbivudiinin ja interferoni alfan (pegyloitu tai standardi) yhteiskäytön hyötyä ei myöskään ole nykyisellään osoitettu. Tästä johtuen telbivudiinin ja pegyloidun tai standardi interferoni alfan yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Munuaisten toiminta

Telbivudiini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta ja sen vuoksi annosvälin muuttamista suositellaan, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min, myös hemodialyysiä saavilla potilailla. Annosvälin muuttamisen tehoa ei ole arvioitu kliinisesti. Sen vuoksi virologista vastetta on seurattava tarkoin, jos potilaan annosväliä on pidennetty (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kompensoitunutta kirroosia sairastavat

Telbivudiinin käytössä kirroosia sairastavilla potilailla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta, koska tietoa on saatavilla vain vähän (noin 3 % kliiniseen tutkimukseen rekrytoituista potilaista sairasti kirroosia). Ko. potilaita tulee seurata tarkoin kliinisten, biokemiallisten ja virologisten hepatiitti B:hen liittyvien muuttujien suhteen sekä hoidon aikana että sen jälkeen.

Dekompensoitunutta kirroosia sairastavat

Valmisteen tehosta ja turvallisuudesta dekompensoitunutta kirroosia sairastaville ei ole riittävästi tietoa.

Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet nukleosidi-/nukleotidianalogeja

Telbivudiini ei vaikuta *in vitro* HBV-kantoihin, jossa on rtM204V/rtL180M- tai rtM204I-mutaatioita (ks. kohta 5.1). Telbivudiinin käyttö ainoana lääkkeenä ei ole vaihtoehto potilaille, joiden hepatiitti B -infektion on osoitettu olevan resistentti lamivudiinille. Potilaat, jotka eivät ole saaneet virologista vastetta yli 24 viikon lamivudiinihoidon aikana, eivät todennäköisesti hyödy telbivudiinihoidosta. Tällä hetkellä ei ole olemassa kliinistä tietoa, jonka perusteella voitaisiin kunnolla arvioida lamivudiinilla hoidetuille potilaille koituvia hyötyjä ja riskejä vaihdettaessa telbivudiinihoitoon niillä potilailla, jotka ovat saaneet täyden virologisen vasteen lamivudiinihoidon aikana.

Telbivudiinista ei ole tietoa sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on todettu adefoviirille resistentti hepatiitti B -viruksen yksittäinen rtN236T- tai A181V-mutaatio. Soluissa tehtyjen määritysten tulokset osoittivat, että adefoviiriresistenssiin liittyvä A181V-substituutio oli 1,5 – noin 4 kertaa vähemmän herkkä telbivudiinille.

Maksasiirteet saaneet

Telbivudiinin tehoa ja turvallisuutta maksasiirteet saaneille potilaille ei tiedetä.

Iäkkäät

Telbivudiinilla tehtyihin kliinisiin lääketutkimuksiin ei osallistunut erityisesti 65 -vuotiaita tai vanhempia potilaita, joten ei pystytä määrittelemään eroaako heidän vasteensa nuorempien potilaiden vasteesta. Sebivon määräämisessä iäkkäille potilaille on oltava yleisesti ottaen varovainen, kun otetaan huomioon munuaisten toiminnan heikkenemisen yleisyys muun samanaikaisen sairauden tai muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vuoksi.

Muut erityisryhmät

Sebivo-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on hepatiitti B -infektion lisäksi muu infektio (esim. samanaikaisesti HIV-positiivisilla, hepatiitti C -infektioita tai hepatiitti D -infektioita sairastavilla).

Yleistä

Potilaille tulisi kertoa, ettei Sebivo-hoidon ole osoitettu vähentävän hepatiitti B -viruksen siirtymistä muihin seksuaalikkontaktin tai neikontaminaation välityksellä.

Telbivudiinin käyttöä lamivudiinin kanssa ei suositella, koska faasi II tutkimuksessa telbivudiinin ja lamivudiinin yhteishoidossa saatiin heikompi hoitovaste kuin yksin telbivudiinilla.

Teho- ja turvallisuustietoja muista antiviraalisista yhdistelmähoidoista telbivudiinin kanssa ei ole tällä hetkellä saatavilla.

Apua lääkkeeseen

600 mg:n (30 ml) annos Sebivo oraalliliuosta sisältää noin 47 mg natriumia, mikä olisi huomioitava vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden osalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska telbivudiini eliminoituu pääasiassa erittymällä munuaisten kautta, Sebivon samanaikainen käyttö munuaisten toimintaan vaikuttavien lääkeaineiden (kuten aminoglykosidit, loop-diureetit, platina-yhdisteet, vankomysiini, amfoterisiini B) kanssa voi vaikuttaa telbivudiinin ja/tai samanaikaisesti käytetyn lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa. Telbivudiinia on käytettävä varoen yhdessä näiden lääkevalmisteiden kanssa. Telbivudiinin vakaan tilan farmakokinetiikka pysyi muuttumattomana, kun sitä annettiin useina annoksina yhdessä lamivudiinin, adefoviirin,

dipivoksiilin, tenofoviiridisoproksiilifumaraatin, siklosporiinin tai pegyloidun interferoni alfa-2a:n kanssa. Se ei myöskään muuta lamivudiinin, adefoviirin, dipovoksiilin, tenofoviiridisoproksiilifumaraatin tai siklosporiinin farmakokinetiikkaa. Telbivudiinin vaikutuksista pegyloidun interferonin farmakokinetiikkaan ei voi tehdä varmoja johtopäätöksiä, koska pegyloidun interferoni alfa-2a:n pitoisuuksissa on huomattavaa vaihtelua yksilöiden välillä. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin telbivudiinin samanaikaista käyttöä annoksella 600 mg kerran vuorokaudessa yhdessä kerran viikossa ihon alle annosteltavan 180 µg:n pegyloidun interferoni alfa-2a -annoksen kanssa, saatiin viitteitä siitä, että tähän yhdistelmään liittyy suurentunut perifeerisen neuropatian kehittymisen riski. Näiden tapausten taustalla olevaa mekanismia ei tunneta (ks. kohta 4.4). Telbivudiinin yhteiskäyttö minkä tahansa interferoni alfaa sisältävän valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Telbivudiini ei ole sytokromi P450 (CYP450) -entsyymijärjestelmän substraatti, estäjä eikä induuttor (ks. kohta 5.2). Siksi CYP450 -välitteisten lääkkeiden yhteisvaikutusten mahdollisuus Sebivo-tablettien käytön yhteydessä on pieni.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Tiineillä rotilla ja kaniineilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että telbivudiini ei aiheuta istukan. Tiineillä kaniineilla tehdyt tutkimukset osoittivat emolle aiheutuneen toksisuuden johtaneen enneaikaiseen synnytykseen ja/tai tiineiden keskeytymiseen.

Rajalliset kliiniset tiedot (alle 300 raskaudesta) telbivudiinille altistumisesta ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana eivät viittaa synnytyksistä epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen, eivätkä laajat tiedot (yli 1000 raskaudesta) altistumisesta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistavaan toksisuuteen.

Sebivoa tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos hyödyt äidille ovat suuremmat kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Kirjallisuudesta saatujen tietojen mukaan toisen ja/tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana tapahtuvan telbivudiinialtistuksen on todettu vähentävän riskiä hepatiitti B -viruksen siirtymiselle äidistä lapseen, kun telbivudiinia on annettu hepatiitti B -immunoglobuliinin ja hepatiitti B -rokotuksen lisänä.

Imetys

Telbivudiini erittyy rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö telbivudiini äidinmaitoon. Äidit eivät saa imettää, jos ne käyttävät Sebivoa.

Hedelmällisyys

Telbivudiinin vaikutuksesta naisten tai miesten hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa.

Täysikasvuissa eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa hedelmällisyys aleni hieman, kun telbivudiinia annettiin sekä uros- että naarasrotille. Erillisessä nuorilla eläimillä tehdyssä tutkimuksessa haitalliset vaikutukset hedelmällisyyteen olivat suurempia, kun telbivudiinia annettiin molemmille sukupuolille (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sebivo-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusarviointi perustuu pääasiassa kahteen tutkimukseen, NV-02B-007:ään (GLOBE) ja NV-02B-015:een, joissa 1 699 kroonista hepatiitti B:tä sairastavaa potilasta sai kaksoissokkoutettua telbivudiini 600 mg/vrk -hoitoa (n = 847) tai lamivudiinihoitoa (n = 852) 104 viikon ajan.

104 viikkoa kestäneissä kliinisissä lääketutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset luokiteltiin voimakkuudeltaan useimmiten lieviksi tai kohtalaisiksi. Yleisimmät haittavaikutukset olivat luokan 3 tai 4 veren kreatiinikinaasin nousu (6,8 %), väsymys (4,4 %), päänsärky (3,0 %) ja pahoinvointi (2,6 %).

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 2 luetellaan haittavaikutukset MedDRA:n elinluokan ja yleisyyden perusteella seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutukset

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Harvinainen*	Maitohapposidoosi
Hermosto	
Yleinen	Heikkous, päänsärky
Melko harvinainen	Perifeerinen neuropatia, makuhäiriö, heikentynyt tunto, parestesiat, iskiasoireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Ripuli, veren lipaasiarvojen kohoaminen, pahoinvointi, vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen	Myopatia/myosiitti, nivelkipu, lihaskipu, raajojen kipu, selkäkipu, lihaskouristukset, niskakipu, kylkikipu
Harvinainen*	Rabdomyolyysi
Yleisoireita ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Väsymys
Melko harvinainen	Huonovointisuus
Tutkimukset	
Yleinen	Kohonnut veren kreatiinifosfokinaasiarvo, kohonnut veren alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut veren amylaasipitoisuus
Melko harvinainen	Kohonnut veren aspartaattiaminotransferaasiarvo

* Tämä haittavaikutus on ilmennyt markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei ole havaittu kontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhteydessä. Yleisyysluokituksen arvioinnissa on käytetty tilastollista laskukaavaa, jonka perusteena oli kliinisissä tutkimuksissa telbivudiinille altistuneiden potilaiden kokonaislukumäärä (n = 8 914).

Tiettyjen haittavaikutusten yksityiskohtaisemmat kuvaukset

Kreatiiniakinaasin nousu

NV-02B-007 (GLOBE)- ja NV-02B-015-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä 3. tai 4. asteen CK-arvojen kohoamista (>7x ULN) ilmeni hoitoviikkoon 104 mennessä 12,6 %:lla telbivudiinihoitoa saaneista potilaista (n = 847) ja 4,0 %:lla lamivudiinihoitoa saaneista (n = 846). CK-arvojen suureneminen oli useimmiten oireetonta ja hoitoa jatkettaessa CK-arvot tavallisesti pienenivät seuraavaan käyntiin mennessä.

ALAT-arvojen äkillinen suureneminen

Hoidonajan alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) äkillisen huomattavan suurenemisen ilmaantuvuus kahdessa tutkimushaarassa AASLD:n (American Association for the Study of Liver Diseases) määritelmän mukaisesti (ALAT-arvon suureneminen yli kaksinkertaiseksi lähtötilanteeseen nähden ja yli kymmenkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden) on esitetty alla taulukossa 3.

Taulukko 3 Yhteenveto hoidonajan ALAT-arvojen äkillisestä huomattavasta suurenemisesta - yhdistetyt tiedot tutkimuksista NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015

ALAT-arvojen äkillinen huomattava suureneminen: ALAT-arvojen suureneminen >2x lähtötilanteeseen nähden ja >10x ULN	Lamivudiini n/N (%)	Telbivudiini n/N (%)
Kaikkiaan	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Lähtötilanteesta viikkoon 24 saakka	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Viikosta 24 tutkimuksen loppuun	44/852 (5,3)	17/834 (2,0)

Maksan toiminnan säännöllisin väliajoin tehtävää seuranta suositellaan hoidon ajan (ks. kohta 4.4).

Hepatiitti B:n paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

Vakavia akuutteja hepatiitti B:n pahenemisia on raportoitu potilailla, jotka ovat lopettaneet hepatiitti B -hoidon, mukaan lukien telbivudiinihoito (ks. kohta 4.4).

Hoidon jälkeisen alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT-arvojen) äkillisen huomattavan suurenemisen esiintyvyyttä kahdessa hoitoryhmässä on kuvattu alla taulukossa 4.

Taulukko 4 Yhteenveto hoidon jälkeisten ALAT-arvojen äkillisestä huomattavasta suurenemisesta (IU/l) - yhdistetyt tiedot tutkimuksista NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015

	Lamivudiini n/N (%)	Telbivudiini n/N (%)
ALAT-arvojen äkillinen huomattava suureneminen		
ALAT-arvojen suureneminen >2x lähtötilanteeseen nähden ja >10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Tulokset viikolla 208

104 viikkoa kestäneen telbivudiinihoidon jälkeen 78 % NV-02B-007 (GLOBE) -tutkimukseen osallistuneista potilaista (530/680) ja 82 % NV-02B-015-tutkimukseen osallistuneista potilaista (137/167) siirtyi CLDT600A2303-jatkotutkimukseen (ks. kohta 5.1) jatkaakseen hoitoaan aina 208 viikkoon saakka. Lääkkeen pitkäaikaisturvallisuutta arvioitiin 655 potilaasta koostuneen populaation perusteella. Tähän ryhmään kuului 518 potilasta tutkimuksesta NV-02B-007 (GLOBE) ja 137 potilasta tutkimuksesta NV-02B-015. Kokonaisturvallisuusprofiilit yhdistetyistä analyyseistä 104 ja 208 hoitoviikkoon saakka olivat samanlaiset. Uusia 3. tai 4. asteen CK-arvojen nousuja ilmeni 15,9 %:lla potilaista, jotka saivat telbivudiinihoitoa 208 viikon ajan. Useimmissa tapauksissa 3. tai 4. asteen CK-arvojen nousut olivat oireettomia ja ohimeneviä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tahallista telbivudiinin yliannoksesta ei ole tietoa, mutta yksi tutkimuspotilas sai tahattomasti yliannoksen, josta ei aiheutunut oireita. Tutkitut annokset, enintään 1200 mg/vrk, olivat kolminkertaiset suositeltuun vuorokausiannokseen nähden ja ne siedettiin hyvin. Suurinta siedettyä telbivudiiniannosta ei ole määritelty. Yliannoksen yhteydessä seerivon käyttö on lopetettava ja potilaalle on annettava tarpeen mukaan yleistä elintoimintaa ja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemaattiset viruslääkkeet, nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät, ATC-koodi: J05AF11

Vaikutusmekanismi

Telbivudiini on syntetisoidytymidiiniknukleosidianalogi, joka vaikuttaa HBV DNA -polymeraasiin. Se fosforyloituu tehokkaasti solun kinaasien avulla vaikuttavaksi trifosfaatiksi, jonka puoliintumisaika solun sisällä on 14 tuntia. Telbivudiini-5'-trifosfaatti estää HBV DNA -polymeraasia (käänteiskopioijaentsyymi) kilpailemalla luontaisen substraatin, tymidiini-5'-trifosfaatin, kanssa. Telbivudiini-5'-trifosfaatin liittyminen viruksen DNA:han aiheuttaa DNA-ketjun päättymisen, mikä johtaa HBV:n replikaation estymiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Telbivudiini estää HBV:n sekä ensimmäisen juosteen ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) että toisen juosteen ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) synteesiä, ja sen on havaittu valikoituvan selvästi toisen juosteen muodostumisen estämiseen. Telbivudiini-5'-trifosfaatti ei sitä vastoin estä 100 μM pitoisuuteen saakka solujen DNA-polymeraaseja α , β , eikä γ . Mitokondrion rakennetta, toimintaa ja DNA-sisältöä selvittämissä analyyseissä telbivudiinilla ei ollut merkittäviä toksisia vaikutuksia 10 μM :n pitoisuuteen saakka eikä se lisännyt maitohapon tuotantoa *in vitro*.

Telbivudiinin antiviraalista vaikutusta arvioitiin *in vitro* HBV:tä ilmentävässä ihmisen hepatoomasolulinjassa 2.2.15. Telbivudiinipitoisuus, joka esti 50 % virussynteisistä (EC₅₀), oli noin 0,2 µM. Telbivudiinin antiviraalinen vaikutus kohdistuu erityisesti hepatiitti B -virukseen ja siihen liittyviin hepadnavirusiin. Telbivudiini ei vaikuttanut HI-virukseen *in vitro*. Telbivudiinin vaikutuksen puuttumista HI-virukseen ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Ohimenevää HIV-1-RNA:n määrän pienenemistä on raportoitu pienellä määrällä potilaita telbivudiinin annon jälkeen (ilman antiretroviraalista hoitoa). Tämän pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole määritelty.

Kliininen kokemus

Pitkäkestoisen (104 viikkoa) Sebivo-hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaikuttavalla aineella kontrolloidussa kliinisessä lääketutkimuksessa, joissa oli mukana 1 699 kroonista hepatiitti B:tä sairastavaa potilasta (NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015).

Tutkimus NV-02B-007 (GLOBE)

Tutkimus NV-02B-007 (GLOBE) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, monikansallinen vaiheen III tutkimus, jossa telbivudiinia verrattiin lamivudiiniin 104 viikon mittaisen hoitajakson aikana 1 367 kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet nukleosidihoitoa. Enemmistö tutkimukseen rekrytoituista potilaista oli aasialaisia. Tavallisimmat genotyypit olivat B (26 %) ja C (51 %). Pieni määrä (yhteensä 98) valkoihoisia potilaita sai telbivudiinihoitoa. Tietojen primaarianalyysi toimii, kun kaikki potilaat olivat olleet tutkimuksessa mukana 52 viikkoa.

HBeAg-positiiviset potilaat: Potilaiden keski-ikä oli 32 vuotta, 74 % oli miehiä, 82 % kuului aasialaiseen ja 12 % valkoihoiseen etniseen ryhmään ja 6 % oli aiemmin saanut alfainterferonihoitoa.

HBeAg-negatiiviset potilaat: Potilaiden keski-ikä oli 43 vuotta, 79 % oli miehiä, 65 % kuului aasialaiseen ja 23 % valkoihoiseen etniseen ryhmään ja 11 % oli aiemmin saanut alfainterferonihoitoa.

Kliiniset tulokset viikolla 52

Kliinisiä ja virologisia tehon päätetapahtumia arvioitiin erikseen HBeAg-positiivisten ja HBeAg-negatiivisten potilasryhmien osalta. Hoitovasteen ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty serologinen päätetapahtuma, jossa HBV DNA:n on vähennettävä arvoon alle 5 log₁₀ kopiota/ml ja siihen on liittyttävä joko seerumin HBeAg:n häviäminen tai ALAT-arvojen normalisoituminen. Toissijaisia päätetapahtumia olivat histologinen vaste, ALAT-arvojen normalisoituminen sekä erilaiset antiviraalisen tehon mittarit.

Hoitoa edeltävistä ominaisuuksista riippumatta useimmilla Sebivo-hoitoa saaneilla potilailla ilmeni histologinen, virologinen, biokemiallinen ja serologinen hoitovaste. Kun hoitoa edeltäneet ALAT-arvot olivat enintään kaksinkertaiset viitearvojen ylärajaan nähden ja hoitoa edeltänyt HBV DNA -arvo oli alle 9 log₁₀ kopiota/ml, HBeAg-positiivisten potilaiden HBeAg-serokonversiota esiintyi useammin. Potilailla, jotka saavuttivat HBV DNA -arvon alle 3 log₁₀ kopiota/ml viikkoon 24 mennessä oli paras hoitovaste. Kääntäen, jos potilaan HBV DNA -arvo oli yli 4 log₁₀ kopiota/ml viikolla 24, hoitotulos viikolla 52 ei ollut kovin suotuista.

Telbivudiinin hoitovaste oli lamivudiiniin verrattuna parempi HBeAg-positiivisilla potilailla (75,3 % verrattuna 67,0 % sai vasteen; p = 0,0047). Telbivudiinin hoitovaste ei ollut heikompi lamivudiiniin verrattuna HBeAg-negatiivisilla potilailla (75,2 % ja 77,2 % sai vasteen; p = 0,6187). NV-02B-007 (GLOBE) -tutkimuksessa valkoihoisilla antiviraalinen hoitovaste molemmilla lääkeaineilla oli heikompi. Kuitenkin on huomioitavaa, että valkoihoisten potilaiden määrä tutkimuksessa oli erittäin pieni (n = 98).

Viikolla 24 HBV DNA:ta ei ollut havaittavissa 203 HBeAg-positiivisella ja 177 HBeAg-negatiivisella tutkimuspotilaalla. Näistä HBeAg-positiivisista potilaista 95 %:lla ei enää havaittu HBV DNA:ta, 39 %:lla ilmeni HBeAg-serokonversio, 90 %:lla ALAT-arvo oli normalisoitunut viikolla 52 ja 0,5 %:lla havaittiin resistenssi viikolla 48. Vastaavasti näistä HBeAg-negatiivisista potilaista 96 %:lla ei enää havaittu HBV DNA:ta, 79 %:lla ALAT-arvo oli normalisoitunut viikolla 52 ja 0 %:lla havaittiin resistenssi viikolla 48.

Taulukossa 5 esitetään valitut virologiset, biokemialliset ja serologiset hoitotuloksen mittarit ja Taulukossa 6 esitetään histologinen vaste.

Taulukko 5 Virologiset, biokemialliset ja serologiset päätapahtumat viikolla 52 NV-02B-007 (GLOBE) -tutkimuksessa

Vastemuuttuja	HBeAg-positiivinen (n = 921)		HBeAg-negatiivinen (n = 446)	
	Telbivudiini 600 mg (n = 458)	Lamivudiini 100 mg (n = 463)	Telbivudiini 600 mg (n = 222)	Lamivudiini 100 mg (n = 224)
HBV DNA:n keskimääräinen väheneminen hoitoa edeltäneestä tilanteesta (log ₁₀ kopiota/ml) ± keskiarvon keskivirhe (SEM) ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,15) *	-4,40 (0,13)
% potilaista, joilla ei ole mitattavissa HBV DNA:ta PCR-menetelmällä	60 %*	40 %	88 %*	71 %
ALAT-arvon normalisoituminen ⁴	77 %	75 %	74 %	79 %
HBeAg-serokonversio ⁴	23 %	22 %	-	-
HBeAg:n häviäminen ⁵	26 %	23 %	-	-

¹ SEM: (Standard error of mean) keskiarvon keskivirhe

² Roche COBAS AmpliCor[®] PCR -analyysi (herkkyysraja ≤300 kopiota/ml).

³ HBeAg-positiivinen n = 443 ja HBeAg-negatiivinen n = 219 telbivudiiniryhmässä ja HBeAg-positiivinen n = 444, HBeAg-negatiivinen n = 219 lamivudiiniryhmässä. Ero tutkimusryhmien välillä johtuu tutkimuspotilaiden keskeytetystä tutkimuksessa sekä puuttuvista viikon 52 HBV DNA havainnoista.

⁴ HBeAg-positiivinen n = 440 ja HBeAg-negatiivinen n = 203 telbivudiiniryhmässä ja HBeAg-positiivinen n = 446, HBeAg-negatiivinen n = 207 lamivudiiniryhmässä. ALAT-arvon normalisoitumista arvioitiin vain potilailla, joiden ALAT-arvo oli ennen hoitoa viitearvojen ylärajan alapuolella.

⁵ n = 432 telbivudiiniryhmässä ja n = 442 lamivudiiniryhmässä. HBeAg:n serokonversiota ja häviämistä arvioitiin vain potilailla, joilla HBeAg oli ennen hoitoa havaittavissa.

*p < 0,0001

Taulukko 6 Histologinen paraneminen ja muutos Ishak-pisteytyksen (Ishak Fibrosis Score) perusteella viikolla 52 NV-02B-007 (GLOBE) -tutkimuksessa

	HBeAg-positiivinen (n = 921)		HBeAg-negatiivinen (n = 446)	
	Telbivudiini 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudiini 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudiini 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudiini 100 mg (n = 207) ¹
Histologinen vaste²				
Tila parantunut	71 %*	61 %	71 %	70 %
Tila ei parantunut	17 %	24 %	21 %	24 %
Ishak-pisteet³				
Tila parantunut	42 %	47 %	49 %	45 %
Ei muutosta	39 %	32 %	34 %	43 %
Tila pahentunut	8 %	7 %	9 %	5 %
Viikon 52 biopsiaa ei otettu	12 %	15 %	9 %	10 %

¹ Potilaat, jotka saaneet yhden tai useamman tutkimuslääkeannoksen ja joilta saatuksi otettavissa oleva maksabiopsia ennen hoitoa sekä Knodellin histologista vaikutusta mittaava indeksi (Knodell Histological Activity Index, HAI) lähtötilanteessa yli 3.
² Histologinen vaste määritelty Knodellin nekroinflammatoristen pisteiden (Knodell Necroinflammatory Score) ≥ 2 pisteen vähenemiseksi lähtötilanteeseen nähden, kun tila ei ole pahentunut Knodellin fibroosi-indeksin (Knodell Fibrosis Score) perusteella.
³ Ishak-pisteissä tilan paranemista osoittaa ≥ 1 pisteen väheneminen viikolla 52 lähtötilanteeseen nähden.
 *p = 0,0024

Kliiniset tulokset viikolla 104

Telbivudiinihoitoa saaneiden potilaiden kliiniset tulokset viikolla 104 olivat kaiken kaikkiaan yhdenmukaiset viikon 52 tuloksiin nähden, mikä osoittaa, että telbivudiinihoitoa saaneiden vaste hoidon tehoon säilyi, kun hoitoa jatkettiin.

HBeAg-positiivisten potilaiden hoitovaste (63 % vs 48 %; p < 0,0001) ja keskeiset toissijaiset päätapahtumat (HBV DNA:n keskimääräinen väheneminen log₁₀-arvon perusteella: -5,74 vs -4,42; p < 0,0001, HBV DNA:ta ei todettavissa: 56 % vs 39 %; p < 0,0001 ja ALAT-arvon normalisoituminen 70 %:lla vs 62 %:lla) osoitti telbivudiini- ja lamivudiinihoidon välisen eron suurentuneen viikolla 104. Telbivudiinin käytön yhteydessä havaittiin myös useammin HBeAg:n häviäminen (35 % vs 29 %) ja serokonversio (30 % vs 25 %). Potilasalaryhmässä, jossa hoitoa edeltäneet ALAT-arvot olivat kaksinkertaiset tai sitä suuremmat viitearvojen ylärajaan nähden (320 huomattavasti suurempi osuus telbivudiinia saaneista potilaista (36 %) verrattuna lamivudiinia saaneisiin (28 %) potilaisiin saavutti HBeAg-serokonversion viikolla 104.

HBeAg-negatiivisilla potilailla erot hoitovasteessa (78 % vs 66 %) ja keskeisissä toissijaisissa päätapahtumissa (HBV DNA:n keskimääräinen väheneminen log₁₀-arvon perusteella: -5,00 vs -4,17, ja HBV DNA:ta ei todettavissa: 82 % vs 57 %; p < 0,0001) olivat suurempia telbivudiinihoidon yhteydessä viikkoon 104 saakka. ALAT-arvojen normalisoitumisprosentti (78 % vs 70 %) oli edelleen suurempi viikkoon 104 mennessä.

Ennustettavuus viikolla 24

HBV DNA:ta ei ollut todettavissa viikolla 24 telbivudiinihoitoa saaneista HBeAg-positiivisista 203 potilaalla (44%) ja HBeAg-negatiivisista 177 potilaalla (80 %).

Viikon 24 HBV DNA -tulokset ennustivat sekä HBeAg-positiivisten että HBeAg-negatiivisten potilaiden osalta myönteistä pitkäaikaista hoitotulosta. Telbivudiinihoitoa saaneilla potilailla, jotka olivat viikkoon 24 mennessä saavuttaneet PCR-menetelmällä määritellyn HBV DNA -määrän laskun alle havainnointirajan, oli useimmin HBV DNA -määrä alle havainnointirajan ja HBeAg-serokonversio (HBeAg-positiivisilla potilailla) ja harvimmin virologisen vasteen menetyksiä viikolla 104.

Taulukossa 7 on esitetty sekä HBeAg-positiivisten että HBeAg-negatiivisten potilaiden hoitotulokset viikolla 104 viikon 24 HBV DNA -arvojen perusteella.

Taulukko 7 Telbivudiinihoitoa saaneiden keskeiset tehon päätetapahtumat viikolla 104 seerumin HBV DNA -arvojen perusteella NV-02B-007 (GLOBE) -tutkimuksessa

HBV DNA viikolla 24	Keskeisten tehon muuttujien tulokset viikolla 104 viikon 24 tulosten perusteella				
	Hoitovaste n/N (%)	HBV DNA:ta ei mitattavissa n/N (%)	HBeAg - serokonversio n/N (%)	ALAT-arvon normalisoituminen n/N (%)	Virologisen vasteen menetys* n/N (%)
HBeAg-positiivinen					
<300 kopiota/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	64/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopiota/ml - <3 log ₁₀ kopiota/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopiota/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negatiivinen	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<300 kopiota/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopiota/ml - <3 log ₁₀ kopiota/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopiota/ml	3/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = ei soveltu

* Virologisen vasteen menetys: arvioitu ”1 log:n suureneminen pienimmästä arvosta” viikolla 104

Tutkimus NV-02B-015

Tutkimuksessa NV-02B-015 varmistettiin NV-02B-007 (GLOBE) -tutkimuksen tulokset tehosta ja turvavuodesta. Tämä tutkimus on vaiheen III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa verrattiin kerran vuorokaudessa annettua 600 mg:n telbivudiiniannosta kerran vuorokaudessa annettuun 100 mg:n lamivudiiniannokseen 104 viikon mittaisen hoitojakson ajan 332 kiinalaisilla kroonisesta hepatiitti B:tä sairastavilla HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla kiinalaisilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa nukleosidivalmisteilla.

Tutkimus CLDT600A2303 - 208 viikon kliiniset tulokset

Tutkimus CLDT600A2303 oli avoin, 104 viikkoa kestänyt jatkotutkimus, johon osallistui kompensoitunutta kroonista hepatiitti B:tä sairastavia potilaita, jotka aiemmin olivat saaneet telbivudiinihoitoa 2 vuoden ajan mukaanlukien potilaita tutkimuksista NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015. Tutkimuksesta saatiin teho- ja turvallisuustietoja jatkuvasta, 156 ja 208 viikkoa kestäneestä telbivudiinihoidosta. Potilailla, joilla ei ollut mitattavissa HBV DNA:ta viikolla 24, todettiin paremmat tulokset myös viikoilla 156 ja 208 (taulukko 8).

Taulukko 8 Tutkimuksista NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 ja CLDT600A2303 saatujen, tehoa koskevien tietojen yhdistetty analyysi

	Viikko 52	Viikko 104	Viikko 156	Viikko 208
<i>HBeAg-positiiviset potilaat (n = 293*)</i>				
HBV DNA -määrän pysyminen mittaamattomissa (<300 kopiota/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
HBV DNA -määrän pysyminen mittaamattomissa (<300 kopiota/ml) sellaisilla potilailla, joilla HBV DNA:ta ei ollut mitattavissa viikolla 24	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (136/159)	87,9 % (109/124)
Kumulatiivinen HBeAg-serokonversion aste (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Kumulatiivinen HBeAg-serokonversion aste potilailla, joilla HBV DNA:ta ei ollut mitattavissa viikolla 24 (%)	40,1 % (65/162)	52,5 % (82/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Normalisoituneiden ALAT-arvojen pysyvyys	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
<i>HBeAg-negatiiviset potilaat (n = 209*)</i>				
HBV DNA -määrän pysyminen mittaamattomissa (<300 kopiota/ml)	96,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
HBV DNA -määrän pysyminen mittaamattomissa (<300 kopiota/ml) sellaisilla potilailla, joilla HBV DNA:ta ei ollut mitattavissa viikolla 24	97,8 % (175/179)	96,5 % (195/202)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Normalisoituneiden ALAT-arvojen pysyvyys	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

* Sellaisia potilaita, joilla ei ilmennyt virologista resistenssiä heidän tullessaan CLDT600A2303-jatkotutkimukseen, oli 502 (293 HBeAg-positiivista ja 209 HBeAg-negatiivista).

Tutkimus CLDT600ACN04E1 - hoidon vaikutukset maksan histologiaan

CLDT600ACN04E1-tutkimuksessa 57 potilasta, joilta oli otettu pariutetut maksabiopsiat lähtötasossa ja keskimäärin 260,8 hoitoviikon jälkeen, arvioitiin histologisten maksamuutosten varalta (38 HBeAg-positiivista ja 19 HBeAg-negatiivista).

- Lähtötason keskimääräinen Knodellin nekroinflammatorinen indeksi 7,6 (SD = 2,9) parani arvoon 1,4 (SD = 0,9) ($p < 0,0001$) keskimääräisen muutoksen ollessa -6,3 (SD = 2,8). Knodellin nekroinflammatorinen indeksi ≤ 3 (ei yhtään tai vain hyvin vähäistä nekroinflammaatiota) todettiin 98,2 %:lla (56/57) potilaista.
 - Lähtötason keskimääräinen Ishakin fibroosi-indeksi 2,2 (SD = 1,1) parani arvoon 0,9 (SD = 1,0) ($p < 0,0001$) keskimääräisen muutoksen ollessa -1,3 (SD = 1,3). Ishakin fibroosi-indeksiä ≤ 1 (ei lainkaan tai vain hyvin vähäistä fibroosia) todettiin 84,2 %:lla (48/57) potilaista.
- Muutokset Knodellin nekroinflammatorisessa indeksissä ja Ishakin fibroosi-indeksissä olivat samanlaiset HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla.

CLDT600A2303 – HBeAg-vasteen säilyminen hoidon lopettamisen jälkeen

Tutkimukseen CLDT600A2303 otettiin HBeAg-positiivisia potilaita tutkimuksista NV-02B-007 (GLOBE) ja NV-02B-015 hoidon lopettamisen jälkeistä seuranta varten. Nämä potilaat olivat saaneet ≥ 52 viikkoa telbivudiinihoitoa, ja heillä oli todettu HBeAg:n häviönsä vähintään 24 viikon ajaksi sekä HBV DNA:ta olleen $< 5 \log_{10}$ kopiota/ml viimeisen hoidon aikaisen tutkimuskäynnin yhteydessä. Lääkityksen mediaanikesto oli 104 viikkoa. Kun mediaanin seuranta-aika hoidon lopettamisen jälkeen oli 120 viikkoa, suurimmalla osalla telbivudiinia saaneista HBeAg-positiivisista potilaista todettiin HBeAg:n edelleen pysyneen poissa (83,3 %; 25/30) ja HBeAg-serokonversion säilyneen (79,2 %; 19/24). HBV DNA -määrän keskiarvo oli $3,3 \log_{10}$ kopiota/ml sellaisilla potilailla, joiden HBeAg-serokonversio oli säilynyt, ja 73,7 %:lla heistä HBV DNA -määrä oli $< 4 \log_{10}$ kopiota/ml.

Kliininen resistenssi

Tutkimuksessa NV-02B-007 (GLOBE; $n = 680$) genotyypistä resistenssiä testattiin virologisen rebound-vasteen (HBV DNA -määrän todenmukainen lisääntyminen $\geq 1 \log_{10}$ kopia/ml HBV DNA -määrän alimmasta arvosta) osoittaneilta potilailta.

Viikolla 48 todettiin virologinen rebound-vaste havaittavissa olevien HBV-resistenssimutaatioiden kera 5 %:lla (23/458) HBeAg-positiivisista potilaista ja 2 %:lla (5/222) HBeAg-negatiivisista potilaista.

Tutkimukset NV-02B-007 (GLOBE) ja CLDT600A2303 - genotyypin resistenssin kumulatiiviset luvut

Alkuperäiset genotyypin resistenssin kumulatiiviset analyysit viikoilla 104 ja 208 perustuivat ITT-populaatioon, ja niihin otettiin mukaan kaikki ne potilaat, jotka jatkoivat hoitoaan vuoteen 4 saakka, riippumatta potilaiden HBV DNA -määrästä. Pivotaalitutkimukseen NV-02B-007 (GLOBE) alun alkaen osallistuneista 680 potilaasta 517 (76 %) otettiin mukaan tutkimukseen CLDT600A2303, jonka tarkoituksena oli jatkaa telbivudiinihoitoa yhteensä jopa 208 viikon ajan. Näistä 517 potilaasta 159 potilaalla (HBeAg-positiivisia = 135 ja HBeAg-negatiivisia = 24) oli todettavissa HBV DNA:ta.

Kumulatiiviset genotyypin resistenssin luvut viikkoon 104 mennessä olivat HBeAg-positiivisilla potilailla 25,1 % (115/458) ja HBeAg-negatiivisilla potilailla 10,8 % (24/222).

Koko ITT-populaation kattavassa analyysissä kumulatiiviset resistenssiluvut neljännen hoitovuoden kohdalla olivat 40,8 % (131/321) HBeAg-positiivisten potilaiden osalta ja 18,9 % (37/196) HBeAg-negatiivisten potilaiden osalta.

Kumulatiiviset genotyypin resistenssiluvut arvioitiin myös sellaisen matemaattisen kaavan avulla, jossa huomioitiin vain ne potilaat, joilla ei ollut todettavissa HBV DNA:ta kulloinkin kyseessä olevan vuoden alussa. Kumulatiiviset resistenssiluvut neljännen hoitovuoden kohdalla olivat tässä analyysissä 22,3 % HBeAg-positiivisilla potilailla ja 16,0 % HBeAg-negatiivisilla potilailla.

Tutkimuksessa NV-02B-007 (GLOBE) potilailla, joilla virologinen vaste menetettiin 104 viikkoon mennessä resistenssi oli matalampi potilailla, joiden HBV DNA -arvo oli <300 kopiota/ml viikolla 24 kuin potilailla, joiden HBV DNA -arvo oli ≥ 300 kopiota/ml viikolla 24. HBeAg-positiivisilla potilailla, joiden HBV DNA -arvo oli <300 kopiota/ml viikolla 24 resistenssiä esiintyi 1 %:lla (3/203) viikolla 48 ja 9 %:lla (18/203) viikolla 104, kun taas potilailla, joiden HBV DNA -arvo oli ≥ 300 kopiota/ml resistenssiä esiintyi 8 %:lla (20/247) viikolla 48 ja 39 %:lla (97/247) viikolla 104. HBeAg-negatiivisilla potilailla, joiden HBV DNA -arvo oli <300 kopiota/ml viikolla 24 resistenssiä ilmeni 0 %:lla (0/177) viikolla 48 ja 5 %:lla (9/177) viikolla 104, kun taas potilailla, joiden HBV DNA -arvo oli ≥ 300 kopiota/ml resistenssiä esiintyi 11 %:lla (5/44) viikolla 48 ja 34 %:lla viikolla 104.

Genotyypisten mutaatioiden muodot ja ristiresistenssi

Genotyypianalyysi 203 arvioitavissa olleesta näyteparista, joissa HBV DNA -arvo oli $\geq 1\ 000$ kopiota/ml viikolla 104 tutkimuksessa NV-02B-007 (GLOBE), osoitti, että telbivudiiniresistenssiin liittyvä ensisijainen mutaatio oli rtM204I, johon liittyi usein mutaatiot rtL180M ja rtL801I/V ja harvemmin rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I ja rtA290V. Genotyypisen lääkeaineresistenssin kehittymiseen liittyviä hoitoa edeltäviä tekijöitä olivat: lamivudiinihoito, lähtötilanteen korkeammat HBV DNA -arvot, seerumin alhaisempi ALAT-arvo ennen hoitoa sekä suurempi paino/painoindeksi. Viikolla 24 esiintyneitä hoidon aikaisia vastamuuttujia, jotka ennustivat lääkeaineresistentin viruksen ilmaantumista viikkoon 104 mennessä olivat HBV DNA -arvo >300 kopiota/ml ja seerumin ALAT-arvon suureneminen.

Genotyypianalyysi 50 HBV-isolaatista, jotka olivat peräisin 208 viikkoa telbivudiinihoitoa CLDT600A2303-tutkimuksessa saaneista potilaista, osoitti samanlaisen resistenssiprofiilin kuin viikolla 104. Analyyseissä todettiin aina konversioita asemassa 80, 180 sekä polymorfisissa asemassa 91, 229 niissä sekvensseissä, joissa genotyypistä resistenssiä aiheuttava M204I-mutaatio ilmenee. Nämä mutaatiot ovat mitä todennäköisimmin ns. kompensatorisia mutaatioita. Yksi yksittäinen rtM204V-mutaatio sekä kaksi rtM204I/V/M-mutaatiota raportoitiin telbivudiinihoitoa saaneilla potilailla, joilla virologinen vaste menetettiin 208. hoitoviikkoon mennessä. Uusia mutaatioita ei raportoitu.

Ristiresistenssiä on havaittu HBV-antigeosidianealeilla (ks. kohta 4.4). Soluperäisissä analyyseissä lamivudiinille resistenttien HBV-antigeosidianealiojen, joissa oli joko rtM204I-mutaatio tai rtL180M/rtM204V-kaksoismutaatio, herkkyys telbivudiinille oli heikentynyt 1 000 -kertaisesti tai enemmän. Adefoviiri-resistenssiin liittyviä rtN236T- tai rtA181V-substituutioita koodaavien HBV:n herkkyys telbivudiinille muuttui selvästi vähentyneessä, rtN236T-substituutiolla noin 0,3-kertaisesti ja rtA181V-substituutiolla 4-kertaisesti (ks. kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Telbivudiinin kerta-annosten ja toistettujen annosten farmakokinetiikkaa arvioitiin terveillä koehenkilöillä sekä kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla potilailla. Telbivudiinin farmakokinetiikkaa ei arvioitu suosittelulla 600 mg:n annoksella kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla potilailla. Vaikkeenkin telbivudiinin farmakokinetiikka on samankaltainen molemmissa ryhmissä.

Imeytyminen

Terveille koehenkilöille (n = 42) suun kautta annettujen 600 mg:n telbivudiinikerta-annosten jälkeen telbivudiinin huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa oli $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (keskiarvo \pm keskihajonta) ja se ilmeni 3,0 tuntia (mediaani) annoksen antamisen jälkeen. Telbivudiinin AUC-arvo ($AUC_{0-\infty}$) oli $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (keskiarvo \pm keskihajonta). Systeemistä altistusta (C_{max} , AUC) osoittavien arvojen vaihtelu yksilöiden välillä (CV %) oli tyypillisesti noin 30 %. 600 mg telbivudiinia sisältävät kalvopäällysteiset tabletit ovat bioekvivalentteja 30 ml:n telbivudiinioraaliliuosannosten (20 mg/ml) kanssa.

Ruoan vaikutus suun kautta annetun valmisteen imeytymiseen

Kun 600 mg:n kerta-annos annettiin ruokailun yhteydessä, telbivudiinin imeytyminen ja altistus säilyivät muuttumattomina.

Jakautuminen

Telbivudiinin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on vähäistä *in vitro* (3,3 %).

Biotransformaatio

Telbivudiinin metaboliitteja ei havaittu, kun ¹⁴C-telbivudiinia annettiin ihmiselle. Telbivudiini ei ole sytokromi P450 (CYP450) -entsyymijärjestelmän substraatti, estäjä eikä indusoija.

Eliminaatio

Kun huippupitoisuus on saavutettu, plasman telbivudiinialtistus pieneni bi-eksponentiaalisesti, jolloin sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli $41,8 \pm 11,8$ tuntia. Telbivudiini eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana aineena virtsaan. Telbivudiinin munuaisspuhdistuma on lähellä normaalia glomerulaarista suodatusnopeutta, mikä viittaa siihen, että suodattuminen on pääasiallinen erittymismekanismi. Noin 42 % annoksesta havaittiin virtsassa seitsemän päivän ajan suun kautta annetun 600 mg:n telbivudiinikerta-annoksen antamisen jälkeen. Koska erittyminen munuaisten kautta on vallitseva eliminaatioreitti, lääkkeen antoväline on muutettava kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ja hemodialyysihoidoa saaville potilaille (ks. kohta 4.2).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Telbivudiinin farmakokinetiikka on annosriippuvainen annosvälillä 25–1 800 mg. Vakaa tila saavutettiin kerran vuorokaudessa tapahtuvassa annossa 5–7 vuorokauden kuluttua, jolloin kumuloituminen oli systeemisellä altistuksella noin 1,5 -kertaista, mikä viittaa siihen, että kumuloitumisen puoliintumisaika on noin 15 tuntia. Kun telbivudiinia annettiin 600 mg kerran vuorokaudessa, vakaan tilan pienimmät pitoisuudet plasmassa olivat noin 0,2–0,3 µg/ml.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Telbivudiinin farmakokinetikassa ei ole merkittäviä sukupuoleen liittyviä eroja.

Rotu

Telbivudiinin farmakokinetikassa ei ole merkittäviä rotuun liittyviä eroja.

Pediatriset potilaat ja iäkkäät (≥65-vuotiaat)

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty pediatriisilla eikä iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Telbivudiinin (200, 400 ja 600 mg) kerta-annoksen farmakokinetiikkaa on arvioitu potilailla (jotka eivät sairastaneet kroonista hepatiitti B:tä), jotka sairastivat eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuman perusteella arvioituna). Taulukossa 9 esitettyjen tulosten perusteella telbivudiinin antovälin muuttamista suositellaan, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Taulukko 9 Telbivudiinin farmakokineettiset muuttujat (keskiarvo ± keskihajonta) potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa

	Munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma ml/min)				
	Normaali (>80) (n = 8) 600 mg	Lievä (50–80) (n = 8) 600 mg	Kohtalainen (30–49) (n = 8) 400 mg	Vaikea (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ hemodialyysi (n = 6) 200 mg
C _{max} (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
AUC _{0-∞} (µg·h/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
Munuaispuhdistuma (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

*loppuvaiheen munuaissairaus, end-stage renal disease

Hemodialyysihoidoa saavat munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Hemodialyysi (enintään 4 tuntia) vähentää telbivudiinin systeemistä altistusta noin 23 %. Kreatiniinipuhdistuman mukaisen antovälin muuttamisen lisäksi krooniluniteisen hemodialyysihoidon aikana muu annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2). Telbivudiini tulee antaa hemodialyysin jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Telbivudiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla (jotka eivät sairastaneet kroonista hepatiitti B:tä), jotka sairastivat eriasteista maksan vajaatoimintaa sekä joillakin yksittäisillä dekompensoitua maksasairautta sairastaneilla potilailla. Telbivudiinin farmakokinetiikassa ei ilmennyt merkittäviä muutoksia maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla verrattuna potilaisiin, joilla vajaatoimintaa ei ollut. Näiden tutkimusten tulokset viittavat siihen, että maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konvernaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Telbivudiinilla ei havaittu karsinogeenisuutta. Lisääntymistoksisuuden selvittämiseen vakiintuneissa kokeissa telbivudiinilla ei todettu näyttöä suorista toksisista vaikutuksista. Kaniineilla annoksiin, joilla telbivudiinialtistus oli 37 -kertainen ihmisen hoitoannoksella (600 mg) havaittuun altistukseen nähden, ei ollut vaikutusta raskauden keskeytymisten ja ennenaikaisten synnytysten lisääntymistä. Tämän vaikutuksen katsottiin johtuvan emolle aiheutuneesta toksisuudesta.

Hedelmällisyyttä arvioitiin täysikasvuissa rotilla tehdyissä tavallisissa tutkimuksissa ja osana nuorilla rotilla tehtyä toksisuustutkimusta.

Täysikasvuisten rottien hedelmällisyys aleni, kun sekä naaras- että urosrotille annettiin 500 tai 1000 mg telbivudiinia/kg/vrk (alhaisempi hedelmällisyysindeksi rinnakkaisryhmiin verrattuna). Siittiöiden rakenne ja toiminta eivät kuitenkaan poikenneet normaalista, eikä kivesten tai munasarjojen histologiassa ollut mitään poikkeavaa.

Hedelmällisyyden laskusta ei havaittu merkkejä muissa tutkimuksissa, joissa joko uros- tai naarasrottia, joita hoidettiin ad 2000 mg/kg/vrk –annoksilla, parittelivat lääkitsemättömien rottien kanssa (systeemisen altistuksen tasot n. 6-14 kertaa ihmisellä aikaansaatuja korkeammat).

Toksisuustutkimuksessa nuoria rottia hoidettiin päivinä 14-70 synnytyksen jälkeen ja ne parittelivat samaa hoitoa saavien rottien (ei sisarusten) kanssa. Hedelmällisyys laski ≥ 1000 mg/kg/vrk saaneilla pareilla, ja se ilmeni hedelmällisyyden ja parittelutiheyden vähenemisenä sekä sikiämistiheyden laskuna. Telbivudiinilla ei kuitenkaan ollut vaikutusta onnistuneesti paritelleiden naarasrottien munasarjojen, eikä kohdun toimintaa mittaaviin muuttujiin.

Korkein haitaton annostaso (NOAEL) hedelmällisyys- ja parittelumuuttujien suhteen nousi tasolle 250 mg/kg/vrk, jolloin altistus oli 2,5-2,8 kertaa suurempi kuin hoitoannoksilla aikaansaatu altistus ihmisillä, joilla on normaali munuaistoiminta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsoehappo (E210)
Sakkariininaatrium
Passionhedelmäärömi
Natriumhydroksidi
Sitruunahappo, vedetön
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Käytettävä 2 kuukauden kuluessa pulloa avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkausmuoto ja pakkauskoko (pakkauskoot)

300 ml:n ruskea lasipullo, jossa lapsiturvallinen korkki. Pulloon kuuluu polyetyleenistä valmistettu tiivis korkki ja sinettirengas, polypropyleenistä valmistettu annosmitta, johon on painettu 5-30 ml:n annokset kohokuvioin aina 5 ml:n välein, sekä polypropyleenistä valmistettu mittaruisku, johon on painettu 1-10 ml:n annokset aina 0,5 ml:n välein.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/388/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. huhtikuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTUKSEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvelvoitteet sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 10(7)(c) ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintasuunnitelmaa muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatuiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sebivo 600 mg kalvopäällysteiset tabletit
telbivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 600 mg telbivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Tabletteja ei saa pureskella, jakaa eikä murskata.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuvilla eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/388/001 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/07/388/002 98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sebivo 600 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PK
AN
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sebivo 600 mg kalvopäällysteiset tabletit
Telbivudiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KOTELO JA PULLOETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sebivo 20 mg/ml oraaliliuos
telbivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 20 mg telbivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraaliliuos

1 pullo, joka sisältää 300 ml oraaliliuosta [vain kotelo]

1 mitta + 1 mittaruisku [vain kotelo]

300 ml [vain pulloetiketti]

5. ANTOTAPA JA TAPAYLAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Tämä lääke on tarkoitettu vain lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käytettävä 2 kuukauden kuluessa avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/388/003

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMINEN KOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sebivo 20 mg/ml [ainoastaan kotelossa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI [ainoastaan kotelossa]

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT [ainoastaan kotelossa]

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Sebivo 600 mg kalvopäällysteiset tabletit Telbivudiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Sebivo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sebivo-tabletteja
3. Miten Sebivo-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sebivo-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sebivo on ja mihin sitä käytetään

Sebivo sisältää vaikuttavana aineenaan telbivudiiniä. Sebivo kuuluu viruslääkkeiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään, joita käytetään virusten aiheuttamien infektioiden hoitoon.

Sebivo-tabletteja käytetään aikuisilla krooniseen hepatiitti B:n hoitoon. Sebivo-hoidon aloittamista on harkittava ainoastaan silloin, kun hepatiitti B -virukselle epätodennäköisemmin resistenssin kehittävää vaihtoehtoista lääkettä ei ole saatavilla tai sen käyttö ei ole tarkoituksenmukaista. Lääkäri päättää, mikä hoito sopii parhaiten sinulle.

Hepatiitti B on hepatiitti B -viruksen aiheuttama infektio, jossa virukset lisääntyvät maksassa ja aiheuttavat maksavaurioita. Sebivo-hoito vähentää hepatiitti B -virusten määrää elimistössä estämällä niiden lisääntymistä, mikä vähentää maksan vaurioitumista ja parantaa maksan toimintaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sebivo-tabletteja

Älä ota Sebivo-tabletteja

- jos olet allerginen telbivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinua hoidetaan pegyloidulla tai standardilla interferoni alfalla (katso ”Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö”).

Jos tämä koskee sinua, **älä käytä Sebivo-tabletteja. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.**

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Sebivo-tabletteja:

- jos sinulla on tai on ollut munuaisvaivoja. Lääkärisi voi määrätä sinut laboratorionkokeisiin munuaistoimintasi määrittämiseksi ennen hoitoa ja sen aikana. Tulosten perusteella lääkärisi voi muuttaa Sebivo-tablettien annostusta.
- jos sairastat maksakirroosia (vakava sairaus jossa esiintyy maksan arpeutumista). Tällaisessa tilanteessa lääkärisi haluaa seurata tilaasi tarkemmin.
- jos olet saanut maksasiirteen.
- jos käytät lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa lihasvaivoja (keskustele lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan kanssa, mikäli olet epävarma).
- jos olet HIV-positiivinen, sinulla on hepatiitti C- tai D-infektio tai saat parhaillaan hoitoa jollakin viruslääkkeellä.

Jos jokin näistä koskee sinua, **kerro siitä lääkärillesi ennen Sebivo-tablettien ottamista.**

Sebivo-hoidon aikana:

- Sebivo voi aiheuttaa pitkäkestoista, selittämätöntä lihasten heikkoutta tai särkyä (ns. myopatia). Lihasoireet voivat kehittyä vakaviksi ja johtaa joskus lihasten vaurioitumiseen (rabdomyolyysi), joka voi aiheuttaa munuaisvaurion.
- Melko harvoin Sebivo voi aiheuttaa tunnotonnumista, kihelmöintiä, kipua ja/tai polttavaa tunnetta käsivarsissa ja/tai jaloissa (ns. perifeerinen neuropatia).

Jos sinulla ilmenee tällaisia oireita Sebivo-hoidon aikana, **ota heti yhteyttä lääkäriisi.**

Muita, tämän kaltaisiin lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia

Sebivo voi aiheuttaa vereen liian suuren maitohappopitoisuuden (maitohappoasidoosi), johon liittyy yleensä maksan suurentumista (hepato-megalia). Maitohappoasidoosi on harvinainen, mutta vakava haittavaikutus, joka voi toisinaan johtaa kuolemaan. Lääkärisi seuraa tilaasi säännöllisesti Sebivo-hoidon aikana. Jos sinulla ilmenee Sebivo-hoidon aikana lihaskipua, vaikeaa ja pitkäkestoista vatsakipua, johon liittyy pahoinvointia ja oksentelua, vakavia ja pitkäkestoisia hengitysvaikeuksia, väsymystä tai epämukavaa oloa vatsassa, **ota heti yhteyttä lääkäriisi.**

Sebivo-valmisteen kaltaisten lääkkeiden käytön lopettaminen voi joillekin henkilöille aiheuttaa erittäin vakavia hepatiittioireita. Lääkärisi tulee seuraamaan terveydentilaasi ja tarkkailemaan maksasi toimintaa ottamalla verikokeita säännöllisesti senkin jälkeen, kun olet lopettanut Sebivo-hoitosi. Kerro heti lääkärillesi, jos havaitset uusia tai epätavallisia oireita sen jälkeen, kun Sebivo-hoitosi on lopetettu (ks. ”Jos lopetat Sebivo-tablettien käytön” tämän pakkausselosteen osassa 3.)

Varo tartuttamasta muita

Vaikka käytät Sebivo-valmistetta, saatat silti tartuttaa hepatiitti B -viruksen (HBV) muihin seksuaaliskontaktin tai kontaminoituneelle verelle tai muille ruumiinnesteille altistumisen välityksellä. Jos olet seksuaalisessa kanssakäymisessä sellaisen henkilön kanssa, jolla ei ole immuniteettia hepatiitti B -virusta vastaan, käytä aina kondomia ja vältä ruumiinnesteiden vaihtamista kyseisen henkilön kanssa. Älä koskaan käytä samoja neuloja muiden kanssa. Älä koskaan käytä muiden kanssa samoja esineitä, joissa voi olla verta tai ruumiinnesteitä, kuten hammasharjaa tai parranajokoneen terää. Hepatiitti B -virusinfektion estämiseen on saatavana rokote.

Lapset ja nuoret

Sebivo-tabletteja ei suositella käytettäväksi lasten ja nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Sebivo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin ottanut tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärisi tai apteekin henkilökunnan on saatava tietää, mitä muita lääkkeitä käytät, koska jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa munuaisiin ja koska Sebivo poistuu elimistöstä pääasiassa erittymällä munuaisten kautta virtsaan.

Älä käytä Sebivoa, jos käytät pegyloitua tai standardia interferonia (katso ”Älä ota Sebivo-tabletteja”). Näiden lääkkeiden yhteiskäyttö voi suurentaa riskiä perifeerisen neuropatian kehittymiseen (tunnottomuus, pistely, ja/tai polttava tunne käsissä ja/tai jaloissa). Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos saat interferonihoitoa.

Raskaus ja imetys

- Älä käytä Sebivo-tabletteja raskauden aikana, ellei lääkärisi sitä suosittele. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkärisi kertoo sinulle Sebivo-tablettien raskauden aikaisesta käytöstä aiheutuvista mahdollisista vaaroista.
- Jos sinulla on hepatiitti B ja tulet raskaaksi, keskustele lääkärisi kanssa, miten voit parhaiten suojata lapsesi. Sebivo-tabletit saattavat vähentää hepatiitti B -viruksen siirtymistä syntymättömään lapseesi, jos tätä lääkettä käytetään yhdessä hepatiitti B -immunoglobuliinin ja hepatiitti B -rokotteen kanssa.
- Älä imetä Sebivo-hoidon aikana. Kerro lääkärillesi, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sebivo-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos sinua huimaa tämän lääkkeen käytön aikana, älä aja ajoneuvoja ja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Sebivo-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Sebivo-tabletteja otetaan

Suosittelut annos on yksi 600 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Ota tabletti joka päivä suunnilleen samaan aikaan.

Tabletti voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua. Niele tabletti kokonaisuena veden kanssa. Älä purista, jaa tai murskaa sitä.

Jos sinulla on munuaisvaivoja, sinun on ehkä syytä ottaa Sebivo-tabletteja edellä esitettyä harvemmin. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut munuaisvaivoja.

Miten kauan Sebivo-tabletteja otetaan

Jatka Sebivo-tablettien ottamista joka päivä niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä muuta Sebivo-annostusta äläkä lopeta hoitoa neuvottelematta siitä ensin lääkärisi kanssa. Tämä lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon, joka saattaa kestää kuukausia tai vuosia. Lääkäri tulee seuraamaan tilannettasi säännöllisin välein tarkastaakseen, että hoidollasi on toivottu vaikutus.

Jos otat enemmän Sebivo-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian paljon Sebivo-tabletteja tai jos joku toinen ottaa vahingossa sinun tablettejasi, mene heti lääkärisi vastaanotolle tai sairaalaan saadaksesi neuvoja. Ota tablettipakkaus mukaasi ja näytä sitä lääkärillesi.

Jos unohdat ottaa Sebivo-tabletteja

- Jos unohdat ottaa Sebivo-tabletin, ota se heti muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos neljän tunnin kuluessa on jo aika ottaa seuraava annos, älä ota unohtunutta annosta vaan ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Tämä saattaa lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa, jos olet epävarma.

Jos lopetat Sebivo-tablettien käytön

Sebivo-hoidon lopettaminen voi johtaa hepatiitti B -infektiosi pahenemiseen, eli sairautsi etenemiseen ja poikkeaviin laboratorioarvoihin (viruskuorman kasvu, ALAT-arvon nousu). Älä lopeta Sebivo-hoitoa, ellei lääkärisi niin määrää. Kun käytät Sebivo-lääkettä, huolehdi aina siitä, ettei lääkkeesi pääse loppumaan.

Kun lopetat Sebivo-hoidon, lääkärisi seuraa terveydentilaasi ja ottaa säännöllisesti verikokeita tarkistaakseen maksasi kunnon, koska hepatiitti-B -infektiosi voi palautua tai muuttua hyvin vakavaksi hoidon lopettamisen jälkeen. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos havaitset mitä tahansa uusia tai epätavallisia oireita hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käännä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia:

- pitkäkestoinen lihasten heikkous tai särky
- tunnottomuus, kipeä jalka, kipu ja/tai polttava tunne käsivarsissa ja/tai jaloissa

Jos sinulla ilmenee jokin näistä, **ota heti yhteyttä lääkäriisi.**

Sebivo voi myös aiheuttaa muita haittavaikutuksia:

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- huimaus, päänsärky
- väsymys
- ripuli, pahoinvointi, vatsakipu
- ihottuma
- väsymys (uupumus)
- kohonneita maksaentsyymi- (esim. ALAT, ASAT), amylaasi-, lipaasi- tai kreatiinikinaasiarvoja verikokeissa

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

- nivelkipu
- pitkäkestoinen lihasten heikkous tai lihassärky (lihassairaus/lihastulehdus), lihaskouristus
- selkä-, niska- ja kylkikipu
- tunnottomuus, kihelmöinti, kipu ja/tai polttava tunne käsivarsissa ja/tai jaloissa tai suun ympärillä
- alaselän tai lonkan kipu, joka voi säteillä jalkaan (iskias)
- makuuain häiriöt
- huonovointisuus (epämääräinen pahanolontunne)

Harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- liian suuri maitohappopitoisuus veressä (laktaattiasidoosi)
- lihaskudoksen vaurioituminen (rabdomyolyyysi)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Sebivo-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vaurioitunut tai jos siinä on merkkejä, että se on avattu aiemmin.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sebivo-tabletit sisältävät

- Vaikuttava aine on telbivudiini. Jokainen tabletti sisältää 600 mg telbivudiinia.
- Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, povidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, vedetön kroonidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), talkki, makrogoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sebivo- kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai hieman kellertäviä, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu ”LDT”.

Sebivo- kalvopäällysteiset tabletit on saatavana 28 tai 98 tabletin pakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 38117 12

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
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 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1275 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Sebivo 20 mg/ml oraaliliuos Telbivudiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Sebivo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sebivoa
3. Miten Sebivoa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sebivon säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sebivo on ja mihin sitä käytetään

Sebivo sisältää vaikuttavana aineenaan telbivudiiniä. Sebivo kuuluu viruslääkkeiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään, joita käytetään virusten aiheuttamien infektioiden hoitoon.

Sebivoa käytetään aikuisilla kroonisen hepatiitti B:n hoitoon. Sebivo-hoidon aloittamista on harkittava ainoastaan silloin, kun hepatiitti B -virukselle epätodennäköisemmin resistenssin kehittävää vaihtoehtoista lääkettä ei ole saatavilla tai sen käyttö ei ole tarkoituksenmukaista. Lääkäri päättää, mikä hoito sopii parhaiten sinulle.

Hepatiitti B on hepatiitti B -viruksen aiheuttama infektio, jossa virukset lisääntyvät maksassa ja aiheuttavat maksavaurioita. Sebivo-hoito vähentää hepatiitti B -virusten määrää elimistössä estämällä niiden lisääntymistä, mikä vähentää maksan vaurioitumista ja parantaa maksan toimintaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sebivoa

Älä ota Sebivoa

- jos olet allerginen telbivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Älä ota Sebivoa, jos sinua hoidetaan pegyloidulla tai standardilla interferoni alfalla (katso ”Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö”).

Jos tämä koskee sinua, **älä käytä Sebivoa. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.**

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Sebivoa:

- jos sinulla on tai on ollut munuaisvaivoja. Lääkärisi voi määrätä sinut laboratoriotutkimuksiin munuaistoimintasi määrittämiseksi ennen hoitoa ja sen aikana. Tulosten perusteella lääkärisi voi muuttaa Sebivon annostusta.
- jos sairastat maksakirroosia (vakava sairaus jossa esiintyy maksan arpeutumista). Tällaisessa tilanteessa lääkärisi haluaa seurata tilaasi tarkemmin.
- jos olet saanut maksasiirteen.
- jos käytät lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa lihasvaivoja (keskustele lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan kanssa, mikäli olet epävarma).
- jos olet HIV-positiivinen, sinulla on hepatiitti C- tai D-infektio tai saat parhaillaan hoitoa jollakin viroslääkkeellä.

Jos jokin näistä koskee sinua, **kerro siitä lääkäriillesi ennen Sebivon ottamista.**

Sebivo-hoidon aikana:

- Sebivo voi aiheuttaa pitkäkestoista, selittämätöntä lihasten heikkoutta tai särkyä (ns. myopatia). Lihasoireet voivat kehittyä vakaviksi ja johtaa joskus lihasten vaurioitumiseen (raskasomyopatia), joka voi aiheuttaa munuaisvaurion.
- Melko harvoin Sebivo voi aiheuttaa tunnottomuutta, kihelmöintiä, kipua ja/tai polttavaa tunnetta käsivarsissa ja/tai jaloissa (ns. perifeerinen neuropatia).

Jos sinulla ilmenee tällaisia oireita Sebivo-hoidon aikana, **ota heti yhteyttä lääkäriisi.**

Muita, tämän kaltaisiin lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia

Sebivo voi aiheuttaa vereen liian suuren maitohappopitoisuuden (maitohappoasidoosi), johon liittyy yleensä maksan suurentumista (hepatomegalia). Maitohappoasidoosi on harvinainen, mutta vakava haittavaikutus, joka voi toisinaan johtaa kuolemaan. Lääkärisi seuraa tilaasi säännöllisesti Sebivo-hoidon aikana. Jos sinulla ilmenee Sebivo-hoidon aikana lihaskipua, vaikeaa ja pitkäkestoista vatsakipua, johon liittyy pahoinvointia ja oksentelua, vakavia ja pitkäkestoisia hengitysvaikeuksia, väsymystä tai epämukavaa oloa vatsassa, **ota heti yhteyttä lääkäriisi.**

Sebivo-valmisteen kaltaisten lääkkeiden käytön lopettaminen voi joillekin henkilöille aiheuttaa erittäin vakavia hepatiittioireita. Lääkärisi tulee seuraamaan terveydentilaasi ja tarkkailemaan maksan toimintaa ottamalla verikokeita säännöllisesti senkin jälkeen, kun olet lopettanut Sebivo-hoitosi. Kerro heti lääkäriillesi, jos havaitset uusia tai epätavallisia oireita sen jälkeen, kun Sebivo-hoitosi on lopetettu (ks. ”Jos lopetat Sebivo-oraliliuoksen käytön” tämän pakkausselosteen osassa 3.)

Varo tartuttamasta muilta

Vaikka käytät Sebivo-valmistetta, saatat silti tartuttaa hepatiitti B -viruksen (HBV) muihin seksuaaliskontaktin tai kontaminoituneelle verelle tai muille ruumiinnesteille altistumisen välityksellä. Jos olet seksuaalisessa kanssakäymisessä sellaisen henkilön kanssa, jolla ei ole immunitteettia hepatiitti B -virusta vastaan, käytä aina kondomia ja vältä ruumiinnesteiden vaihtamista kyseisen henkilön kanssa. Älä koskaan käytä samoja neuloja muiden kanssa. Älä koskaan käytä muiden kanssa samoja esineitä, joissa voi olla verta tai ruumiinnesteitä, kuten hammasharjaa tai parranajokoneen terää. Hepatiitti B -virusinfektion estämiseen on saatavana rokote.

Lapset ja nuoret

Sebivoa ei suositella käytettäväksi lasten ja nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Sebivo

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin ottanut tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärisi tai apteekin henkilökunnan on saatava tietää, mitä muita lääkkeitä käytät, koska jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa munuasiin ja koska Sebivo poistuu elimistöstä pääasiassa erittymällä munuaisten kautta virtsaan.

Älä käytä Sebivoa, jos käytät pegyloitua tai standardia interferonia (katso ”Älä ota Sebivoa”). Näiden lääkkeiden yhteiskäyttö voi suurentaa riskiä perifeerisen neuropatian kehittymiseen (tunnottomuus, pistely, ja/tai polttava tunne käsissä ja/tai jaloissa). Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos saat interferonihoidoa.

Raskaus ja imetys

- Älä käytä Sebivo-valmistetta raskauden aikana, ellei lääkärisi sitä suosittele. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkärisi kertoo sinulle Sebivo-valmisteen raskaudenaikaisesta käytöstä aiheutuvista mahdollisista vaaroista.
- Jos sinulla on hepatiitti B ja tulet raskaaksi, keskustele lääkärisi kanssa, miten voit parhaiten suojata lapsesi. Sebivo-valmiste saattaa vähentää hepatiitti B -viruksen siirtymistä syntymättömään lapseesi, jos tätä lääkettä käytetään yhdessä hepatiitti B -immunoglobuliinim ja hepatiitti B -rokotteen kanssa.
- Älä imetä Sebivo-hoidon aikana. Kerro lääkärillesi, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sebivo-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos sinua huimaa tämän lääkkeen käytön aikana, älä aja ajoneuvoja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

Sebivo sisältää natriumia

600 mg:n (30 ml) Sebivo oraalliliuosannos sisältää noin 47 mg natriumia. Jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota, kysy neuvoa lääkäriltäsi.

3. Miten Sebivoa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Sebivo oraalliliuosta otetaan

Suosittelun annos on yksi 30 ml:n oraalliliuosannos (600 mg telbivudiinia) kerran vuorokaudessa. Ota Sebivo-annoksesi joka päivä suunnilleen samaan aikaan. Lääkkeen voi ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

Täydelliset ohjeet Sebivo oraalliliuoksen ottamiseksi, ks. ”Käyttöohjeet” tämän pakkausselosteen lopusta.

Irrota annosmitta ja avaa pullo. Kaada hitaasti ja huolellisesti liuosta pullosta, kunnes mittaan on tullut sinulle määrättyä annosta vastaava määrä. Niele välittömästi annosmitan koko sisältö.

Jos et pysty mittaamaan sinulle määrättyä annosta riittävän tarkasti pelkän annosmitan avulla, käytä mittalasi. Yksityiskohtaiset ohjeet tätä varten on annettu kohdassa ”Käyttöohjeet”.

Jos sinulla on munuaisvaivoja, annostasi on ehkä pienennettävä. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut munuaisvaivoja.

Miten kauan Sebivo-valmistetta otetaan

Jatka Sebivo oraalliliuoksen ottamista joka päivä niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä muuta Sebivo-annostusta äläkä lopeta hoitoa neuvottelematta siitä ensin lääkärisi kanssa. Tämä lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon, joka saattaa kestää kuukausia tai vuosia. Lääkäri tulee seuraamaan tilannettasi säännöllisin välein tarkastaakseen, että hoidollasi on toivottu vaikutus.

Jos otat enemmän Sebivo oraaliliuosta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian paljon Sebivo-valmistetta tai jos joku toinen ottaa vahingossa sinun oraaliliuostasi, mene heti lääkärisi vastaanotolle tai sairaalaan saadaksesi neuvoja. Ota lääkepakkaus mukaasi ja näytä sitä lääkärillesi.

Jos unohdat ottaa Sebivo oraaliliuosta

- Jos unohdat ottaa Sebivo-annoksen, ota se heti muistaessasi ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos neljän tunnin kuluessa on jo aika ottaa seuraava annos, älä ota unohtunutta annosta vaan ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Tämä saattaa lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa, jos olet epävarma.

Jos lopetat Sebivo oraaliliuoksen käytön

Sebivo-hoidon lopettaminen voi johtaa hepatiitti B -infektiosi pahenemiseen, eli sairautsi etenemiseen ja poikkeaviin laboratorioarvoihin (viruskuorman kasvu, ALAT-arvon nousu). Älä lopeta Sebivo-hoitoa, ellei lääkärisi niin määrää. Kun käytät Sebivo-lääkettä, huolehdi aina siitä, ettei lääkkeesi pääse loppumaan.

Kun lopetat Sebivo-hoidon, lääkärisi seuraa terveydentilaasi ja ottaa säännöllisesti verikokeita tarkistaakseen maksasi kunnon, koska hepatiitti-B -infektiosi voi palautua tai muuttua hyvin vakavaksi hoidon lopettamisen jälkeen. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos havaitset mitä tahansa uusia tai epätavallisia oireita hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia:

- pitkäkestoinen lihasten heikkous tai särky
- tunnottomuus, kihelmöinti, kipu ja/tai polttava tunne käsivarsissa ja/tai jaloissa

Jos sinulla ilmenee jokin näistä, **ota heti yhteyttä lääkäriisi.**

Sebivo voi myös aiheuttaa muita haittavaikutuksia:

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- huimaus, päänsärky
- oksa
- ripuli, pahoinvointi, vatsakipu
- hottuma
- väsymys (uupumus)
- kohonneita maksaentsyymi- (esim. ALAT, ASAT), amylaasi-, lipaasi- tai kreatiinikinaasiarvoja verikokeissa

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

- nivelkipu
- pitkäkestoinen lihasten heikkous tai lihassärky (lihassairaus/lihastulehdus), lihaskouristus
- selkä-, niska- ja kylkikipu
- tunnottomuus, kihelmöinti, kipu ja/tai polttava tunne käsivarsissa ja/tai jaloissa tai suun ympärillä
- alaselän tai lonkan kipu, joka voi säteillä jalkaan (iskias)
- makuuainin häiriöt
- huonovointisuus (epämääräinen pahanolontunne)

Harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- liian suuri maitohappopitoisuus veressä (laktataattiasidoosi)
- lihaskudoksen vaurioituminen (rabdomyolyyysi)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Sebivon säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C. Ei saa jäätyä.

Käytettävä 2 kuukauden kuluessa pullon avaamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sebivo oraaliliuos sisältää

- Vaikuttava aine on telbivudiini. 30 ml oraaliliuosta sisältää 600 mg telbivudiinia.
- Muut aineet ovat: bentsoehappo, sakkariininitriumi, passionhedelmäaromi, natriumhydroksidi, vedenä sitruunahappo, vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Sebivo 20 mg/ml oraaliliuos on saatavana kirkkaana, värittömänä tai vaalenkeltaisena liuoksena 500 ml:n ruskeissa lasipulloissa, joissa on valkoinen, polypropyleenistä valmistettu lapsiturvallinen korkki. Pullossa on polyetyleenistä valmistettu tiivistekiekko ja sinettirengas. Pakkaus sisältää polypropyleenistä valmistetun, suun kautta annostelua varten tarkoitetun annosmitan, johon on painettu 5-30 ml:n annokset kohokuvioin aina 5 ml:n välein, sekä polypropyleenistä valmistetun mittaruiskun, johon on painettu 1–10 ml:n annokset aina 0,5 ml:n välein.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Iso-Britannia

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 38117 12

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
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 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1275 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

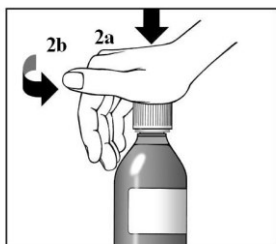
KÄYTTÖOHJEET

Lue nämä ohjeet huolellisesti, jotta osaat käyttää oraaliliuosta oikein.

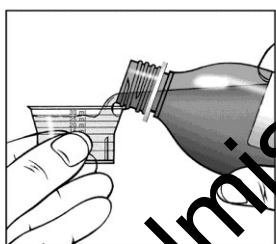


1. Pullo, jossa oraaliliuosta.
2. Lapsiturvallinen kierrekorkki, jossa sinettirengas. Sulje aina pullo tällä korkilla käytön jälkeen.
3. Annosmitta annoksen mittaamiseksi ja suun kautta annostelua varten. Laita aina annosmitta takaisin pullon korkin päälle mitan käytön ja puhdistuksen jälkeen.
4. Mittaruisku sellaisia annoksia varten, joiden tarkka mittaaminen ei onnistu annosmitan avulla.

Lääkeannoksen valmistelu annosmittaa käyttäen

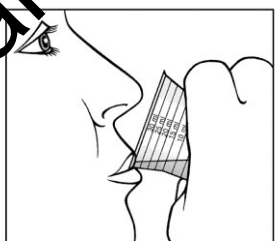


1. Poista annosmitta.
2. Avataksesi pullon, paina (2a) ja kierrä vasemmalle (2b) lapsiturvallista korkkia varovaisesti.

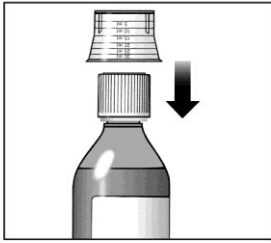


Tarkista oikean annoksen kohta ennen kuin kaadat liuosta mittaan, jotta lääkettä ei menisi hukkaan tai jätteisiin. Pidä mitta silmiesi korkeudella ja kaada hitaasti ja huolellisesti sinulle määrätty annos pullosta annosmittaan, kunnes liuostaso saavuttaa oikean annoksen mittamerkin ylärajan.

Huom! Jos mittaan kaadettu määrä ylittää halutun annoksen, kaada ylimäärä viemäriin. Älä kaada ylimäärää takaisin pulloon.

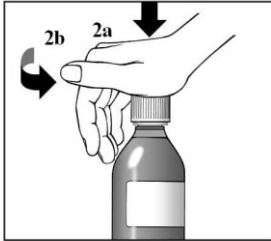


4. Juo liuos tai anna se potilaalle välittömästi.
5. Sulje pullo kiertämällä korkki tiiviisti takaisin paikoilleen.

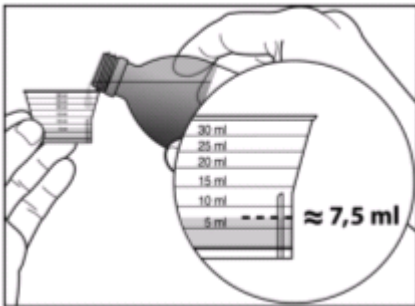


6. Huuhtele välittömästi annosmitta vedellä.
7. Poista annosmitassa oleva vesi, pyyhi mitta puhtaalla liinalla ja laita se takaisin pullon korkin päälle.

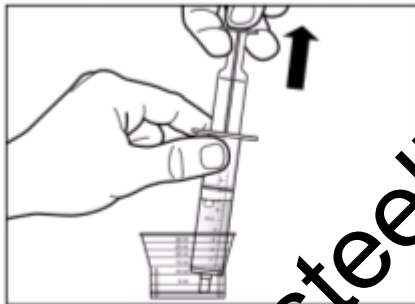
6 ml:n lääkeannoksen valmistelu mittaruiskua käyttäen



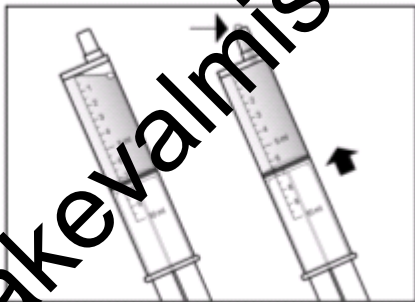
1. Poista annosmitta.
2. Avataksesi pullon, paina (2a) ja kierrä vasemmalle (2b) lapsiturvallista korkkia samanaikaisesti.



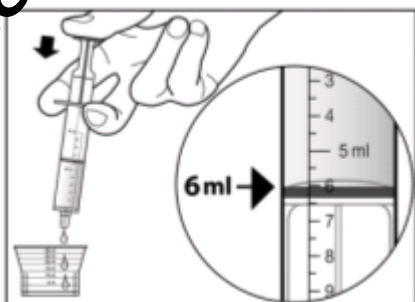
3. Tarkista 5 ml:n ja 10 ml:n kohdat ennen kuin kaadat liuosta mittaan, jotta lääkettä ei menisi hukkaan tai jätteisiin. Pidä mitta silmiesi korkeudella ja kaada hitaasti ja huolellisesti liuosta pullosta annosmittaan, kunnes nestetaso on suunnilleen 5 ml:n ja 10 ml:n merkkien puolivälissä.



4. Vedä kaikki annosmitassa oleva liuos ruiskuun.

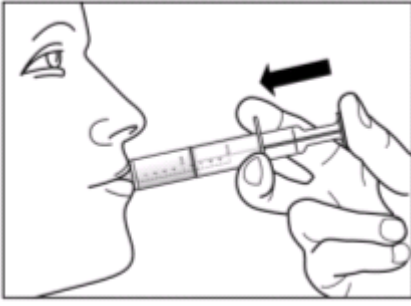


5. Käännä ruisku pystyasentoon ja kallista sitä hieman, jotta ilmakuplat nousevat pintaan.
6. Poista ilma painamalla mäntää hitaasti ja varovasti ylöspäin kunnes liuospisara ilmestyy ruiskun kärkeen.



7. Pidä ruiskua annosmitan yläpuolella.
8. Paina mäntää hitaasti ja varovasti, kunnes liuoksen pinta saavuttaa 6 ml:n merkkiviivan.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa



9. Niele liuos välittömästi ja suoraan mittaruiskusta.
10. Kaada annosmittaan jäänyt liuos viemäriin. Älä kaada ylimäärää takaisin pulloon, sillä tämä voi saastuttaa pullossa olevan liuksen.
11. Sulje pullo tiiviisti.
12. Huuhtele annosmitta ja ruisku puhtaalla vedellä.
13. Kuivaa mitta puhtaalla liinalla ja laita se takaisin pullon korkin päälle.
14. Anna ruiskun kuivua ilmassa ja säilytä ruisku samassa paikassa pullon kanssa.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTILUVAN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt telbivudiinia koskevista määräajoin julkaistavasta turvallisuusraportista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltijan PSUR:n yhteydessä toimittaman kumulatiivisen arvion perusteella yhteensä 96 maitohappoosidoositapausta raportoitiin telbivudiinilla. Näistä 54 tapausta liittyi vakavaan taustalla olevaan sairauteen, kuten rbdomyolyysiin tai myopatiaan. 26 tapaukselle ei löydetty ensisijaista syytä, vaikkakin kreatiinifosfokinaasiarvot olivat usein koholla. Arviointiaikana raportoitiin lisäksi yksi vakava vaikeahoitoinen maitohappoosidoositapaus potilaalla, joka sai telbivudiinihoitoa monoterapiana ja jolla ei ollut vakavaa taustalla olevaa sairautta. Kaiken kaikkiaan seitsemän kuolemantapausta raportoitiin maitohappoosidoosin yhteydessä. Näistä kuudessa tapauksessa maitohappoosidoosin raportoitiin olevan rbdomyolyysin oire tai johtuvan rbdomyolyysistä. Kaiken kaikkiaan todetaan, että on edelleen vaikea päätellä aiheuttaako maitohappoosidoosi lihasperäisiä tapahtumia vai johtuuko maitohappoosidoosi näistä tapahtumista.

Saatavilla olevan tiedon perusteella PRAC katsoi, että telbivudiinin SmPC tulee päivittää vahvistamalla nykyistä maitohappoosidoosivaroitusta kohdassa 4.4 erityisesti korostamalla mahdollista kuolemaan johtavaa telbivudiinin indusoimaa maitohappoosidoosia rbdomyolyysin yhteydessä. PRAC katsoi myös, että SmPC:n kohdan 4.8 tieto siitä, että maitohappoosidoosia raportoidaan ainoastaan sekundäärisenä tapahtumana, tulee poistaa (koska tilanne ei aina ole tämä).

Näin ollen, arvoidun PSUR:n tietojen perusteella, PRAC katsoi telbivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietojen muuttamisen olevan perusteltua.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntiluvan ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Telbivudiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että telbivudiinia sisältävän lääkevalmisteen käyttö-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan muuttamista.