

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sebivo 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 600 mg telbivudina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijela do blago žućkasta, ovalna filmom obložena tableta s otisnutom oznakom "LD" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sebivo je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa B u odraslih bolesnika s kompenziranom bolešću jetre i dokazanom replikacijom virusa, trajno povišenim razinama serumske alanin aminotransferaze (ALT) i histološkim dokazom aktivne upale i/ili fibroze.

Uvođenje lijeka Sebivo u terapiju treba razmotriti jedino u slučaju kada primjena drugih antivirusnih lijekova s višom genetskom barijerom na rezistenciju nije dostupna ili primjerena.

Za detalje ispitivanja i specifične karakteristike bolesnika na kojima se temelji ova indikacija vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa B.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza Sebiva iznosi 600 mg (jedna tableta) jedanput na dan.

Sebivo oralna otopina može se koristiti u bolesnika koji imaju problema s gutanjem tableta.

Praćenje tijekom liječenja

Pokazalo se da je odgovor na liječenje u 24. tjednu prediktivan za dugotrajni odgovor (vidjeti tablicu 7. u dijelu 5.1). Razine HBV DNK potrebno je pratiti tijekom 24 tjedna liječenja kako bi se osigurala potpuna supresija virusa (HBV DNK manji od 300 kopija/ml). U bolesnika u kojih se nakon 24 tjedna terapije ustanovi HBV DNK potrebno je razmotriti promjenu liječenja.

Razinu HBV DNK potrebno je pratiti svakih 6 mjeseci kako bi se osigurao kontinuirani odgovor. U slučaju pozitivnog rezultata na HBV DNK u bilo kojem trenutku nakon početnog odgovora, potrebno je razmotriti promjenu liječenja. Optimalno liječenje treba biti vođeno ispitivanjem rezistencije.

Trajanje terapije

Optimalno trajanje liječenja nije poznato. Prekid liječenja treba razmotriti u sljedećim slučajevima:

- u HBeAg-pozitivnih bolesnika koji nemaju cirozu, liječenje treba primjenjivati najmanje 6 do 12 mjeseci nakon potvrđene HBe serokonverzije (nestanak HBeAg i nestanak HBV DNK uz detekciju anti-HBe) ili do HBs serokonverzije ili do pojave dokaza o gubitku djelotvornosti. Razine ALT-a i HBV DNK u serumu nakon prestanka liječenja treba redovito pratiti kako bi se otkrio bilo koji kasni virusni recidiv.
- u HBeAg-negativnih bolesnika koji nemaju cirozu, liječenje treba primjenjivati barem do HBsAg- serokonverzije ili do pojave dokaza o gubitku djelotvornosti. U slučaju produljenog liječenja duljeg od 2 godine, preporučuju se redovite ponovne procjene kojima se potvrđuje da je nastavak odabranog liječenja i dalje prikladan za bolesnika.

Propuštene doze

Ako se propusti doza, bolesnik može uzeti propuštenu dozu jedino do 4 sata prije sljedeće propisane doze. Sljedeća doza treba se uzeti u uobičajeno vrijeme.

Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

Nisu dostupni podaci koji bi podržavali specifične preporuke za doziranje u bolesnika iznad 65 godina starosti (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega

Bolesnicima s klirensom kreatinina ≥ 50 ml/min nije potrebno prilagođavati preporučenu dozu telbivudina. Prilagođavanje doze potrebno je u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min, uključujući one s bubrežnom bolešću u završnom stadiju (engl. End Stage Renal Disease, ESRD) koji su na hemodijalizi. Preporučuje se snižavanje dnevne doze korištenjem Sebivo oralne otopine kako je detaljno opisano niže u Tablici 1. Ako korištenje oralne otopine nije moguće, kao alternativa se mogu koristiti Sebivo filmom obložene tablete, a doziranje se treba prilagoditi produljenjem vremenskog intervala između doza kao što je detaljno opisano u Tablici 1.

Tablica 1 Prilagođavanje sheme doziranja Sebiva u bolesnika s oštećenjem bubrega

Klirens kreatinina (ml/min)	Telbivudin 20 mg/ml oralna otopina Prilagođavanje dnevne doze	Telbivudin 600 mg filmom obložena tableta Alternativno** prilagođavanje doze produljenjem intervala između doza
≥ 50	600 mg (30 ml) jedanput na dan	600 mg jedanput na dan
30-49	400 mg (20 ml) jedanput na dan	600 mg jedanput svakih 48 sati
< 30 (kojima ne treba dijaliza)	200 mg (10 ml) jedanput na dan	600 mg jedanput svaka 72 sata
ESRD*	120 mg (6 ml) jedanput na dan	600 mg jedanput svakih 96 sati

* Bubrežna bolest u završnom stadiju

** U slučaju kada primjena oralne otopine nije moguća

Predloženo prilagođavanje doze temelji se na ekstrapolaciji i možda nije optimalno. Sigurnost i učinkovitost ovih smjernica za prilagođavanje doziranja nisu klinički procijenjene. Stoga se u ovih bolesnika preporučuje pažljiv klinički nadzor.

Bolesnici s bubrežnom bolešću u završnom stadiju

U bolesnika s ESRD-om Sebivo treba primjenjivati nakon hemodijalize (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebno prilagođavati preporučenu dozu Sebiva (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Sebiva u pedijatrijskoj populaciji nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Sebivo se uzima peroralno, sa ili bez hrane. Tabletu se ne smije žvakati, lomiti ni drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kombinacija telbivudina s pegiliranim ili standardnim interferonom alfa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teške akutne egzacerbacije kroničnog hepatitisa B relativno su česte, a obilježava ih prolazni porast serumskog ALT-a. Nakon uvođenja antivirusnog liječenja, serumski ALT može u nekih bolesnika porasti, dok razine HBV DNK u serumu padaju (vidjeti dio 4.8). U prosjeku prođe 4-5 tjedana prije pojave egzacerbacije u bolesnika liječenih telbivudinom. Sveukupno, porast ALT-a bio je češći u HBeAg-pozitivnih bolesnika nego u HBeAg-negativnih bolesnika. U bolesnika s kompenziranom bolešću jetre ovaj porast serumskog ALT-a općenito nije praćen povišenim razinama serumskog bilirubina, niti drugim znakovima dekompenzacije jetre. Rizik od dekompenzacije jetre i od posljedične egzacerbacije hepatitisa – može biti povećan u bolesnika s cirozom. Stoga, te bolesnike treba pažljivo pratiti.

Egzacerbacije hepatitisa također su zabilježene u bolesnika koji su prekinuli liječenje hepatitisa B. Porast ALT-a nakon prekida liječenja obično je povezan s povišenim razinama HBV DNK u serumu, a pokazalo se da je većina tih slučajeva samolimitirajuća. No bilo je i izvještaja o teškim egzacerbacijama bolesti nakon prekida liječenja, ponekad i sa smrtnim ishodom. Stoga funkciju jetre treba provjeravati u pravilnim vremenskim razmacima, uz kliničko i laboratorijsko praćenje tijekom najmanje 6 mjeseci nakon prekida terapije hepatitisa B.

Laktacidoza

Pri primjeni telbivudina zabilježeni su rijetki slučajevi laktacidoze nakon stavljanja lijeka u promet. Slučajevi su češće bili posljedica drugih obilnih stanja (npr. rabdomioliza) i/ili su bili povezani s događajima vezanim uz mišiće (npr. miopatija, miozitis). Kada je laktacidoza bila posljedica drugih stanja, neki su slučajevi također bili povezani s pankreatitisom, zatajenjem jetre/steatozom jetre i zatajenjem bubrega. U nekim slučajevima, zabilježeni su smrtni ishodi kada je laktacidoza bila posljedica rabdomiolize. Bolesnike treba pažljivo pratiti.

Liječenje telbivudinom treba prekinuti pri pojavi metaboličke acidoze/laktacidoze nepoznate etiologije. Na razvoj laktacidoze mogu uputiti dobroćudni probavni simptomi, poput mučnine, povraćanja i boli u trbuhu.

Učinci na mišiće

Pri primjeni telbivudina zabilježeni su slučajevi miopatije i mialgije nekoliko tjedana do mjeseci nakon početka terapije (vidjeti dio 4.8). Nakon stavljanja telbivudina u promet zabilježeni su slučajevi rabdomiolize (vidjeti dio 4.8).

Mogućnost da je riječ o miopatiji, koja se definira kao trajna i neobjašnjiva bol u mišićima i/ili mišićna slabost, bez obzira na stupanj porasta razina kreatin kinaze, potrebno je razmotriti u svakog bolesnika s difuznim, neobjašnjivim mialgijama, osjetljivošću mišića, mišićnom slabošću ili miozitisom (definiran kao miopatija s histološkim dokazom oštećenja mišića). Bolesnike treba uputiti da odmah prijave svaku trajnu i neobjašnjivu bol, osjetljivost ili slabost mišića. Ako je prijavljen bilo koji od ovih simptoma, potrebno je napraviti detaljni pregled mišića kako bi se procijenila mišićna funkcija. Terapiju telbivudinom treba prekinuti ako se dijagnosticira miopatija.

Nije poznato da li se tijekom terapije telbivudinom povećava rizik od miopatije ako se istodobno primjenjuju i drugi lijekovi povezani s miopatijom (npr. statini, fibrati ili ciklosporin). Liječnici koji razmatraju istodobno liječenje drugim lijekovima povezanim s miopatijom moraju pažljivo odvagati moguće koristi i rizike te u bolesnika moraju pratiti pojavu bilo kojega znaka ili simptoma koji ukazuje na miopatiju.

Periferna neuropatija

U bolesnika liječenih telbivudinom manje često je zabilježena periferna neuropatija. Ako se posumnja na perifernu neuropatiju, potrebno je razmotriti nastavak liječenja telbivudinom (vidjeti dio 4.8).

Povećan rizik za razvoj periferne neuropatije uočen je pri istodobnoj primjeni telbivudina i pegiliranog interferona alfa-2a u jednom ispitivanju (vidjeti dio 4.5). Takav povećan rizik ne može se isključiti za druge interferone alfa (pegilirane ili standardne). Osim toga, korist kombinacije telbivudina i interferona alfa (pegiliranog ili standardnog) trenutno još nije ustanovljena. Stoga je primjena kombinacije telbivudina i pegiliranog ili standardnog interferona alfa kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Funkcija bubrega

Telbivudin se eliminira prvenstveno izlučivanjem putem bubrega te se stoga preporučuje prilagođavanje intervala doziranja u bolesnika s klirensom kreatinina <50 mL/min, uključujući bolesnike na hemodijalizi. Učinkovitost prilagođavanja intervala doziranja nije klinički ispitana. Stoga u bolesnika s povećanim intervalom doziranja treba pažljivo pratiti virološki odgovor (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici s cirozom bez dekompenzacije

Zbog ograničenih dostupnih podataka (cirozu je imalo oko 9% uključenih bolesnika), telbivudin treba s posebnim oprezom primjenjivati u bolesnika s cirozom. U tih bolesnika treba pažljivo pratiti kliničke, biokemijske i virološke pokazatelje povezane s hepatitisom B tijekom liječenja i nakon prekida liječenja.

Bolesnici s cirozom i dekompenzacijom

Ne postoje podaci o djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika s dekompenziranom cirozom.

Bolesnici koji su prethodno bili izloženi nukleozidnim/nukleotidnim analogima

In vitro, telbivudin nije bio djelotvoran protiv HBV sojeva s rtM204V/rtL180M ili rtM204I mutacijama (vidjeti dio 5.1). Monoterapija telbivudinom nije izbor za bolesnike s ustanovljenom infekcijom hepatitis B virusom rezistentnim na lamivudin. Bolesnici koji nisu uspjeli postići virusni odgovor nakon liječenja lamivudinom u trajanju od više od 24 tjedna vjerojatno neće imati koristi od monoterapije telbivudinom. Trenutno nema kliničkih podataka koji ispravno procjenjuju korist i rizik prebarivanja bolesnika liječenih lamivudinom, koji su postigli potpunu supresiju virusa pomoću lamivudina, na liječenje telbivudinom.

Ne postoje podaci o liječenju telbivudinom u bolesnika s ustanovljenom infekcijom virusom hepatitisa B rezistentnim na adefovir s jednostrukim rtN236T ili A181V mutacijama. Rezultati dobiveni analizom u staničnoj kulturi su pokazali da je supstitucija A181V povezana s rezistencijom na adefovir smanjila osjetljivost na telbivudin 1,5 do oko 4 puta.

Bolesnici s presađenom jetrom

Sigurnost i djelotvornost telbivudina u bolesnika s presađenom jetrom nisu poznati.

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima telbivudina nije bilo uključeno dovoljno bolesnika u dobi ≥ 65 godina starosti da bi se moglo odrediti reagiraju li oni drugačije od mlađih bolesnika. Općenito, potreban je oprez pri propisivanju Sebiva starijim bolesnicima, imajući u vidu veću učestalost smanjene funkcije bubrega zbog druge istodobne bolesti ili zbog istodobne primjene drugih lijekova.

Druge posebne populacije

Sebivo nije ispitivan u bolesnika s hepatitisom B i drugom istodobnom infekcijom (npr. u bolesnika koji su istodobno inficirani virusom humane imunodeficijencije [HIV], virusom hepatitisa C [HCV] ili virusom hepatitisa D [HDV]).

Općenito

Bolesnike treba upozoriti da nije dokazano da se uzimanjem Sebiva smanjuje rizik od prijenosa HBV-a drugim osobama spolnim putem ili zaraženom krvi.

Ne preporučuje se primjena telbivudina s lamivudinom, jer je u ispitivanju faze II odgovor na terapiju kombinacijom telbivudina i lamivudina bio slabiji od odgovora na terapiju samo telbivudinom.

Zasada nema podataka o djelotvornosti i sigurnosti kombinacija telbivudina s ostalim antiviroticima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da se telbivudin eliminira prvenstveno i izlučivanjem putem bubrega, primjena Sebiva istodobno s drugim tvarima koje utječu na bubrežnu funkciju (npr. aminoglikozidi, diuretici s djelovanjem na petlju, spojevi platine, vankomicin, amfotericin B) može utjecati na koncentracije u plazmi telbivudina i/ili tvari koja se s njim istodobno primjenjuje. Kombinaciju telbivudina s tim lijekovima treba s oprezom primjenjivati. Primjena višekratnih doza telbivudina u kombinaciji s lamivudinom, adefovir dipivoksilom, tenofovir dizoproksil fumaratom, ciklosporinom ili pegiliranim interferonom alfa-2a nije utjecala na farmakokinetiku telbivudina u stanju dinamičke ravnoteže. Uz to, telbivudin ne mijenja farmakokinetiku lamivudina, adefovir dipivoksila, tenofovir dizoproksil fumarata ili ciklosporina. Zbog velikih razlika u koncentracijama pegiliranog interferona alfa-2a među bolesnicima ne može se dobiti konačan zaključak o učincima telbivudina na farmakokinetiku pegiliranog interferona. Ispitivanje u kojem je istražena kombinacija telbivudina, 600 mg na dan, i pegiliranog interferona alfa-2a, 180 μ g jedanput tjedno supkutanom primjenom, ukazuje da je ova kombinacija povezana s povećanim rizikom od razvoja periferne neuropatije. Mehanizam iza tih događaja nije poznat (vidjeti dio 4.4). Kombinacija telbivudina i bilo kojeg lijeka koji sadrži interferon alfa je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Telbivudin nije supstrat, inhibitor ni induktor enzimskog sustava citokroma P450 (CYP450) (vidjeti dio 5.2). Stoga je mogućnost interakcija Sebiva s drugim lijekovima posredovana CYP450 mala.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ni na postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja u gravidnih ženki štakora i kunića pokazala su da telbivudin prolazi kroz posteljicu. U ispitivanjima u gravidnih ženki kunića primijećen je prijevremeni porođaj i/ili pobačaj uzrokovan toksičnošću za majku.

Ograničeni klinički podaci (manje od 300 ishoda trudnoće) nakon izloženosti telbivudinu tijekom prvog tromjesečja trudnoće ne ukazuju na malformativnu toksičnost, a velika količina podataka (više od 1000 ishoda trudnoće) nakon izloženosti tijekom drugog i trećeg tromjesečja ne ukazuje na fetalnu/neonatalnu toksičnost.

Sebivo se u trudnoći smije primjenjivati samo ako korist za majku nadmašuje mogući rizik za plod.

Literaturni podaci pokazuju da izloženost telbivudinu u drugom i/ili trećem tromjesečju trudnoće smanjuje rizik od prijenosa HBV-a s majke na dijete ako se telbivudin daje uz intramuskularni globulin protiv hepatitisa B i cjepivo protiv hepatitisa B.

Dojenje

Telbivudin se izlučuje u mlijeko ženki štakora. Nije poznato izlučuje li se telbivudin u majčino mlijeko u ljudi. Žene koje uzimaju Sebivo ne smiju dojiti.

Plodnost

Ne postoje klinički podaci o učincima telbivudina na plodnost muškaraca ili žena. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na odraslim životinjama plodnost je bila blago smanjena kada su i mužjaci i ženke štakora primali telbivudin. Štetni učinci na plodnost su bili veći u odvojenom ispitivanju na mladim životinjama kada su oba spola primala telbivudin (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sebivo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Procjena nuspojava uglavnom se zasniva na dva dvostruko slijepa ispitivanja, NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015, u kojima je 1699 bolesnika s kroničnim hepatitisom B liječeno telbivudinom u dozi od 600 mg/daj (n = 847) ili lamivudinom (n = 852) tijekom 104 tjedna.

U ispitivanjima u trajanju od 104 tjedana, prijavljene nuspojave najčešće su bile klasificirane kao blage do umjerene s obzirom na težinu. Najčešće nuspojave bile su povišenje kreatin kinaze u krvi 3. ili 4. stupnja (6,8%), umor (4,4%), glavobolja (3,0%) i mučnina (2,6%).

Tabelarna lista nuspojava

Tablica 2 navodi nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 Nuspojave

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Rijetko*	Laktacidoza
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Omaglica, glavobolja
Manje često	Periferna neuropatija, disgeuzija, hiposvestzija, parestezija, išijas
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često	Kašalj
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Proljev, povišena lipaza u krvi, mučnina, bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Manje često	Miopatija, miozitis, artralgiya, mijalgija, bol u udovima, bol u leđima, spazam mišića, bol u vratu, bol u boku
Rijetko*	Randomioliza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Umor
Manje često	Malaksalost
Pretrage	
Često	Povišenje kreatin fosfokinaze u krvi, povišenje alanin aminotransferaze u krvi, povišenje amilaze u krvi
Manje često	Povišenje aspartat aminotransferaze

* Ove nuspojave temelje se na izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet, ali nisu zabilježene tijekom ispitivanja. Kategorija učestalosti procijenjena je na osnovu statističkih kalkulacija koje se baziraju na ukupnom broju bolesnika izloženih telbivudinu za vrijeme ispitivanja (n = 8914).

Opis odabranih nuspojava

Porast kreatin kinaze

U udruženoj analizi ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015, do 104. tjedna liječenja, porast kreatin kinaze stupnja 3 ili 4 ($> 7x$ GGN) pojavio se u 12,6% bolesnika liječenih telbivudinom te u 4,0% bolesnika liječenih lamivudinom. U većini je slučajeva porast kreatin kinaze bio asimptomatski, a vrijednosti kreatin kinaze su se tipično smanjivale do sljedećeg posjeta tijekom kontinuiranog liječenja.

Porast ALT

Incidencija porasta alanin aminotransferaze (ALT) tijekom liječenja u obje skupine bolesnika u skladu s definicijom Američkog društva za ispitivanje bolesti jetre (AASLD; engl. American Association for the Study of Liver Diseases) (ALT povišenje >2x početne vrijednosti i >10x GGN) dodatno je prikazana niže u Tablici 3.

Tablica 3 Sažetak porasta ALT tijekom liječenja – udruženo NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015 ispitivanje

ALT porast: ALT povišenje >2x početne vrijednosti i >10x GGN	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Ukupno	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Od početka do 24. tjedna	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Od 24. tjedna do kraja ispitivanja	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Tijekom liječenja preporučuje se povremena provjera funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Egzacerbacije hepatitisa B nakon prekida liječenja

Zabilježene su teške, akutne egzacerbacije hepatitisa B u bolesnika koji su prekinuli terapiju hepatitisa B uključujući telbivudin (vidjeti dio 4.4).

Incidencija porasta alanin aminotransferaze (ALT) nakon liječenja u obje skupine bolesnika je dodatno opisana niže u Tablici 4.

Tablica 4 Sažetak porasta ALT-a nakon liječenja – udruženo NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015 ispitivanje

	Lamivudin	Telbivudin
ALT porast	n/N (%)	n/N (%)
ALT povišenje >2x početne vrijednosti i >10x GGN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Rezultati nakon 208 tjedana

Nakon 104 tjedana terapije telbivudinom, 78% bolesnika (530/680) iz ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE) i 82% (137/167) bolesnika iz ispitivanja NV-02B-015, uključeno je u prošireno ispitivanje CLDT600A2303 (vidjeti dio 5.1) i nastavak liječenja tijekom dodatnih 208 tjedana. Populacija obuhvaćena ispitivanjem dugotrajne sigurnosti sastojala se od 655 bolesnika, uključujući 518 iz NV-02B-007 (GLOBE) i 137 iz NV-02B-015. Sveukupni sigurnosni profil analiza u trajanju do 104 i 208 tjedana bio je sličan. Porast kreatin kinaze stupnja 3 ili 4 ponovno se pojavio u 15,9% bolesnika liječenih telbivudinom tijekom 208 tjedana. Većina porasta kreatin kinaze stupnja 3 ili 4 bilo je asimptomatsko i prolazno.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ne postoje podaci o namjernom predoziranju telbivudinom, no jedan je ispitanik nenamjerno primio preveliku dozu što je bilo asimptomatično. Ispitivane doze do 1800 mg/dan, tri puta veće od preporučene dnevne doze, dobro su se podnosile. Najveća podnošljiva doza telbivudina nije određena. U slučaju predoziranja, primjenu Sebiva treba prekinuti i po potrebi provesti primjereno opće potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sistemsku primjenu, nukleozidni i nukleotidni inhibitori transkriptaze, ATK oznaka: J05AF11

Mehanizam djelovanja

Telbivudin je sintetski analog timidinskog nukleozida s djelovanjem protiv HBV DNK polimeraze. Učinkovito se fosforilira staničnim kinazama do aktivnog trifosfatnog oblika čije unutarstanično poluvrijeme života iznosi 14 sati. Telbivudin-5'-trifosfat inhibira HBV DNK polimerazu (reverznu transkriptazu) nadmetanjem s prirodnim supstratom timidin 5'-trifosfatom. Ugradnja telbivudin-5'-trifosfata u virusnu DNK izaziva prekid lanca DNK, rezultirajući inhibicijom umnažanja HBV-a.

Farmakodinamički učinci

Telbivudin je inhibitor sinteze i prvog ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) i drugog ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) lanca HBV-a, te pokazuje izrazitu sklonost za inhibiciju stvaranja drugog lanca. Nasuprot tome, telbivudin-5'-trifosfat u koncentracijama do $100 \mu M$ nije inhibirao staničnu DNK polimerazu α , β ni γ . U ispitivanjima povezanim s građom i funkcijom mitohondrija te DNK sadržajem, telbivudin nije iskazao značajniji toksični učinak u koncentracijama do $10 \mu M$ i nije povećao proizvodnju mliječne kiseline *in vitro*.

Antivirusna aktivnost telbivudina *in vitro* ispitivana je u staničnoj liniji ljudskoga hepatoma 2.2.15. s ekspresijom HBV-a. Koncentracija telbivudina koja je učinkovito inhibirala 50% sinteze virusa (EC_{50}) iznosila je otprilike $0,2 \mu M$. Antivirusna aktivnost telbivudina specifična je za virus hepatitisa B i srodne hepadnaviruse. Telbivudin nije bio djelotvoran protiv HIV-a *in vitro*. Izostanak djelovanja telbivudina protiv HIV-a nije bio procjenjivan u ispitivanjima. Prolazna smanjenja HIV-1 RNK bila su zabilježena u malom broju bolesnika nakon primjene telbivudina bez antiretrovirusne terapije. Klinički značaj tih smanjenja nije utvrđen.

Kliničko iskustvo

Sigurnost i djelotvornost dugotrajnog liječenja Sebivom (104 tjedna) ispitivani su u dva ispitivanja s aktivnom kontrolom koja su uključivala 1699 bolesnika s kroničnim hepatitisom B (NV-02B-007 GLOBE i NV-02B-015).

Ispitivanje NV-02B-007 (GLOBE)

Ispitivanje NV-02B-007 (GLOBE) je randomizirano, dvostruko slijepo, multinacionalno ispitivanje faze III u kojem se telbivudin uspoređivao s lamivudinom tijekom razdoblja liječenja do 104 tjedna u 1367 HBeAg-pozitivnih i HBeAg-negativnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B, koji dotad nisu primali nukleozide. Najveći dio uključenih bolesnika bili su Azijati. Najčešći HBV genotipovi bili su B (26%) i C (51%). Malen broj bolesnika bijele rase (ukupno 98) liječeno je telbivudinom. Primarna analiza podataka je provedena nakon što su svi bolesnici dosegli 52. tjedan.

HBeAg-pozitivni bolesnici: Srednja dob bolesnika bila je 32 godine, 74% bili su muškarci, 82% bili su Azijati, 12% bili su bijelci, a 6% ih je ranije primalo terapiju interferonom alfa.

HBeAg-negativni bolesnici: Srednja dob bolesnika bila je 43 godine, 79% bili su muškarci, 65% bili su Azijati, 23% bili su bijelci, a 11% ih je ranije primalo terapiju interferonom alfa.

Klinički rezultati u 52. tjednu

Mjere ishoda kliničke i virološke djelotvornosti ispitivane su odvojeno u populacijama HBeAg-pozitivnih i u HBeAg-negativnih bolesnika. Primarna mjera ishoda terapijskog odgovora bila je kompozitna serološka mjera ishoda koja se sastoji od supresije HBV DNK do $<5 \log_{10}$ kopija/ml u kombinaciji ili s nestankom serumskog HBeAg ili s normalizacijom ALT-a. Sekundarne mjere ishoda uključivale su histološki odgovor, normalizaciju ALT-a i različite pokazatelje antivirusne djelotvornosti.

Neovisno o početnim obilježjima, većina bolesnika koja je uzimala Sebivo pokazala je histološke, virološke, biokemijske i serološke odgovore na liječenje. Početne razine ALT-a $>2x$ GCVI i početne razine HBV DNK $<9 \log_{10}$ kopija/ml bile su povezane s višim stopama HBeAg serokonverzije u HBeAg-pozitivnih bolesnika. Bolesnici koji su do 24. tjedna postigli HBV DNK razine $<3 \log_{10}$ kopija/ml imali su optimalan odgovor na liječenje; s druge strane, bolesnici s HBV DNK razinama $>4 \log_{10}$ kopija/ml u 24. tjednu imali su manje povoljne ishode u 52. tjednu.

U HBeAg-pozitivnih bolesnika, telbivudin se pokazao superioran lamivudinu u terapijskom odgovoru (75,3% u odnosu na 67,0% bolesnika s odgovorom; $p = 0,0047$). U HBeAg-negativnih bolesnika, telbivudin nije bio inferiorniji od lamivudina (75,2% odnosno 77,2% bolesnika s odgovorom; $p = 0,6187$). Pripadnici bijele rase su bili povezani sa slabijim terapijskim odgovorom na oba antivirusna sredstva korištena u ispitivanju NV-02B-007 (GLOBE); no populacija bolesnika bijele rase bila je vrlo ograničena ($n = 98$).

U 24. tjednu, 203 HBeAg-pozitivnih i 177 HBeAg-negativnih ispitanika postiglo je HBV DNK razine koje nije moguće otkriti. Među tim HBeAg-pozitivnim ispitanicima, 95% postiglo je stanje u kojem nije moguće otkriti HBV DNK, 39% je postiglo HBeAg serokonverziju, 90% je postiglo normalizaciju ALT-a u 52. tjednu, dok se kod 0,5% javila rezistencija u 48. tjednu. Slično je bilo i s HBeAg-negativnim ispitanicima, 96% postiglo je stanje u kojem nije moguće otkriti HBV DNK, 79% je postiglo normalizaciju ALT-a u 52. tjednu, dok se kod 0% javila rezistencija u 48. tjednu.

Lijek koji više nije odobren

Odabrane virološke, biokemijske i serološke mjere ishoda prikazani su u Tablici 5., dok je histološki odgovor prikazan u Tablici 6.

Tablica 5 Virološke, biokemijske i serološke mjere ishoda u 52. tjednu ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE)

Pokazatelj odgovora	HBeAg-pozitivni (n = 921)		HBeAg-negativni (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Srednje smanjenje HBV DNK od početne vrijednosti (\log_{10} kopija/ml) \pm SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% bolesnika s nemjerljivim HBV DNK metodom PCR	60%*	40%	88%*	71%
Normalizacija ALT ⁴	77%	75%	74%	79%
HBeAg serokonverzija ⁴	23%	22%	-	-
Gubitak HBeAg ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Standardna pogreška srednje vrijednosti

² Roche COBAS Amplicor[®] PCR ispitivanje (donja granica kvantitativnog određivanja \leq 300 kopija/ml).

³ HBeAg-pozitivni n = 443 za telbivudin i 444 za lamivudin, HBeAg-negativni n = 219 za telbivudin i 219 za lamivudin. Razlika među populacijama posljedica je prekida sudjelovanja ispitanika u ispitivanju i izostanka određivanja HBV DNK u 52. tjednu.

⁴ HBeAg-pozitivni n = 440 za telbivudin i 446 za lamivudin, HBeAg-negativni n = 203 za telbivudin i 207 za lamivudin. Normalizacija ALT-a ispitivana je samo u bolesnika s početnim ALT > GGN.

⁵ n = 432 za telbivudin i 442 za lamivudin. Serokonverzija i nestanak HBeAg ispitivani su samo u bolesnika s mjerljivom početnom razinom HBeAg.

*p <0,0001

Lijek koji više nije odobren

Tablica 6 Histološko poboljšanje i promjena prema skor u fibroze po Ishaku u 52. tjednu ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-pozitivni (n = 921)		HBeAg-negativni (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudin 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 207) ¹
Histološki odgovor²				
Poboljšanje	71%*	61%	71%	70%
Bez poboljšanja	17%	24%	21%	24%
Skor fibroze po Ishaku³				
Poboljšanje	42%	47%	49%	45%
Bez promjene	39%	32%	34%	43%
Pogoršanje	8%	7%	9%	5%
Propuštena biopsija u 52. tjednu				
	12%	15%	9%	7%

¹ Bolesnici koji su uzeli ≥ 1 doze ispitivanog lijeka, s početnom biopsijom jetre koja se mogla procijeniti i početnim indeksom histološke aktivnosti po Knodellu >3 .
² Histološki odgovor definiran kao smanjenje Knodellovog nekroinformativnog skora za ≥ 2 boda u odnosu na početnu vrijednost, te bez pogoršanja prema skor u fibroze po Knodellu.
³ Za skor fibroze po Ishaku, poboljšanje izmjereno kao smanjenje za ≥ 1 bodu od početka liječenja do 52. tjedna, mjereno prema skor u fibroze po Ishaku.
 *p = 0,0024

Klinički rezultati u 104. tjednu

Ukupno gledajući, klinički rezultati u 104. tjednu u bolesnika liječenih telbivudinom su bili u skladu s onima u 52. tjednu, prikazujući postojanost odgovora u pogledu djelotvornosti u bolesnika liječenih telbivudinom koji su nastavili liječenje.

Među HBeAg-pozitivnim bolesnicima, terapijski odgovor (63% u odnosu na 48%; p <0,0001) i ključni sekundarni pokazatelji ishoda (srednje smanjenje \log_{10} HBV DNK: -5,74 u odnosu na -4,42; p <0,0001, negativan PCR: 56% u odnosu na 39%; p <0,0001 i normalizacija ALT-a u 70% u odnosu na 62%) pokazali su proširenje razlike između telbivudina odnosno lamivudina u 104. tjednu. Sklonost prema višim stopama nestanka HBeAg (35% u odnosu na 29%) i serokonverziji (30% u odnosu na 25%) su također bili opaženi za telbivudin. Osim toga, u podskupini bolesnika s početnim razinama ALT-a $\geq 2x$ GGN (320), značajno veći udio bolesnika liječenih telbivudinom je postiglo HBeAg serokonverziju u 104. tjednu (56%) u odnosu na bolesnike liječene lamivudinom (28%).

Među HBeAg-negativnim bolesnicima, razlike u terapijskom odgovoru (78% u odnosu na 66%) i ključnim sekundarnim mjerama ishoda (srednje smanjenje \log_{10} HBV DNK: -5,00 u odnosu na -4,17, te negativan PCR: 72% u odnosu na 57%; p <0,0001) su bile veće za telbivudin do 104. tjedna. Stope normalizacije vrijednosti ALT-a (78% u odnosu na 70%) bile su veće sve do 104. tjedna.

Predvidljivost u 24. tjednu

U 24. tjednu, 203 HBeAg-pozitivnih (44%) i 177 HBeAg-negativnih (80%) ispitanika liječenih telbivudinom su postigli HBV DNK razine koje nije moguće otkriti.

I u HBeAg-pozitivnih i negativnih bolesnika, rezultati HBV DNK u 24. tjednu su predviđali dugoročne povoljne ishode. Bolesnici liječeni telbivudinom koji su postigli nemjerljiv HBV DNK metodom PCR 24. tjednu su imali najviše stope nemjerljivog HBV DNK i HBeAg serokonverzije (u HBeAg-pozitivnih bolesnika) te najniže ukupne stope virusnog proboja u 104. tjednu

Završni rezultati u 104. tjednu, temeljeni na razini HBV DNK u 24. tjednu i za HBeAg-pozitivne i HBeAg-negativne bolesnike, su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7 Ključni pokazatelji djelotvornosti u 104. tjednu prema razinama HBV DNK u serumu u 24. tjednu, bolesnici liječeni telbivudinom u ispitivanju NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA u 24. tjednu	Rezultati za ključne pokazatelje djelotvornosti u 104. tjednu temeljeni na rezultatima u 24. tjednu				
	Terapijski odgovor n/N (%)	Nemjerljivi HBV DNK n/N (%)	HBeAg serokonverzija n/N (%)	ALT normalizacija n/N (%)	Virusni proboj* n/N (%)
HBeAg-pozitivni					
<300 kopija/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopija/ml do <3 log ₁₀ kopija/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopija/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negativni					
<300 kopija/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/P	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopija/ml do <3 log ₁₀ kopija/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/P	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopija/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/P	14/26 (54)	12/26 (46)

N/P = nije primjenjivo

* Virusni proboj: procijenjeno u 104. tjednu prema definiciji "1 log iznad najniže vrijednosti"

Ispitivanje NV-02B-015

Rezultati djelotvornosti i sigurnosti u ispitivanju NV-02B-007 (GLOBE) bili su potvrđeni u ispitivanju NV-02B-015. Ovo ispitivanje je randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem se telbivudin u dozi od 600 mg jedanput na dan uspoređivao s lamivudinom u dozi od 100 mg jedanput na dan u trajanju liječenja od 104 tjedna u 332 HBeAg-pozitivnih i HBeAg-negativnih kineskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B, koji dotad nisu primali nukleozide.

Ispitivanje CLDT600A2303 – klinički rezultati tijekom 208 tjedana

Bolesnici s kompenzirajućim kroničnim hepatitisom B koji su prethodno liječeni telbivudinom tijekom 2 godine, uključujući bolesnike iz ispitivanja NV-02B (GLOBE) i NV-02B-015, obuhvaćeni su proširenim, otvorenim ispitivanjem CLDT600A2303 iz kojeg su proizašli podaci o sigurnosti i djelotvornosti terapije telbivudinom tijekom 156 i 208 tjedana. U bolesnika u kojih razina HBV DNK u 24. tjednu nije bila mjerljiva, imali su bolje ishode u 156. i 208. tjednu (Tablica 8).

Tablica 8 Analiza djelotvornosti skupnih podataka iz ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 i CLDT600A2303

	52. tjedan	104. tjedan	156. tjedan	208. tjedan
HBeAg-pozitivni bolesnici (n = 293*)				
Održavanje nemjerljive razine HBV DNK (<300 kopija/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (168/214)
Održavanje nemjerljive razine HBV DNK (<300 kopija/ml) s nemjerljivom razinom HBV DNK u 24. tjednu	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Kumulativni omjer HBeAg serokonverzacije (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Kumulativni omjer HBeAg serokonverzacije u bolesnika s nemjerljivom razinom HBV DNK u 24. tjednu (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Održavanje normalizacije ALT-a	81,4% (228/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
HBeAg-negativni bolesnici (n = 209*)				
Održavanje nemjerljive razine HBV DNK (<300 kopija/ml)	95,2% (198/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Održavanje nemjerljive razine HBV DNK (<300 kopija/ml) s nemjerljivom razinom HBV DNK u 24. tjednu	97,8% (155/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Održavanje normalizacije ALT-a	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Populacija od 502 bolesnika koji su na ulasku u ispitivanje CLDT600A2303 nisu bili rezistentni na virus (293 HBeAg-pozitivni i 209 HBeAg-negativni).

Ispitivanje CLDT600ACN04E1 – učinak liječenja na histološki nalaz jetre

Ispitivanje CLDT600ACN04E1 uključivalo je 57 bolesnika s dostupnim usporednim biopsijama na početku i nakon prosječnog liječenja tijekom 260,8 tjedana, pri čemu su određene histološke promjene u jetri (38 HBeAg-pozitivni and 19 HBeAg-negativni bolesnici).

- Prosječan Knodellov nekroinflamatorni skor 7,6 (SD 2,9) na početku, poboljšao je (p <0,0001) na 1,7 (SD 0,9) sa srednjom promjenom od -6,3 (SD 2,8). Knodellov nekroinflamatorni skor ≤3 (bez ili s minimalnom nekroinflamacijom) uočen je u 98,2% (56/57) bolesnika.
- Prosječan Ishak skor od 2,2 (SD 1,1) na početku, poboljšao je (p <0,0001) na 0,9 (SD 1,0) sa srednjom promjenom od -1,3 (SD 1,3). Skor fibroze po Ishaku od ≤1 (bez ili s minimalnom fibrozom) bio je uočen u 84,2% (48/57) bolesnika.

Promjene u Knodellovom nekroinflamatornom skoru i Ishak skoru bile su slične u HBeAg-pozitivnih and HBeAg-negativnih bolesnika.

CLDT600A2303 – Trajanje odgovora na HBeAg u periodu bez liječenja

Ispitivanje CLDT600A2303 uključivalo je praćenje HBeAg-pozitivnih bolesnika iz ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE) ili NV-02B-015 u periodu bez liječenja. Navedeni bolesnici završili su liječenje telbivudinom tijekom ≥ 52 tjedana, pri čemu je na dan posljednjeg dolaska radi primjene lijeka uočen gubitak HBeAg tijekom ≥ 24 tjedana s HBV DNA $< 5 \log_{10}$ kopija/ml. Medijan trajanja liječenja bio je 104 tjedana. Praćenjem bolesnika tijekom medijana trajanja bez liječenja od 120 tjedana uočeno je da većina HBeAg-pozitivnih bolesnika liječenih telbivudinom ima održivi gubitak HBeAg (83,3%; 25/30), i održivu HBeAg serokonverziju (79,2%; 19/24). Bolesnici s održivom HBeAg serokonverzijom imali su prosječnu razinu HBV DNA of 3,3 \log_{10} kopija/ml; a 73,7% imalo je prosječnu razinu HBV DNA $< 4 \log_{10}$ kopija/ml.

Klinička rezistencija

Ispitivanje genotipske rezistencije provedeno je u ispitivanju NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) bolesnika u kojih je došlo do ponovne pojave virusa (potvrđeno povećanjem HBV DNK $\geq 1 \log_{10}$ kopija/ml od najniže vrijednosti).

Rezultati dobiveni u 48. tjednu pokazali su da se kod 5% (23/458) HBeAg-pozitivnih i 2% (5/222) HBeAg-negativnih bolesnika koji su primali telbivudin ponovno pojavio virus s mjerljivim HBV mutacijama odgovornima za rezistenciju.

Ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE) i CLDT600A2303 – kumulativne stope genotipske rezistencije

Izvorna analiza kumulativne stope genotipske rezistencije u 104. i 208. tjednu temelji se na ITT populaciji i uključuje sve bolesnike u kojih je provedeno liječenje u trajanju od 4 godine, neovisno o razini HBV DNK. Od ukupno 680 bolesnika liječenih telbivudinom, prvotno uključenih u ispitivanje NV-02B-007 (GLOBE), njih 517 (76%) uključeno je u ispitivanje CLDT600A2303 i nastavak liječenja telbivudinom u trajanju do 208 tjedana. Od tih 517 bolesnika, 159 bolesnika (HBeAg-pozitivni=135, HBeAg-negativni=24) imalo je mjerljivu razinu HBV DNK.

Kumulativna stopa genotipske rezistencije u 104. tjednu bila je 25,1% (115/458) za HBeAg-pozitivne bolesnike i 10,8% (24/222) za HBeAg-negativne bolesnike.

Unutar cjelokupne ITT populacije kumulativna stopa genotipske rezistencije u 4. godini, iznosila je 40,8% (131/321) za HBeAg-pozitivne i 40,8% (131/321) za HBeAg-negativne bolesnike.

Za određivanje kumulativnih stopa genotipske rezistencije također su korištene matematički modeli u koje su uključeni samo bolesnici s nemjerljivom razinom HBV DNK na početku određene godine. Takovom analizom ustanovljeno je 22,3% HBeAg-pozitivnih bolesnika i 16,0% HBeAg-negativnih bolesnika u 4. godini.

S obzirom na bolesnike s virusnim probojem do 104. Tjedna u ispitivanju NV-02B-007 (GLOBE), stopa rezistencije je bila niža u bolesnika s HBV DNK < 300 kopija/ml u 24. Tjednu, nego u bolesnika s HBV DNK ≥ 300 kopija/ml u 24. tjednu. U HBeAg-pozitivnih bolesnika s HBV DNK < 300 kopija/ml u 24. tjednu, rezistencija je bila 1% (3/203) u 48. Tjednu i 9% (18/203) u 104. tjednu, dok je u bolesnika s HBV DNK ≥ 300 kopija/ml rezistencija u 48. tjednu bila 8% (20/247), a u 104. tjednu 39% (97/247). U HBeAg-negativnih bolesnika s HBV DNK < 300 kopija/ml u 24. tjednu, rezistencija je bila 0% (0/177) u 48. tjednu i 5% (9/177) u 104. tjednu, dok je u bolesnika s HBV DNK ≥ 300 kopija/ml rezistencija u 48. tjednu bila 11% (5/44), a u 104. tjednu 34% (15/44).

Obrazac genotipskih mutacija i križna rezistencija

Genotipska analiza 203 parnih uzoraka prikladnih za analizu s HBV DNK ≥ 1000 kopija/ml u 104. tjednu (NV-02B-007 (GLOBE)) pokazala je da je primarna mutacija povezana s rezistencijom na telbivudin bila rtM204I, koja je često povezana s mutacijama rtL180M i rtL80I/V, a rijetko s rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I i rtA200V. Početni čimbenici povezani s razvojem genotipske rezistencije na lijek su uključivali: liječenje lamivudinom, više početne vrijednosti HBV DNK, niže početne vrijednosti ALT-a u serumu te povišena tjelesna težina/indeks tjelesne mase. Parametri odgovora za vrijeme liječenja u 24. tjednu koji su predviđali pojavu virusa rezistentnog na lijek do 104. tjedna bili su HBV DNK > 300 kopija/ml i povišenje ALT-a u serumu.

Genotipska analiza 50 HBV izolata od bolesnika liječenih telbivudinom koji su uzimani u 208. tjednu (CLDT600A2303) pokazala je profil rezistencije sličan onom koji je uočen u 104. tjednu. Konverzije na mjestima 80, 180 i polimorfim mjestima 91, 229 uvijek su otkrivene u sljedovima koji su nosili mutaciju M204I koja daje genotipsku rezistenciju. Ove mutacije su najvjerojatnije kompenzatorne mutacije. Zabilježena je jedna izolirana rtM204V mutacija te dvije rtM204I/V/M mutacije u bolesnika liječenih telbivudinom kod kojih je došlo do virusnog proboja do 208. tjedna. Nije zabilježena niti jedna nova mutacija.

Među HBV nukleozidnim analogima uočena je križna rezistencija (vidjeti dio 4.4). U analizi s pomoću staničnih kultura, HBV sojevi rezistentni na lamivudin koji sadrže ili samo mutaciju rtM204I ili dvostruku mutaciju rtL180M/rtM204V pokazali su ≥ 1000 puta manju osjetljivost na telbivudin. HBV koji kodira supstitucije rtN236T odnosno rtA181V povezane s rezistencijom na adefovir pokazao je oko 0,3 odnosno 4 puta promjenu u osjetljivosti na telbivudin u staničnoj kulturi (vidjeti dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kinetika jednokratne i višekratnih doza telbivudina ispitivana je u zdravih ispitanika i u bolesnika s kroničnim hepatitisom B. Farmakokinetika telbivudina nije ispitivana u bolesnika s kroničnim hepatitisom B pri preporučenoj dozi od 600 mg. Međutim, farmakokinetika telbivudina bila je slična u obje populacije.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 600 mg telbivudina u zdravih ispitanika ($n = 42$), vršna koncentracija telbivudina u plazmi (C_{max}) iznosila je $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (srednja vrijednost \pm SD), a medijan vremena njena postizanja iznosio je 3,0 sati nakon primjene doze. Površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije u plazmi o vremenu ($AUC_{0-\infty}$) za telbivudin iznosila je $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (srednja vrijednost \pm SD). Varijabilnost među ispitanicima (CV%) s obzirom na pokazatelje sustavne izloženosti (C_{max} i $AUC_{0-\infty}$) u tipičnom je slučaju iznosila oko 30%.

Utjecaj hrane na oralnu apsorpciju

Kada se jednokratna doza od 600 mg primijenila s hranom nije se promijenila niti apsorpcija telbivudina niti izloženost lijeku.

Distribucija

Telbivudin se *in vitro* slabo veže (3,3%) na ljudske proteine plazme.

Biotransformacija

Nakon primjene ^{14}C -telbivudina u ljudi nisu nađeni metaboliti telbivudina. Telbivudin nije supstrat, inhibitor ni induktor enzimskog sustava citokroma P450 (CYP450).

Eliminacija

Nakon postizanja vršne koncentracije, raspoloživost telbivudina u plazmi smanjivala se po bi-eksponencijalnom obrascu, s terminalnim poluvremenom eliminacije ($t_{1/2}$) od $41,8 \pm 11,8$ sati. Telbivudin se eliminira prvenstveno izlučivanjem nepromijenjene tvari u mokraću. Bubrežni klirens telbivudina približava se normalnoj brzini glomerularne filtracije, što upućuje na zaključak da je filtracija glavni mehanizam izlučivanja. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 600 mg telbivudina, oko 42% doze izmjereno je u mokraći nakon 7 dana. Budući da je izlučivanje putem bubrega glavni put eliminacije, bolesnicima s umjerenom do teškom disfunkcijom bubrega kao i onima na hemodijalizi potrebno je prilagoditi interval doziranja (vidjeti dio 4.2).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika telbivudina razmjerna je dozi u rasponu od 25 do 1800 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 5 do 7 dana pri primjeni jedanput na dan, uz nakupljanje od približno 1,5 puta pri sustavnoj izloženosti, što pokazuje da efektivno poluvrijeme nakupljanja iznosi oko 15 sati. Nakon primjene 600 mg telbivudina jedanput na dan, najniže koncentracije telbivudina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su otprilike 0,2-0,3 $\mu\text{g/ml}$.

Posebne populacije

Spol

Ne postoje značajne razlike među spolovima u farmakokinetici telbivudina.

Rasa

Ne postoje značajne razlike među rasama u farmakokinetici telbivudina.

Pedijatrijski bolesnici i starije osobe (65 godina i stariji)

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike u pedijatrijskih ili starijih ispitanika.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika jednokratne doze telbivudina (200, 400 i 600 mg) ispitivana je u bolesnika (bez kroničnog hepatitisa B) s različitim stupnjevima oštećenja bubrega (procijenjene klirensom kreatinina). Na temelju rezultata prikazanih u Tablici 9, bolesnicima s klirensom kreatinina <50 ml/min preporučuje se prilagođavanje intervala doziranja za telbivudin (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tablica 9 Farmakokinetički parametri (srednja vrijednost \pm SD) telbivudina u ispitanika s različitim stupnjevima bubrežne funkcije

	Bubrežna funkcija (klirens kreatinina u ml/min)				
	Normalna (>80) (n = 8) 600 mg	Blago oštećena (50-80) (n = 8) 600 mg	Umjerenom oštećena (30-49) (n = 8) 400 mg	Teško oštećena (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ hemodijaliza (n = 6) 200 mg
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$3,4 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$28,5 \pm 9,6$	$32,5 \pm 10,1$	$36,0 \pm 13,2$	$32,5 \pm 13,2$	$67,4 \pm 36,9$
$CL_{\text{BUBREŽNI}}$ (ml/min)	$126,7 \pm 48,3$	$83,3 \pm 20,0$	$43,3 \pm 20,0$	$11,7 \pm 6,7$	-

Bolesnici s oštećenjem bubrega na hemodijalizi

Hemodijaliza (do 4 sata) smanjuje sustavnu izloženost telbivudinu za otprilike 23%. Nakon prilagođavanja intervala doziranja prema klirensu kreatinina, nikakva druga prilagođavanja doze nisu nužna pri rutinskoj hemodijalizi (vidjeti dio 4.2). Telbivudin treba primijeniti nakon hemodijalize.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika telbivudina ispitivana je u bolesnika (bez kroničnog hepatitisa B) s različitim stupnjevima oštećenja jetre i u nekih bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre. U ispitanika s oštećenjem jetre nije bilo značajnih promjena u farmakokinetici telbivudina u odnosu na ispitanike bez oštećenja. Rezultati tih ispitivanja pokazuju da bolesnicima s oštećenjem jetre dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. Telbivudin nije pokazao nikakav kancerogeni potencijal. U standardnim testovima reproduktivne toksikologije nije uočen dokaz izravnog toksičnog učinka telbivudina. U kunića su doze telbivudina s kojima su razine izloženosti bile 37 puta veće od onih uočenih u ljudi pri terapijskoj dozi (600 mg) bile povezane s povećanom incidencijom pobačaja i prijevremenog porođaja. Ocijenjeno je da je taj učinak bio izazvan toksičnošću za majku.

Plodnost je bila procjenjivana u konvencionalnim ispitivanjima provedenim na odraslim štakorima, te kao dio toksikološkog ispitivanja na mladim životinjama.

U odraslih štakora, plodnost je bila smanjena kada su i mužjaci i ženke štakora primili telbivudin u dozama od 500 ili 1000 mg/kg/dan (indeks plodnosti bio je niži u usporedbi s podudarnim kontrolama). Nije bilo poremećaja u morfologiji niti funkciji sperme, a testisi i jajnici su bili bez histoloških promjena.

Nije bilo dokaza smanjene plodnosti u drugim ispitivanjima u kojima su ili mužjaci ili ženke štakora primili doze do 2000 mg/kg/dan i parili se sa štakorima koji nisu primili telbivudin (razine sustavne izloženosti bile su približno 6-14 puta više od onih dostignutih u ljudi).

U toksikološkom ispitivanju na mladim životinjama, štakori su primali telbivudin od 14. do 70. dana nakon okota i parili su se sa štakorima koji su primali jednako liječenje (braća/sestre se nisu parili). Plodnost je bila smanjena u parova koji su dobili ≥ 1000 mg/kg/dan, što se vidjelo kao smanjenje indeksa plodnosti i pareni te smanjenje stope oplodnje. Međutim, parametri jajnika i maternice onih ženki koji su se uspješno parile nisu bili zahvaćeni.

Razina bez zapažanih štetnih događaja (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za učinke na parametre plodnosti ili parenja odgovarala je količini od 250 mg/kg/dan, čime su se dobile razine izloženosti 2,3 do 2,8 puta više od onih postignutih u ljudi s normalnom bubrežnom funkcijom kod primjene terapijske doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Celuloza, mikrokristalična
Povidon
Natrijev škroboglikolat
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Titanijev dioksid (E171)
Makrogol
Talk
Hipromeloza

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminij blisteri

Veličine pakiranja: 28 ili 98 filmova obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju naći sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ujedinjeno Kraljevstvo

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/388/001

EU/1/07/388/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. travnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. prosinca 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Sebivo 20 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 20 mg telbivudina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: doza od 600 mg (30 ml) oralne otopine sadrži otprilike 47 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sebivo je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa B kod svih bolesnika s kompenziranom bolešću jetre i dokazanom replikacijom virusa, trajno povišenim razinama serumske alanin aminotransferaze (ALT) i histološkim dokazom aktivne upale i/ili fibroze.

Uvođenje lijeka Sebivo u terapiju treba razmotriti jedino u slučaju kada primjena drugih antivirusnih lijekova s višom genetskom barijerom na rezistenciju nije dostupna ili primjerena.

Za detalje ispitivanja i specifične karakteristike bolesnika na kojima se temelji ova indikacija vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa B.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza Sebiva iznosi 30 ml, što odgovara dozi od 600 mg, jednom dnevno.

Praćenje tijekom liječenja

Pokazalo se da je odgovor na liječenje u 24. tjednu prediktivan za dugotrajni odgovor (vidjeti tablicu 7. u dijelu 5.1). Razine HBV DNK potrebno je pratiti tijekom 24 tjedna liječenja kako bi se osigurala potpuna supresija virusa (HBV DNK manji od 300 kopija/ml). U bolesnika u kojih se nakon 24 tjedna terapije ustanovi HBV DNK potrebno je razmotriti promjenu liječenja.

Razinu HBV DNK potrebno je pratiti svakih 6 mjeseci kako bi se osigurao kontinuirani odgovor. U slučaju pozitivnog rezultata na HBV DNK u bilo kojem trenutku nakon početnog odgovora, potrebno je razmotriti promjenu liječenja. Optimalno liječenje treba biti vođeno ispitivanjem rezistencije.

Trajanje terapije

Optimalno trajanje liječenja nije poznato. Prekid liječenja treba razmotriti u sljedećim slučajevima:

- u HBeAg-pozitivnih bolesnika koji nemaju cirozu, liječenje treba primjenjivati najmanje 6 do 12 mjeseci nakon potvrđene HBe serokonverzije (nestanak HBeAg i nestanak HBV DNK uz detekciju anti-HBe) ili do HBs serokonverzije ili do pojave dokaza o gubitku djelotvornosti. Razine ALT-a i HBV DNK u serumu nakon prestanka liječenja treba redovito pratiti kako bi se otkrio bilo koji kasni virusni recidiv.
- u HBeAg-negativnih bolesnika koji nemaju cirozu, liječenje treba primjenjivati barem do HBsAg- serokonverzije ili do pojave dokaza o gubitku djelotvornosti. U slučaju produljenog liječenja duljeg od 2 godine, preporučuju se redovite ponovne procjene kojima se potvrđuje da je nastavak odabranog liječenja i dalje prikladan za bolesnika.

Propuštene doze

Ako se propusti doza, bolesnik može uzeti propuštenu dozu jedino do 4 sata prije sljedeće propisane doze. Sljedeća doza treba se uzeti u uobičajeno vrijeme.

Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

Nisu dostupni podaci koji bi podržavali specifične preporuke za doziranje u bolesnika iznad 65 godina starosti (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega

Bolesnicima s klirensom kreatinina ≥ 50 ml/min nije potrebno prilagođavati preporučenu dozu telbivudina. Prilagođavanje doze potrebno je u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min, uključujući one s bubrežnom bolešću u završnom stadiju (engl. End Stage Renal Disease, ESRD) koji su na hemodijalizi. Preporučuje se snižavanje dnevne doze korištenjem Sebivo oralne otopine kako je detaljno opisano niže u Tablici 1. Ako korištenje oralne otopine nije moguće, kao alternativa se mogu koristiti Sebivo filmom obložene tablete, a doziranje se treba prilagoditi produljenjem vremenskog intervala između doza kao što je detaljno opisano u Tablici 1.

Tablica 1 Prilagođavanje sheme doziranja Sebiva u bolesnika s oštećenjem bubrega

Klirens kreatinina (ml/min)	Telbivudin 20 mg/ml oralna otopina Prilagođavanje dnevne doze	Telbivudin 600 mg filmom obložena tableta Alternativno** prilagođavanje doze produljenjem intervala između doza
≥ 50	600 mg (30 ml) jedanput na dan	600 mg jedanput na dan
30-49	400 mg (20 ml) jedanput na dan	600 mg jedanput svakih 48 sati
< 30 (kojima ne treba dijaliza)	200 mg (10 ml) jedanput na dan	600 mg jedanput svaka 72 sata
ESRD*	120 mg (6 ml) jedanput na dan	600 mg jedanput svakih 96 sati

* Bubrežna bolest u završnom stadiju

** U slučaju kada primjena oralne otopine nije moguća

Predloženo prilagođavanje doze temelji se na ekstrapolaciji i možda nije optimalno. Sigurnost i učinkovitost ovih smjernica za prilagođavanje doziranja nisu klinički procijenjene. Stoga se u ovih bolesnika preporučuje pažljiv klinički nadzor.

Bolesnici s bubrežnom bolešću u završnom stadiju

U bolesnika s ESRD-om Sebivo treba primjenjivati nakon hemodijalize (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebno prilagođavati preporučenu dozu Sebiva (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Sebiva u pedijatrijskoj populaciji nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Sebivo se uzima peroralno, sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kombinacija telbivudina s pegiliranim ili standardnim interferonom alfa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teške akutne egzacerbacije kroničnog hepatitisa B relativno su česte, a obilježava ih prolazni porast serumskog ALT-a. Nakon uvođenja antivirusnog liječenja, serumski ALT može u nekih bolesnika porasti, dok razine HBV DNK u serumu padaju (vidjeti dio 4.8). U prosjeku prođe 4-5 tjedana prije pojave egzacerbacije u bolesnika liječenih telbivudinom. Sveukupno, porast ALT-a bio je češći u HBeAg-pozitivnih bolesnika nego u HBeAg-negativnih bolesnika. U bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre ovaj porast serumskog ALT-a općenito nije praćen povišenim razinama serumskog bilirubina, niti drugim znakovima dekompenzacije jetre. Rizik od dekompenzacije jetre – i od posljedične egzacerbacije hepatitisa – može biti povećan u bolesnika s cirozom. Stoga, te bolesnike treba pažljivo pratiti.

Egzacerbacije hepatitisa također su zabilježene u bolesnika koji su prekinuli liječenje hepatitisa B. Porast ALT-a nakon prekida liječenja obično je povezan s povišenim razinama HBV DNK u serumu, a pokazalo se da je većina tih slučajeva samolimitirajuća. No, bilo je i izvještaja o teškim egzacerbacijama bolesti nakon prekida liječenja, ponekad i sa smrtnim ishodom. Stoga funkciju jetre treba provjeravati u pravilnim vremenskim razmacima uz kliničko i laboratorijsko praćenje tijekom najmanje 6 mjeseci nakon prekida terapije hepatitisa B.

Laktacidoza

Pri primjeni telbivudina zabilježeni su rijetki slučajevi laktacidoze nakon stavljanja lijeka u promet. Slučajevi su češće bili posljedica drugih ozbiljnih stanja (npr. rabdomioliza) i/ili su bili povezani s događajima vezanim uz mišiće (npr. miopatija, miozitis). Kada je laktacidoza bila posljedica drugih stanja, neki su slučajevi također bili povezani s pankreatitisom, zatajenjem jetre/steatozom jetre i zatajenjem bubrega. U nekim slučajevima, zabilježeni su smrtni ishodi kada je laktacidoza bila posljedica rabdomiolize. Bolesnike treba pažljivo pratiti.

Liječenje telbivudinom treba prekinuti pri pojavi metaboličke acidoze/laktacidoze nepoznate etiologije. Na razlozi laktacidoze mogu uputiti dobroćudni probavni simptomi, poput mučnine, povraćanja i bol u trbuhu.

Učinci na mišiće

Pri primjeni telbivudina zabilježeni su slučajevi miopatije i mialgije nekoliko tjedana do mjeseci nakon početka terapije (vidjeti dio 4.8). Nakon stavljanja telbivudina u promet zabilježeni su slučajevi rabdomiolize (vidjeti dio 4.8).

Mogućnost da je riječ o miopatiji, koja se definira kao trajna i neobjašnjiva bol u mišićima i/ili mišićna slabost, bez obzira na stupanj porasta razina kreatin kinaze, potrebno je razmotriti u svakom bolesnika s difuznim, neobjašnjivim mialgijama, osjetljivošću mišića, mišićnom slabošću ili miozitisom (definiran kao miopatija s histološkim dokazom oštećenja mišića). Bolesnike treba uputiti da odmah prijave svaku trajnu i neobjašnjivu bol, osjetljivost ili slabost mišića. Ako je prijavljen bilo koji od ovih simptoma, potrebno je napraviti detaljni pregled mišića kako bi se procijenila mišićna funkcija. Terapiju telbivudinom treba prekinuti ako se dijagnosticira miopatija.

Nije poznato da li se tijekom terapije telbivudinom povećava rizik od miopatije ako se istodobno primjenjuju i drugi lijekovi povezani s miopatijom (npr. statini, fibrati ili ciklosporin). Liječnici koji razmatraju istodobno liječenje drugim lijekovima povezanim s miopatijom moraju pažljivo odvagati moguće koristi i rizike te u bolesnika moraju pratiti pojavu bilo kojega znaka ili simptoma koji ukazuje na miopatiju.

Periferna neuropatija

U bolesnika liječenih telbivudinom manje često je zabilježena periferna neuropatija. Ako se posumnja na perifernu neuropatiju, potrebno je razmotriti nastavak liječenja telbivudinom (vidjeti dio 4.8).

Povećan rizik za razvoj periferne neuropatije uočen je pri istodobnoj primjeni telbivudina i pegiliranog interferona alfa-2a u jednom ispitivanju (vidjeti dio 4.5). Takav povećan rizik ne može se isključiti za druge interferone alfa (pegilirane ili standardne). Osim toga, korist kombinacije telbivudina i interferona alfa (pegiliranog ili standardnog) trenutno još nije ustanovljena. Stoga je primjena kombinacije telbivudina i pegiliranog ili standardnog interferona alfa kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Funkcija bubrega

Telbivudin se eliminira prvenstveno izlučivanjem putem bubrega te se stoga preporučuje prilagođavanje intervala doziranja u bolesnika s klirensom kreatinina <50 mL/min, uključujući bolesnike na hemodijalizi. Učinkovitost prilagođavanja intervala doziranja nije klinički ispitana. Stoga u bolesnika s povećanim intervalom doziranja treba pažljivo pratiti virološki odgovor (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici s cirozom bez dekompenzacije

Zbog ograničenih dostupnih podataka (cirozu je imalo oko 9% uključenih bolesnika), telbivudin treba s posebnim oprezom primjenjivati u bolesnika s cirozom. U tih bolesnika treba pažljivo pratiti kliničke, biokemijske i virološke pokazatelje povezane s hepatitisom B tijekom liječenja i nakon prekida liječenja.

Bolesnici s cirozom i dekompenzacijom

Ne postoje podaci o djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika s dekompenziranom cirozom.

Bolesnici koji su prethodno bili izloženi nukleozidnim/nukleotidnim analogima

In vitro, telbivudin nije bio djelotvoran protiv HBV sojeva s rtM204V/rtL180M ili rtM204I mutacijama (vidjeti dio 5.1). Monoterapija telbivudinom nije izbor za bolesnike s ustanovljenom infekcijom hepatitis B virusom rezistentnim na lamivudin. Bolesnici koji nisu uspjeli postići virusni odgovor nakon liječenja lamivudinom u trajanju od više od 24 tjedna vjerojatno neće imati koristi od monoterapije telbivudinom. Trenutno nema kliničkih podataka koji ispravno procjenjuju korist i rizik prebacivanja bolesnika liječenih lamivudinom, koji su postigli potpunu supresiju virusa pomoću lamivudina, na liječenje telbivudinom.

Ne postoje podaci o liječenju telbivudinom u bolesnika s ustanovljenom infekcijom virusom hepatitisa B rezistentnim na adefovir s jednostrukim rtN236T ili A181V mutacijama. Rezultati dobiveni analizom u staničnoj kulturi su pokazali da je supstitucija A181V povezana s rezistencijom na adefovir smanjila osjetljivost na telbivudin 1,5 do oko 4 puta.

Bolesnici s presađenom jetrom

Sigurnost i djelotvornost telbivudina u bolesnika s presađenom jetrom nisu poznati.

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima telbivudina nije bilo uključeno dovoljno bolesnika u dobi ≥ 65 godina starosti da bi se moglo odrediti reagiraju li oni drugačije od mlađih bolesnika. Općenito, potreban je oprez pri propisivanju Sebiva starijim bolesnicima, imajući u vidu veću učestalost smanjene funkcije bubrega zbog druge istodobne bolesti ili zbog istodobne primjene drugih lijekova.

Druge posebne populacije

Sebivo nije ispitivan u bolesnika s hepatitisom B i drugom istodobnom infekcijom (npr. u bolesnika koji su istodobno inficirani virusom humane imunodeficijencije [HIV], virusom hepatitisa C [HCV] ili virusom hepatitisa D [HDV]).

Općenito

Bolesnike treba upozoriti da nije dokazano da se uzimanjem Sebiva smanjuje rizik od prijenosa HBV-a drugim osobama spolnim putem ili zaraženom krvi.

Ne preporučuje se primjena telbivudina s lamivudinom, jer je u ispitivanju farmakološki odgovor na terapiju kombinacijom telbivudina i lamivudina bio slabiji od odgovora na terapiju samo telbivudinom.

Zasada nema podataka o djelotvornosti i sigurnosti kombinacija telbivudina s ostalim antivirusicima.

Pomoćne tvari

Sebivo oralna otopina sadrži otprilike 47 mg natrija po dozi od 600 mg (30 ml). O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da se telbivudin eliminira prvenstveno izlučivanjem putem bubrega, primjena Sebiva istodobno s drugim tvarima koje utječu na bubrežnu funkciju (npr. aminoglikozidi, diuretici s djelovanjem na petlju, spojevi platine, vankomicin, amfotericin B) može utjecati na koncentracije u plazmi telbivudina i/ili tvari koje se s njime istodobno primjenjuje. Kombinaciju telbivudina s tim lijekovima treba s oprezom primjenjivati. Primjena višekratnih doza telbivudina u kombinaciji s lamivudinom, adefovir dipivoksilom, tenofovir dizoproksil fumaratom, ciklosporinom ili pegiliranim interferonom alfa-2a nije utjecala na farmakokinetiku telbivudina u stanju dinamičke ravnoteže. Uz to, telbivudin ne mijenja farmakokinetiku lamivudina, adefovir dipivoksila, tenofovir dizoproksil fumarata ili ciklosporina. Zbog velikih razlika u koncentracijama pegiliranog interferona alfa-2a među bolesnicima ne može se donijeti konačan zaključak o učincima telbivudina na farmakokinetiku pegiliranog interferona. Ispitivanje u kojem je istražena kombinacija telbivudina, 600 mg na dan, i pegiliranog interferona alfa-2a, 180 μ g jedanput tjedno supkutanom primjenom, ukazuje da je ova kombinacija povezana s povećanim rizikom od razvoja periferne neuropatije. Mehanizam iza tih događaja nije poznat (vidjeti dio 4.4). Kombinacija telbivudina i bilo kojeg lijeka koji sadrži interferon alfa je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Telbivudin nije supstrat, inhibitor ni induktor enzimskog sustava citokroma P450 (CYP450) (vidjeti dio 5.2). Stoga je mogućnost interakcija Sebiva s drugim lijekovima posredovana CYP450 mala.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ni na postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja u gravidnih ženki štakora i kunića pokazala su da telbivudin prolazi kroz posteljicu. U ispitivanjima u gravidnih ženki kunića primijećen je prijevremeni porođaj i/ili pobačaj uzrokovan toksičnošću za majku.

Ograničeni klinički podaci (manje od 300 ishoda trudnoće) nakon izloženosti telbivudinu tijekom prvog tromjesečja trudnoće ne ukazuju na malformativnu toksičnost, a velika količina podataka (više od 1000 ishoda trudnoće) nakon izloženosti tijekom drugog i trećeg tromjesečja ne ukazuje na fetalnu/neonatalnu toksičnost.

Sebivo se u trudnoći smije primjenjivati samo ako korist za majku nadmašuje mogući rizik za plod.

Literaturni podaci pokazuju da izloženost telbivudinu u drugom i/ili trećem tromjesečju trudnoće smanjuje rizik od prijenosa HBV-a s majke na dijete ako se telbivudin daje uz namjerno globulin protiv hepatitisa B i cjepivo protiv hepatitisa B.

Dojenje

Telbivudin se izlučuje u mlijeko ženki štakora. Nije poznato izlučuje li se telbivudin u majčino mlijeko u ljudi. Žene koje uzimaju Sebivo ne smiju dojiti.

Plodnost

Ne postoje klinički podaci o učincima telbivudina na plodnost muškaraca ili žena. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na odraslim životinjama, plodnost je bila blago smanjena kada su i mužjaci i ženke štakora primali telbivudin. Štetni učinci na plodnost su bili veći u odvojenom ispitivanju na mladim životinjama kada su oba spola primala telbivudin (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sebivo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Procjena nuspojava uglavnom se zasniva na dva dvostruko slijepa ispitivanja, NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015, u kojima je 1699 bolesnika s kroničnim hepatitisom B liječeno telbivudinom u dozi od 600 mg/dan (n = 847) ili lamivudinom (n = 852) tijekom 104 tjedna.

U ispitivanjima u trajanju od 104 tjedana, prijavljene nuspojave najčešće su bile klasificirane kao blage do umjerene s obzirom na težinu. Najčešće nuspojave bile su povišenje kreatin kinaze u krvi 3. ili 4. stupnja (6,8%), umor (4,4%), glavobolja (3,0%) i mučnina (2,6%).

Tabelarna lista nuspojava

Tablica 2 navodi nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 Nuspojave

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Rijetko*	Laktacidoza
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Omaglica, glavobolja
Manje često	Periferna neuropatija, disgeuzija, hiposvestezija, parestezija, išijas
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često	Kašalj
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Proljevanje, povišena lipaza u krvi, mučnina, bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Manje često	Miopatija, miozitis, artralgijska bol, mijalgija, bol u udovima, bol u leđima, spazam mišića, bol u vratu, bol u boku
Rijetko*	Randomioliza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Umor
Manje često	Malaksalost
Pretrage	
Često	Povišenje kreatin fosfokinaze u krvi, povišenje alanin aminotransferaze u krvi, povišenje amilaze u krvi
Manje često	Povišenje aspartat aminotransferaze

* Ove nuspojave temelje se na izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet, ali nisu zabilježene tijekom ispitivanja. Kategorija učestalosti procijenjena je na osnovu statističkih kalkulacija koje se baziraju na ukupnom broju bolesnika izloženih telbivudinu za vrijeme ispitivanja ($n = 8914$).

Opis odabranih nuspojava

Porast kreatin kinaze

U udruženoj analizi ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015, do 104. tjedna liječenja, porast kreatin kinaze stupnja 3 ili 4 ($> 7x$ GGN) pojavio se u 12,6% bolesnika liječenih telbivudinom te u 4,0% bolesnika liječenih lamivudinom. U većini je slučajeva porast kreatin kinaze bio asimptomatski, a vrijednosti kreatin kinaze su se tipično smanjivale do sljedećeg posjeta tijekom kontinuiranog liječenja.

Porast ALT

Incidencija porasta alanin aminotransferaze (ALT) tijekom liječenja u obje skupine bolesnika u skladu s definicijom Američkog društva za ispitivanje bolesti jetre (AASLD; engl. American Association for the Study of Liver Diseases) (ALT povišenje >2x početne vrijednosti i >10x GGN) dodatno je prikazana niže u Tablici 3.

Tablica 3 Sažetak porasta ALT tijekom liječenja – udruženo NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015 ispitivanje

ALT porast: ALT povišenje >2x početne vrijednosti i >10x GGN	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Ukupno	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Od početka do 24. tjedna	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Od 24. tjedna do kraja ispitivanja	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Tijekom liječenja preporučuje se povremena provjera funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Egzacerbacije hepatitisa B nakon prekida liječenja

Zabilježene su teške, akutne egzacerbacije hepatitisa B u bolesnika koji su prekinuli terapiju hepatitisa B uključujući telbivudin (vidjeti dio 4.4).

Incidencija porasta alanin aminotransferaze (ALT) nakon liječenja u obje skupine bolesnika je dodatno opisana niže u Tablici 4.

Tablica 4 Sažetak porasta ALT-a nakon liječenja – udruženo NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015 ispitivanje

	Lamivudin	Telbivudin
ALT porast	n/N (%)	n/N (%)
ALT povišenje >2x početne vrijednosti i >10x GGN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Rezultati nakon 208 tjedana

Nakon 104 tjedana terapije telbivudinom, 78% bolesnika (530/680) iz ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE) i 82% (137/167) bolesnika iz ispitivanja NV-02B-015, uključeno je u prošireno ispitivanje CLDT600A2303 (vidjeti dio 5.1) i nastavak liječenja tijekom dodatnih 208 tjedana. Populacija obuhvaćena ispitivanjem dugotrajne sigurnosti sastojala se od 655 bolesnika, uključujući 518 iz NV-02B-007 (GLOBE) i 137 iz NV-02B-015. Sveukupni sigurnosni profil analiza u trajanju do 104 i 208 tjedana bio je sličan. Porast kreatin kinaze stupnja 3 ili 4 ponovno se pojavio u 15,9% bolesnika liječenih telbivudinom tijekom 208 tjedana. Većina porasta kreatin kinaze stupnja 3 ili 4 bilo je asimptomatsko i prolazno.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ne postoje podaci o namjernom predoziranju telbivudinom, no jedan je ispitanik nenamjerno primio preveliku dozu što je bilo asimptomatično. Ispitivane doze do 1800 mg/dan, tri puta veće od preporučene dnevne doze, dobro su se podnosile. Najveća podnošljiva doza telbivudina nije određena. U slučaju predoziranja, primjenu Sebiva treba prekinuti i po potrebi provesti primjereno opće potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sistemsku primjenu, nukleozidni i nukleotidni inhibitori transkriptaze, ATK oznaka: J05AF11

Mehanizam djelovanja

Telbivudin je sintetski analog timidinskog nukleozida s djelovanjem protiv HBV DNK polimeraze. Učinkovito se fosforilira staničnim kinazama do aktivnog trifosfatnog oblika čije unutarstanično poluvrijeme života iznosi 14 sati. Telbivudin-5'-trifosfat inhibira HBV DNK polimerazu (reverznu transkriptazu) nadmetanjem s prirodnim supstratom timidin 5'-trifosfatom. Ugradnja telbivudin-5'-trifosfata u virusnu DNK izaziva prekid lanca DNK, rezultirajući inhibicijom umnažanja HBV-a.

Farmakodinamički učinci

Telbivudin je inhibitor sinteze i prvog ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) i drugog ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) lanca HBV-a, te pokazuje izrazitu sklonost za inhibiciju stvaranja drugog lanca. Nasuprot tome, telbivudin-5'-trifosfat u koncentracijama do $100 \mu M$ nije inhibirao staničnu DNK polimerazu α , β ni γ . U ispitivanjima povezanim s građom i funkcijom mitohondrija te DNK sadržajem, telbivudin nije iskazao značajniji toksični učinak u koncentracijama do $10 \mu M$ i nije povećao proizvodnju mliječne kiseline *in vitro*.

Antivirusna aktivnost telbivudina *in vitro* ispitivana je u staničnoj liniji ljudskoga hepatoma 2.2.15. s ekspresijom HBV-a. Koncentracija telbivudina koja je učinkovito inhibirala 50% sinteze virusa (EC_{50}) iznosila je otprilike $0,2 \mu M$. Antivirusna aktivnost telbivudina specifična je za virus hepatitisa B i srodne hepadnaviruse. Telbivudin nije bio djelotvoran protiv HIV-a *in vitro*. Izostanak djelovanja telbivudina protiv HIV-a nije bio procjenjivan u ispitivanjima. Prolazna smanjenja HIV-1 RNK bila su zabilježena u malom broju bolesnika nakon primjene telbivudina bez antiretrovirusne terapije. Klinički značaj tih smanjenja nije utvrđen.

Kliničko iskustvo

Sigurnost i djelotvornost dugotrajnog liječenja Sebivom (104 tjedna) ispitivani su u dva ispitivanja s aktivnom kontrolom koja su uključivala 1699 bolesnika s kroničnim hepatitisom B (NV-02B-007 GLOBE i NV-02B-015).

Ispitivanje NV-02B-007 (GLOBE)

Ispitivanje NV-02B-007 (GLOBE) je randomizirano, dvostruko slijepo, multinacionalno ispitivanje faze III u kojem se telbivudin uspoređivao s lamivudinom tijekom razdoblja liječenja do 104 tjedna u 1367 HBeAg-pozitivnih i HBeAg-negativnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B, koji dotad nisu primali nukleozide. Najveći dio uključenih bolesnika bili su Azijati. Najčešći HBV genotipovi bili su B (26%) i C (51%). Malen broj bolesnika bijele rase (ukupno 98) liječeno je telbivudinom. Primarna analiza podataka je provedena nakon što su svi bolesnici dosegli 52. tjedan.

HBeAg-pozitivni bolesnici: Srednja dob bolesnika bila je 32 godine, 74% bili su muškarci, 82% bili su Azijati, 12% bili su bijelci, a 6% ih je ranije primalo terapiju interferonom alfa.

HBeAg-negativni bolesnici: Srednja dob bolesnika bila je 43 godine, 79% bili su muškarci, 65% bili su Azijati, 23% bili su bijelci, a 11% ih je ranije primalo terapiju interferonom alfa.

Klinički rezultati u 52. tjednu

Mjere ishoda kliničke i virološke djelotvornosti ispitivane su odvojeno u populacijama HBeAg-pozitivnih i u HBeAg-negativnih bolesnika. Primarna mjera ishoda terapijskog odgovora bila je kompozitna serološka mjera ishoda koja se sastoji od supresije HBV DNK do $<5 \log_{10}$ kopija/ml u kombinaciji ili s nestankom serumskog HBeAg ili s normalizacijom ALT-a. Sekundarne mjere ishoda uključivale su histološki odgovor, normalizaciju ALT-a i različite pokazatelje antivirusne djelotvornosti.

Neovisno o početnim obilježjima, većina bolesnika koja je uzimala Sebivo pokazala je histološke, virološke, biokemijske i serološke odgovore na liječenje. Početne razine ALT-a $>2x$ GCVI i početne razine HBV DNK $<9 \log_{10}$ kopija/ml bile su povezane s višim stopama HBeAg serokonverzije u HBeAg-pozitivnih bolesnika. Bolesnici koji su do 24. tjedna postigli HBV DNK razine $<3 \log_{10}$ kopija/ml imali su optimalan odgovor na liječenje; s druge strane, bolesnici s HBV DNK razinama $>4 \log_{10}$ kopija/ml u 24. tjednu imali su manje povoljne ishode u 52. tjednu.

U HBeAg-pozitivnih bolesnika, telbivudin se pokazao superioran lamivudinu u terapijskom odgovoru (75,3% u odnosu na 67,0% bolesnika s odgovorom; $p = 0,0047$). U HBeAg-negativnih bolesnika, telbivudin nije bio inferiorniji od lamivudina (75,2% odnosno 77,2% bolesnika s odgovorom; $p = 0,6187$). Pripadnici bijele rase su bili povezani sa slabijim terapijskim odgovorom na oba antivirusna sredstva korištena u ispitivanju NV-02B-007 (GLOBE); no populacija bolesnika bijele rase bila je vrlo ograničena ($n = 98$).

U 24. tjednu, 203 HBeAg-pozitivnih i 177 HBeAg-negativnih ispitanika postiglo je HBV DNK razine koje nije moguće otkriti. Među tim HBeAg-pozitivnim ispitanicima, 95% postiglo je stanje u kojem nije moguće otkriti HBV DNK, 39% je postiglo HBeAg serokonverziju, 90% je postiglo normalizaciju ALT-a u 52. tjednu, dok se kod 0,5% javila rezistencija u 48. tjednu. Slično je bilo i s HBeAg-negativnim ispitanicima, 96% postiglo je stanje u kojem nije moguće otkriti HBV DNK, 79% je postiglo normalizaciju ALT-a u 52. tjednu, dok se kod 0% javila rezistencija u 48. tjednu.

Lijek koji više nije odobren

Odabrane virološke, biokemijske i serološke mjere ishoda prikazani su u Tablici 5., dok je histološki odgovor prikazan u Tablici 6.

Tablica 5 Virološke, biokemijske i serološke mjere ishoda u 52. tjednu ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE)

Pokazatelj odgovora	HBeAg-pozitivni (n = 921)		HBeAg-negativni (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Srednje smanjenje HBV DNK od početne vrijednosti (\log_{10} kopija/ml) \pm SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% bolesnika s nemjerljivim HBV DNK metodom PCR	60%*	40%	88%*	71%
Normalizacija ALT ⁴	77%	75%	74%	79%
HBeAg serokonverzija ⁴	23%	22%	-	-
Gubitak HBeAg ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Standardna pogreška srednje vrijednosti

² Roche COBAS Amplicor[®] PCR ispitivanje (donja granica kvantitativnog određivanja \leq 300 kopija/ml).

³ HBeAg-pozitivni n = 443 za telbivudin i 444 za lamivudin, HBeAg-negativni n = 219 za telbivudin i 219 za lamivudin. Razlika među populacijama posljedica je prekida sudjelovanja ispitanika u ispitivanju i izostanka određivanja HBV DNK u 52. tjednu.

⁴ HBeAg-pozitivni n = 440 za telbivudin i 446 za lamivudin, HBeAg-negativni n = 203 za telbivudin i 207 za lamivudin. Normalizacija ALT-a ispitivana je samo u bolesnika s početnim ALT > GGN.

⁵ n = 432 za telbivudin i 442 za lamivudin. Serokonverzija i nestanak HBeAg ispitivani su samo u bolesnika s mjerljivom početnom razinom HBeAg.

*p <0,0001

Lijek koji više nije odobren

Tablica 6 Histološko poboljšanje i promjena prema skor u fibroze po Ishaku u 52. tjednu ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-pozitivni (n = 921)		HBeAg-negativni (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudin 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 207) ¹
Histološki odgovor²				
Poboljšanje	71%*	61%	71%	70%
Bez poboljšanja	17%	24%	21%	24%
Skor fibroze po Ishaku³				
Poboljšanje	42%	47%	49%	45%
Bez promjene	39%	32%	34%	43%
Pogoršanje	8%	7%	9%	5%
Propuštena biopsija u 52. tjednu				
	12%	15%	9%	7%

¹ Bolesnici koji su uzeli ≥ 1 doze ispitivanog lijeka, s početnom biopsijom jetre koja se mogla procijeniti i početnim indeksom histološke aktivnosti po Knodellu >3 .
² Histološki odgovor definiran kao smanjenje Knodellovog nekroinflatarnog skora za ≥ 2 boda u odnosu na početnu vrijednost, te bez pogoršanja prema skor u fibroze po Knodellu.
³ Za skor fibroze po Ishaku, poboljšanje izmjereno kao smanjenje za ≥ 1 bodu od početka liječenja do 52. tjedna, mjereno prema skor u fibroze po Ishaku.
 *p = 0,0024

Klinički rezultati u 104. tjednu

Ukupno gledajući, klinički rezultati u 104. tjednu u bolesnika liječenih telbivudinom su bili u skladu s onima u 52. tjednu, prikazujući postojanost odgovora u pogledu djelotvornosti u bolesnika liječenih telbivudinom koji su nastavili liječenje.

Među HBeAg-pozitivnim bolesnicima, terapijski odgovor (63% u odnosu na 48%; p <0,0001) i ključni sekundarni pokazatelji ishoda (srednje smanjenje \log_{10} HBV DNK: -5,74 u odnosu na -4,42; p <0,0001, negativan PCR: 56% u odnosu na 39%; p <0,0001 i normalizacija ALT-a u 70% u odnosu na 62%) pokazali su proširenje razlike između telbivudina odnosno lamivudina u 104. tjednu. Sklonost prema višim stopama nestanka HBeAg (35% u odnosu na 29%) i serokonverziji (30% u odnosu na 25%) su također bili opaženi za telbivudin. Osim toga, u podskupini bolesnika s početnim razinama ALT-a $\geq 2x$ GGN (320), značajno veći udio bolesnika liječenih telbivudinom je postiglo HBeAg serokonverziju u 104. tjednu (56%) u odnosu na bolesnike liječene lamivudinom (28%).

Među HBeAg-negativnim bolesnicima, razlike u terapijskom odgovoru (78% u odnosu na 66%) i ključnim sekundarnim mjerama ishoda (srednje smanjenje \log_{10} HBV DNK: -5,00 u odnosu na -4,17, te negativan PCR: 72% u odnosu na 57%; p <0,0001) su bile veće za telbivudin do 104. tjedna. Stope normalizacije vrijednosti ALT-a (78% u odnosu na 70%) bile su veće sve do 104. tjedna.

Predvidljivost u 24. tjednu

U 24. tjednu, 203 HBeAg-pozitivnih (44%) i 177 HBeAg-negativnih (80%) ispitanika liječenih telbivudinom su postigli HBV DNK razine koje nije moguće otkriti.

I u HBeAg-pozitivnih i negativnih bolesnika, rezultati HBV DNK u 24. tjednu su predviđali dugoročne povoljne ishode. Bolesnici liječeni telbivudinom koji su postigli nemjerljiv HBV DNK metodom PCR 24. tjednu su imali najviše stope nemjerljivog HBV DNK i HBeAg serokonverzije (u HBeAg-pozitivnih bolesnika) te najniže ukupne stope virusnog proboja u 104. tjednu

Završni rezultati u 104. tjednu, temeljeni na razini HBV DNK u 24. tjednu i za HBeAg-pozitivne i HBeAg-negativne bolesnike, su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7 Ključni pokazatelji djelotvornosti u 104. tjednu prema razinama HBV DNK u serumu u 24. tjednu, bolesnici liječeni telbivudinom u ispitivanju NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA u 24. tjednu	Rezultati za ključne pokazatelje djelotvornosti u 104. tjednu temeljeni na rezultatima u 24. tjednu				
	Terapijski odgovor n/N (%)	Nemjerljivi HBV DNK n/N (%)	HBeAg serokonverzija n/N (%)	ALT normalizacija n/N (%)	Virusni proboj* n/N (%)
HBeAg-pozitivni					
<300 kopija/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	32/203 (11)
300 kopija/ml do <3 log ₁₀ kopija/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopija/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negativni					
<300 kopija/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/P	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopija/ml do <3 log ₁₀ kopija/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/P	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopija/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/P	14/26 (54)	12/26 (46)

N/P = nije primjenjivo

* Virusni proboj: procijenjeno u 104. tjednu prema definiciji "1 log iznad najniže vrijednosti"

Ispitivanje NV-02B-015

Rezultati djelotvornosti i sigurnosti u ispitivanju NV-02B-007 (GLOBE) bili su potvrđeni u ispitivanju NV-02B-015. Ovo ispitivanje je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem se telbivudin u dozi od 600 mg jedanput na dan uspoređivao s lamivudinom u dozi od 100 mg jedanput na dan u trajanju liječenja od 104 tjedna. 332 HBeAg-pozitivnih i HBeAg-negativnih kineskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B, koji dotad nisu primali nukleozide.

Lijek koji više nije odobren

Ispitivanje CLDT600A2303 – klinički rezultati tijekom 208 tjedana

Bolesnici s kompenzirajućim kroničnim hepatitisom B koji su prethodno liječeni telbivudinom tijekom 2 godine, uključujući bolesnike iz ispitivanja NV-02B (GLOBE) i NV-02B-015, obuhvaćeni su proširenim, otvorenim ispitivanjem CLDT600A2303 iz kojeg su proizašli podaci o sigurnosti i djelotvornosti terapije telbivudinom tijekom 156 i 208 tjedana. U bolesnika u kojih razina HBV DNK u 24. tjednu nije bila mjerljiva, imali su bolje ishode u 156. i 208. tjednu (Tablica 8).

Tablica 8 Analiza djelotvornosti skupnih podataka iz ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 i CLDT600A2303

	52. tjedan	104. tjedan	156. tjedan	208. tjedan
HBeAg-pozitivni bolesnici (n = 293*)				
Održavanje nemjerljive razine HBV DNK (<300 kopija/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (168/214)
Održavanje nemjerljive razine HBV DNK (<300 kopija/ml) s nemjerljivom razinom HBV DNK u 24. tjednu	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Kumulativni omjer HBeAg serokonverzacije (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Kumulativni omjer HBeAg serokonverzacije u bolesnika s nemjerljivom razinom HBV DNK u 24. tjednu (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Održavanje normalizacije ALT-a	81,4% (228/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
HBeAg-negativni bolesnici (n = 209*)				
Održavanje nemjerljive razine HBV DNK (<300 kopija/ml)	95,2% (198/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Održavanje nemjerljive razine HBV DNK (<300 kopija/ml) s nemjerljivom razinom HBV DNK u 24. tjednu	97,8% (155/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Održavanje normalizacije ALT-a	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Populacija od 502 bolesnika koji su na ulasku u ispitivanje CLDT600A2303 nisu bili rezistentni na virus (293 HBeAg-pozitivni i 209 HBeAg-negativni).

Ispitivanje CLDT600ACN04E1 – učinak liječenja na histološki nalaz jetre

Ispitivanje CLDT600ACN04E1 uključivalo je 57 bolesnika s dostupnim usporednim biopsijama na početku i nakon prosječnog liječenja tijekom 260,8 tjedana, pri čemu su određene histološke promjene u jetri (38 HBeAg-pozitivni and 19 HBeAg-negativni bolesnici).

- Prosječan Knodellov nekroinflamatorni skor 7,6 (SD 2,9) na početku, poboljšao je (p <0,0001) na 1,7 (SD 0,9) sa srednjom promjenom od -6,3 (SD 2,8). Knodellov nekroinflamatorni skor ≤3 (bez ili s minimalnom nekroinflamacijom) uočen je u 98,2% (56/57) bolesnika.
- Prosječan Ishak skor od 2,2 (SD 1,1) na početku, poboljšao je (p <0,0001) na 0,9 (SD 1,0) sa srednjom promjenom od -1,3 (SD 1,3). Skor fibroze po Ishaku od ≤1 (bez ili s minimalnom fibrozom) bio je uočen u 84,2% (48/57) bolesnika.

Promjene u Knodellovom nekroinflamatornom skoru i Ishak skoru bile su slične u HBeAg-pozitivnih and HBeAg-negativnih bolesnika.

CLDT600A2303 – Trajanje odgovora na HBeAg u periodu bez liječenja

Ispitivanje CLDT600A2303 uključivalo je praćenje HBeAg-pozitivnih bolesnika iz ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE) ili NV-02B-015 u periodu bez liječenja. Navedeni bolesnici završili su liječenje telbivudinom tijekom ≥ 52 tjedana, pri čemu je na dan posljednjeg dolaska radi primjene lijeka uočen gubitak HBeAg tijekom ≥ 24 tjedana s HBV DNA $< 5 \log_{10}$ kopija/ml. Medijan trajanja liječenja bio je 104 tjedana. Praćenjem bolesnika tijekom medijana trajanja bez liječenja od 120 tjedana uočeno je da većina HBeAg-pozitivnih bolesnika liječenih telbivudinom ima održivi gubitak HBeAg (83,3%; 25/30), i održivu HBeAg serokonverziju (79,2%; 19/24). Bolesnici s održivom HBeAg serokonverzijom imali su prosječnu razinu HBV DNA of $3,3 \log_{10}$ kopija/ml; a 73,7% imalo je prosječnu razinu HBV DNA $< 4 \log_{10}$ kopija/ml.

Klinička rezistencija

Ispitivanje genotipske rezistencije provedeno je u ispitivanju NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) bolesnika u kojih je došlo do ponovne pojave virusa (potvrđeno povećanjem HBV DNK $> 1 \log_{10}$ kopija/ml od najniže vrijednosti).

Rezultati dobiveni u 48. tjednu pokazali su da se kod 5% (23/458) HBeAg-pozitivnih i 2% (5/222) HBeAg-negativnih bolesnika koji su primali telbivudin ponovno pojavio virus s mjerljivim HBV mutacijama odgovornima za rezistenciju.

Ispitivanja NV-02B-007 (GLOBE) i CLDT600A2303 – kumulativne stope genotipske rezistencije

Izvorna analiza kumulativne stope genotipske rezistencije u 104. i 208. tjednu temelji se na ITT populaciji i uključuje sve bolesnike u kojih je provedeno liječenje u trajanju od 4 godine, neovisno o razini HBV DNK. Od ukupno 680 bolesnika liječenih telbivudinom, prvotno uključenih u ispitivanje NV-02B-007 (GLOBE), njih 517 (76%) uključeno je u ispitivanje CLDT600A2303 i nastavak liječenja telbivudinom u trajanju do 208 tjedana. Od tih 517 bolesnika, 159 bolesnika (HBeAg-pozitivni=135, HBeAg-negativni=24) imalo je mjerljivu razinu HBV DNK.

Kumulativna stopa genotipske rezistencije u 104. tjednu bila je 25,1% (115/458) za HBeAg-pozitivne bolesnike i 10,8% (24/222) za HBeAg-negativne bolesnike.

Unutar cjelokupne ITT populacije kumulativna stopa genotipske rezistencije u 4. godini, iznosila je 40,8% (131/321) za HBeAg-pozitivne i 40,8% (131/321) za HBeAg-negativne bolesnike.

Za određivanje kumulativnih stopa genotipske rezistencije također su korištene matematički modeli u koje su uključeni samo bolesnici s nemjerljivom razinom HBV DNK na početku određene godine. Takovom analizom ustanovljeno je 22,3% HBeAg-pozitivnih bolesnika i 16,0% HBeAg-negativnih bolesnika u 4. godini.

S obzirom na bolesnike s virusnim probojem do 104. Tjedna u ispitivanju NV-02B-007 (GLOBE), stopa rezistencije je bila niža u bolesnika s HBV DNK < 300 kopija/ml u 24. Tjednu, nego u bolesnika s HBV DNK ≥ 300 kopija/ml u 24. tjednu. U HBeAg-pozitivnih bolesnika s HBV DNK < 300 kopija/ml u 24. tjednu, rezistencija je bila 1% (3/203) u 48. Tjednu i 9% (18/203) u 104. tjednu, dok je u bolesnika s HBV DNK ≥ 300 kopija/ml rezistencija u 48. tjednu bila 8% (20/247), a u 104. tjednu 39% (97/247). U HBeAg-negativnih bolesnika s HBV DNK < 300 kopija/ml u 24. tjednu, rezistencija je bila 0% (0/177) u 48. tjednu i 5% (9/177) u 104. tjednu, dok je u bolesnika s HBV DNK ≥ 300 kopija/ml rezistencija u 48. tjednu bila 11% (5/44), a u 104. tjednu 34% (15/44).

Obrazac genotipskih mutacija i križna rezistencija

Genotipska analiza 203 parnih uzoraka prikladnih za analizu s HBV DNK ≥ 1000 kopija/ml u 104. tjednu (NV-02B-007 (GLOBE)) pokazala je da je primarna mutacija povezana s rezistencijom na telbivudin bila rtM204I, koja je često povezana s mutacijama rtL180M i rtL80I/V, a rijetko s rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I i rtA200V. Početni čimbenici povezani s razvojem genotipske rezistencije na lijek su uključivali: liječenje lamivudinom, više početne vrijednosti HBV DNK, niže početne vrijednosti ALT-a u serumu te povišena tjelesna težina/indeks tjelesne mase. Parametri odgovora za vrijeme liječenja u 24. tjednu koji su predviđali pojavu virusa rezistentnog na lijek do 104. tjedna bili su HBV DNK > 300 kopija/ml i povišenje ALT-a u serumu.

Genotipska analiza 50 HBV izolata od bolesnika liječenih telbivudinom koji su uzimani u 208. tjednu (CLDT600A2303) pokazala je profil rezistencije sličan onom koji je uočen u 104. tjednu. Konverzije na mjestima 80, 180 i polimorfim mjestima 91, 229 uvijek su otkrivene u sljedovima koji su nosili mutaciju M204I koja daje genotipsku rezistenciju. Ove mutacije su najvjerojatnije kompenzatorne mutacije. Zabilježena je jedna izolirana rtM204V mutacija te dvije rtM204I/V/M mutacije u bolesnika liječenih telbivudinom kod kojih je došlo do virusnog proboja do 208. tjedna. Nije zabilježena niti jedna nova mutacija.

Među HBV nukleozidnim analogima uočena je križna rezistencija (vidjeti dio 4.4). U analizi s pomoću staničnih kultura, HBV sojevi rezistentni na lamivudin koji sadrže ili samo mutaciju rtM204I ili dvostruku mutaciju rtL180M/rtM204V pokazali su ≥ 1000 puta manju osjetljivost na telbivudin. HBV koji kodira supstitucije rtN236T odnosno rtA181V povezane s rezistencijom na adefovir pokazao je oko 0,3 odnosno 4 puta promjenu u osjetljivosti na telbivudin u staničnoj kulturi (vidjeti dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kinetika jednokratne i višekratnih doza telbivudina ispitivana je u zdravih ispitanika i u bolesnika s kroničnim hepatitisom B. Farmakokinetika telbivudina nije ispitivana u bolesnika s kroničnim hepatitisom B pri preporučenoj dozi od 600 mg. Međutim, farmakokinetika telbivudina bila je slična u obje populacije.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 600 mg telbivudina u zdravih ispitanika ($n = 42$), vršna koncentracija telbivudina u plazmi (C_{max}) iznosila je $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (srednja vrijednost \pm SD), a medijan vremena njena postizanja iznosio je 3,0 sati nakon primjene doze. Površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije u plazmi o vremenu ($AUC_{0-\infty}$) za telbivudin iznosila je $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (srednja vrijednost \pm SD). Varijabilnost među ispitanicima (CV%) s obzirom na pokazatelje sustavne izloženosti (C_{max} i AUC) u tipičnom je slučaju iznosila oko 30%. Filmom obložene tablete koje sadrže 600 mg telbivudina biološki su ekvivalentne oralnoj otopini koja sadrži 30 ml (20 mg/ml) telbivudina.

Utjecaj hrane na oralnu apsorpciju

Kada se jednokratna doza od 600 mg primijenila s hranom nije se promijenila niti apsorpcija telbivudina niti izloženost lijeku.

Distribucija

Telbivudin se *in vitro* slabo veže (3,3%) na ljudske proteine plazme.

Biotransformacija

Nakon primjene ^{14}C -telbivudina u ljudi nisu nađeni metaboliti telbivudina. Telbivudin nije supstrat, inhibitor ni induktor enzimskog sustava citokroma P450 (CYP450).

Eliminacija

Nakon postizanja vršne koncentracije, raspoloživost telbivudina u plazmi smanjivala se po bi-eksponencijalnom obrascu, s terminalnim poluvremenom eliminacije ($t_{1/2}$) od $41,8 \pm 11,8$ sati. Telbivudin se eliminira prvenstveno izlučivanjem nepromijenjene tvari u mokraću. Bubrežni klirens telbivudina približava se normalnoj brzini glomerularne filtracije, što upućuje na zaključak da je filtracija glavni mehanizam izlučivanja. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 600 mg telbivudina, oko 42% doze izmjereno je u mokraći nakon 7 dana. Budući da je izlučivanje putem bubrega glavni put eliminacije, bolesnicima s umjerenom do teškom disfunkcijom bubrega kao i onima na hemodijalizi potrebno je prilagoditi interval doziranja (vidjeti dio 4.2).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika telbivudina razmjerna je dozi u rasponu od 25 do 1800 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 5 do 7 dana pri primjeni jedanput na dan, uz nakupljanje od približno 1,5 puta pri sustavnoj izloženosti, što pokazuje da efektivno poluvrijeme nakupljanja iznosi oko 15 sati. Nakon primjene 600 mg telbivudina jedanput na dan, najniže koncentracije telbivudina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su otprilike 0,2-0,3 $\mu\text{g/ml}$.

Posebne populacije

Spol

Ne postoje značajne razlike među spolovima u farmakokinetici telbivudina.

Rasa

Ne postoje značajne razlike među rasama u farmakokinetici telbivudina.

Pedijatrijski bolesnici i starije osobe (65 godina i stariji)

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike u pedijatrijskih ili starijih ispitanika.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika jednokratne doze telbivudina (200, 400 i 600 mg) ispitivana je u bolesnika (bez kroničnog hepatitisa B) s različitim stupnjevima oštećenja bubrega (procijenjene klirensom kreatinina). Na temelju rezultata prikazanih u Tablici 9, bolesnicima s klirensom kreatinina <50 ml/min preporučuje se prilagođavanje intervala doziranja za telbivudin (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tablica 9 Farmakokinetički parametri (srednja vrijednost \pm SD) telbivudina u ispitanika s različitim stupnjevima bubrežne funkcije

	Bubrežna funkcija (klirens kreatinina u ml/min)				
	Normalna (>80) (n = 8) 600 mg	Blago oštećena (50-80) (n = 8) 600 mg	Umjerenom oštećena (30-49) (n = 8) 400 mg	Teško oštećena (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ hemodijaliza (n = 6) 200 mg
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$3,4 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$28,5 \pm 9,6$	$32,5 \pm 10,1$	$36,0 \pm 13,2$	$32,5 \pm 13,2$	$67,4 \pm 36,9$
$CL_{\text{BUBREŽNI}}$ (ml/min)	$126,7 \pm 48,3$	$83,3 \pm 20,0$	$43,3 \pm 20,0$	$11,7 \pm 6,7$	-

Bolesnici s oštećenjem bubrega na hemodijalizi

Hemodijaliza (do 4 sata) smanjuje sustavnu izloženost telbivudinu za otprilike 23%. Nakon prilagođavanja intervala doziranja prema klirensu kreatinina, nikakva druga prilagođavanja doze nisu nužna pri rutinskoj hemodijalizi (vidjeti dio 4.2). Telbivudin treba primijeniti nakon hemodijalize.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika telbivudina ispitivana je u bolesnika (bez kroničnog hepatitisa B) s različitim stupnjevima oštećenja jetre i u nekih bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre. U ispitanika s oštećenjem jetre nije bilo značajnih promjena u farmakokinetici telbivudina u odnosu na ispitanike bez oštećenja. Rezultati tih ispitivanja pokazuju da bolesnicima s oštećenjem jetre dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. Telbivudin nije pokazao nikakav kancerogeni potencijal. U standardnim testovima reproduktivne toksikologije nije uočen dokaz izravnog toksičnog učinka telbivudina. U kunića su doze telbivudina s kojima su razine izloženosti bile 37 puta veće od onih uočenih u ljudi pri terapijskoj dozi (600 mg) bile povezane s povećanom incidencijom pobačaja i prijevremenog porođaja. Ocijenjeno je da je taj učinak bio izazvan toksičnošću za majku.

Plodnost je bila procjenjivana u konvencionalnim ispitivanjima provedenim na odraslim štakorima, te kao dio toksikološkog ispitivanja na mladim životinjama.

U odraslih štakora, plodnost je bila smanjena kada su i mužjaci i ženke štakora primili telbivudin u dozama od 500 ili 1000 mg/kg/dan (indeks plodnosti bio je niži u usporedbi s podudarnim kontrolama). Nije bilo poremećaja u morfologiji niti funkciji sperme i testisi i jajnici su bili bez histoloških promjena.

Nije bilo dokaza smanjene plodnosti u drugim ispitivanjima u kojima su ili mužjaci ili ženke štakora primili doze do 2000 mg/kg/dan i parili se sa štakorima koji nisu primili telbivudin (razine sustavne izloženosti bile su približno 6-14 puta više od onih dostignutih u ljudi).

U toksikološkom ispitivanju na mladim životinjama štakori su primali telbivudin od 14. do 70. dana nakon okota i parili su se sa štakorima koji su primali jednako liječenje (braća/sestre se nisu parili). Plodnost je bila smanjena u parova koji su dobili ≥ 1000 mg/kg/dan, što se vidjelo kao smanjenje indeksa plodnosti i parenja te smanjenje stope oplodnje. Međutim, parametri jajnika i maternice onih ženki koji su se uspješno parile nisu bili zahvaćeni.

Razina bez zapaženih štetnih događaja (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za učinke na parametre plodnosti ili parenja ovog arala je količini od 250 mg/kg/dan, čime su se dobile razine izloženosti 2,5 do 2,8 puta više od onih postignutih u ljudi s normalnom bubrežnom funkcijom kod primjene terapijske doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Benzoatna kiselina (E210)
Natrijev saharin
Okus marakuje
Natrijev hidroksid
Citratna kiselina, bezvodna
Voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Oralnu otopinu potrebno je upotrijebiti u roku 2 mjeseca nakon otvaranja boce.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

300 ml oralne otopine u smeđoj staklenoj boci sa sigurnosnim zatvaračem za djecu, uključujući polietilenski zatvarač i sigurnosni prsten, polipropilensku dozirnu čašu graduiranu od 5 ml do 50 ml (povećanja od 5 ml) i polipropilensku štrcaljku za usta graduiranu od 1 ml do 10 ml (povećanja od 0,5 ml).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ujedinjeno Kraljevstvo

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/388/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. travnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. prosinca 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUSTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Lijek koji više nije odobren

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstva lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetkom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sastava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Sebivo 600 mg filmom obložene tablete
telbivudin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 600 mg telbivudina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Nemojte žvakati, lomiti ni drobiti tabletu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/388/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/07/388/002 98 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sebivo 600 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Sebivo 600 mg filmom obložene tablete
telbivudin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Sebivo 20 mg/ml oralna otopina
telbivudin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 20 mg telbivudina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži natrij. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina

1 boca s 300 ml oralne otopine [samo na kutiji]

1 čaša + 1 štrcaljka za usta [samo na kutiji]

300 ml [samo na naljepnici boce]

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Oralnu otopinu potrebno je upotrijebiti u roku 2 mjeseca nakon otvaranja boce.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/388/003

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAJLOVOM PISMU

Sebivo 20 mg/ml [samo na kutiji]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD [samo na kutiji]

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM [samo na
kutiji]**

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Sebivo 600 mg filmom obložene tablete telbivudin

Pažljivo pročitate cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Sebivo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sebivo
3. Kako uzimati Sebivo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sebivo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Sebivo i za što se koristi

Sebivo sadrži djelatnu tvar telbivudin. Sebivo pripada skupini lijekova koji se nazivaju antivirusni lijekovi, a koriste se za liječenje infekcija izazvanih virusima.

Sebivo se koristi za liječenje odraslih osoba s kroničnim hepatitisom B. Početak liječenja Sebivom treba razmotriti samo kada nije moguće ili prikladno koristiti neki drugi lijek za koji je manje vjerojatno da će na njega virus hepatitisa B razviti otpornost. Vaš liječnik će odlučiti koja je terapija najprimjerenija za Vas.

Hepatitis B uzrokovan je infekcijom virusom hepatitisa B, koji se umnaža u jetri i uzrokuje oštećenja jetre. Liječenje Sebivom smanjuje količinu virusa hepatitisa B u tijelu zaustavljanjem njihova umnožavanja, čime se smanjuje oštećenje jetre i poboljšava njezina funkcija.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sebivo

Nemojte uzimati Sebivo

- ako ste alergični na telbivudin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako se liječite pegiliranim ili standardnim interferonom alfa (vidjeti "Uzimanje drugih lijekova sa Sebivom").

Ako se navedeno odnosi na Vas, **nemojte uzimati Sebivo. Porazgovarajte sa svojim liječnikom.**

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Sebivo:

- ako imate ili ste imali probleme s bubrezima. Vaš liječnik može, prije i tijekom liječenja, zatražiti da obavite laboratorijske pretrage da se provjeri rade li Vaši bubrezi normalno. Ovisno o rezultatima tih pretraga, Vaš liječnik Vas može savjetovati da promijenite učestalost uzimanja Sebiva.
 - ako imate cirozu jetre (ozbiljno stanje koje uzrokuje stvaranje “ožiljaka” na jetri). U tom slučaju liječnik će Vas htjeti češće kontrolirati.
 - ako Vam je presađena jetra.
 - ako uzimate bilo koji lijek koji može izazvati probleme s mišićima (ako niste sigurni, porazgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom).
 - ako ste zaraženi HIV-om, imate hepatitis C ili D, ili ako se liječite nekim antivirusnim lijekom.
- Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, **prije uzimanja Sebiva obavijestite svog liječnika.**

Tijekom uzimanja Sebiva:

- Sebivo može izazvati trajnu, neobjašnjivu mišićnu slabost ili bol u mišićima (mioalgija). Mišićni simptomi se mogu pogoršati i postati ozbiljni te ponekad dovesti do razgradnje mišića (rabdomioliza) koja može uzrokovati oštećenje bubrega.
- Povremeno, Sebivo može izazvati obamrlost, trnce, bol i/ili osjećaj pečenja u rukama i/ili nogama (periferna neuropatija).

Ako osjetite bilo koji od navedenih simptoma tijekom liječenja Sebivom, **odmah se javite svom liječniku.**

Drugi učinci lijekova iz ove skupine

Sebivo može dovesti do povišenja mliječne kiseline u krvi (laktacidoza) koje je obično povezano s povećanjem jetre (hepatomegalija). Laktacidoza je rijetka ali ozbiljna nuspojava, koja ponekad može biti i smrtonosna. Vaš liječnik će Vas redovito pratiti dok uzimate Sebivo. Ako osjetite bol u mišićima, tešku i trajnu bol u trbuhu praćenu mučninom i povraćanjem, teško i trajno otežano disanje, umor ili nelagodu u trbuhu dok uzimate Sebivo, **odmah se javite svom liječniku.**

Neki ljudi mogu dobiti vrlo ozbiljne simptome hepatitisa kada prestanu uzimati lijekove kao što je Sebivo. Nakon što prekinete liječenje Sebivom, Vaš će liječnik pratiti Vaše zdravstveno stanje i redovito obavljati krvne pretrage radi provjere stanja jetre. Odmah obavijestite svog liječnika o bilo kojem novom ili neuobičajenom simptomu kojeg ste primijetili nakon prestanka liječenja (vidjeti “Ako prestanete uzimati Sebivo” u dijelu 3. ove upute).

Pazite da ne zarazite druge osobe

Čak i ako uzimate Sebivo, još uvijek možete zaraziti druge osobe virusom hepatitisa B (HBV) putem spolnog kontakta ili izlaganjem zaraženoj krvi ili drugim tjelesnim tekućinama. Ako imate spolni odnos s partnerom koji nije zaštićen protiv hepatitisa B, uvijek koristite kondom i izbjegavajte bilo koju drugu izmjenu tjelesnih tekućina. Nikada nemojte dijeliti igle. Nemojte dijeliti osobne predmete na kojima može biti krvi ili drugih tjelesnih tekućina, poput četkica za zube ili britvica. Za sprječavanje infekcije HBV-om postoji cjepivo.

Djeca i adolescenti

Sebivo se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Sebivo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Vaš liječnik ili ljekarnik mora znati ako ste uzimali druge lijekove zbog toga što neki lijekovi mogu djelovati na bubrege i zato što se Sebivo iz tijela uglavnom izlučuje putem bubrega u mokraću.

Nemojte uzimati Sebivo ukoliko upotrebljavate pegilirani ili standardni interferon alfa (vidjeti dio "Nemojte uzimati Sebivo"), jer kombinacija ovih lijekova može povećati rizik razvoja periferne neuropatije (obamrlost, trnci i/ili osjećaj pečenja u rukama i/ili nogama). Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko se liječite interferonom.

Trudnoća i dojenje

- Sebivo nemojte uzimati tijekom trudnoće, osim ako Vam to ne preporuči liječnik. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će s Vama raspraviti o mogućim rizicima uzimanja Sebiva tijekom trudnoće.
- Ako imate hepatitis B i zatrudnite, porazgovarajte s liječnikom o tome kako možete najbolje zaštititi svoje dijete. Sebivo može smanjiti rizik od prenošenja virusa hepatitisa B na Vaše nerođeno dijete ako se uzima u kombinaciji s imunim globulinom protiv hepatitisa B i cijepljenjem protiv hepatitisa B.
- Nemojte dojiti tijekom liječenja Sebivom. Obavijestite svog liječnika ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Sebivo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako osjećate omaglicu dok uzimate ovaj lijek, nemojte upravljati vozilom ili koristiti bilo kakve alate ili strojeve.

3. Kako uzimati Sebivo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko Sebiva uzeti

Preporučena doza Sebiva je jedna tableta od 600 mg jedanput na dan. Tabletu uzimajte svakoga dana u približno isto vrijeme.

Tabletu možete uzimati sa ili bez hrane. Progutajte je cijelu, s malo vode. Nemojte je žvakati, lomiti ni drobiti.

Ako imate problema s bubrezima, možda ćete Sebivo morati uzimati rjeđe. Obavijestite svog liječnika ako imate, ili ste ikada imali problema s bubrezima.

Koliko dugo uzimati Sebivo

Ne mijenjajte dozu i nemojte prestati uzimati Sebivo bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Uzimajte Sebivo svakoga dana i nastavite s liječenjem točno onako kako Vam je propisano, osim ako Vam liječnik ne kaže drugačije. Liječnik će Vas redovito kontrolirati kako bi provjerio djeluje li Sebivo.

Ako uzmete više Sebiva nego što ste trebali

Ako ste uzeli previše Sebiva, ili je tablete slučajno uzeo netko drugi, odmah se javite svom liječniku ili u bolnicu i zatražite savjet. Sa sobom ponesite pakiranje tableta i pokažite ga liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Sebivo

- Ako zaboravite uzeti Sebivo, uzmite ga čim se sjetite i zatim uzmite Vašu sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.
- Međutim, ako je već unutar 4 sata za uzimanje sljedeće doze, izostavite propuštenu dozu i uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Time možete povećati mogućnost nastanka nuspojava. Ako niste sigurni što učiniti, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ako prestanete uzimati Sebivo

Prestanak liječenja Sebivom može dovesti do pogoršanja infekcije hepatitisom B, tj. do napredovanja bolesti i pojave poremećenih rezultata pretraga (porast virusnog opterećenja, porast ALT). Sebivo nemojte prestati uzimati, osim ako Vam to ne kaže liječnik. Dok uzimate Sebivo pazite da Vam ne ponestane Sebiva.

Nakon što prekinete liječenje Sebivom, liječnik će pratiti Vaše zdravstveno stanje i redovito obavljati krvne pretrage radi provjere stanja jetre, jer se infekcija hepatitisom B može pogoršati ili postati vrlo ozbiljna nakon prestanka liječenja. Odmah obavijestite svog liječnika o bilo kojem novom ili neuobičajenom simptomu kojeg primijetite nakon prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne:

- trajna mišićna slabost ili bol u mišićima
- obamrlost, trnci, bol i/ili osjećaj pečenja u rukama i/ili nogama

Ako primijetite bilo što od navedenog, **odmah se javite svom liječniku**.

Sebivo može također izazvati druge nuspojave:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- omaglica, glavobolja
- kašalj
- proljev, mučnina, bol u trbuhu
- kožni osip
- umor
- nalazi krvnih pretraga koji pokazuju povišene razine nekih jetrenih enzima (npr. ALT, AST), amilaze, lipaze ili kreatin kinaze

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bol u zglobovima
- trajna mišićna slabost ili bol u mišićima (miopatija/miozitis), grč mišića
- bol u leđima, vratu i boku
- obamrlost, trnci, bol i/ili osjećaj pečenja u rukama i/ili nogama ili oko usta
- bol u donjem dijelu leđa ili kuku koja se može širiti u nogu (išijas)
- poremećaj okusa
- opće loše osjećanje (malaksalost)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- višak mliječne kiseline u krvi (laktacidoza)
- razgradnja mišića (rabdomioliza)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Sebivo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sebivo sadrži

- Djelatna tvar je telbivudin. Svaka filmom obložena tableta sadrži 600 mg telbivudina.
- Drugi sastojci su: mikrokristalinična celuloza; povidon; natrijev škrob glikolat; koloidni bezvodni silicijev dioksid; magnezijev stearat; hipromeloza; titanijev dioksid (E171); talk; makrogol.

Kako Sebivo izgleda i sadržaj pakiranja

Sebivo filmom obložene tablete su bijele do blago žućkaste, ovalne, filmom obložene tablete s otisnutom oznakom “LDT” na jednoj strani.

Sebivo filmom obložene tablete dostupne su u pakiranjima od 28 ili 98 tableta. Na tržištu Vaše zemlje ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ujedinjeno Kraljevstvo

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 11 11

Κύπρος

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

Latvija

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

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 4808

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Sebivo 20 mg/ml oralna otopina telbivudin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Sebivo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sebivo
3. Kako uzimati Sebivo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sebivo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Sebivo i za što se koristi

Sebivo sadrži djelatnu tvar telbivudin. Sebivo pripada skupini lijekova koji se nazivaju antivirusni lijekovi, a koriste se za liječenje infekcija izazvanih virusima.

Sebivo se koristi za liječenje odraslih osoba s kroničnim hepatitisom B. Početak liječenja Sebivom treba razmotriti samo kada nije moguće ili prikladno koristiti neki drugi lijek za koji je manje vjerojatno da će na njega virus hepatitisa B razviti otpornost. Vaš liječnik će odlučiti koja je terapija najprimjerenija za Vas.

Hepatitis B uzrokovan je infekcijom virusom hepatitisa B, koji se umnaža u jetri i uzrokuje oštećenja jetre. Liječenje Sebivom smanjuje količinu virusa hepatitisa B u tijelu zaustavljanjem njihova umnožavanja, čime se smanjuje oštećenje jetre i poboljšava njezina funkcija.

Lijek koji više nije odobren

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sebivo

Nemojte uzimati Sebivo

- ako ste alergični na telbivudin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako se liječite pegiliranim ili standardnim interferonom alfa (vidjeti "Uzimanje drugih lijekova sa Sebivom").

Ako se navedeno odnosi na Vas, **nemojte uzimati Sebivo. Porazgovarajte sa svojim liječnikom.**

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Sebivo:

- ako imate ili ste imali probleme s bubrezima. Vaš liječnik može, prije i tijekom liječenja, zatražiti da obavite laboratorijske pretrage da se provjeri rade li Vaši bubrezi normalno. Ovisno o rezultatima tih pretraga, Vaš liječnik Vas može savjetovati da promijenite učestalost uzimanja Sebiva.
 - ako imate cirozu jetre (ozbiljno stanje koje uzrokuje stvaranje "ožiljaka" na jetri). U tom slučaju liječnik će Vas htjeti češće kontrolirati.
 - ako Vam je presađena jetra.
 - ako uzimate bilo koji lijek koji može izazvati probleme s mišićima (ako niste sigurni, porazgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom).
 - ako ste zaraženi HIV-om, imate hepatitis C ili D, ili ako se liječite nekim antivirusnim lijekom.
- Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, **prije uzimanja Sebiva obavijestite svog liječnika.**

Tijekom uzimanja Sebiva:

- Sebivo može izazvati trajnu, neobjašnjivu mišićnu slabost ili bol u mišićima (miopatija). Mišićni simptomi se mogu pogoršati i postati ozbiljni te ponekad dovesti do razgradnje mišića (rabdomioliza) koja može uzrokovati oštećenje bubrega.
- Povremeno, Sebivo može izazvati obamrlost, trnjenje ili osjećaj pečenja u rukama i/ili nogama (periferna neuropatija).

Ako osjetite bilo koji od navedenih simptoma tijekom liječenja Sebivom, **odmah se javite svom liječniku.**

Drugi učinci lijekova iz ove skupine

Sebivo može dovesti do povišenja mliječne kiseline u krvi (laktacidoza) koje je obično povezano s povećanjem jetre (hepatomegalija). Laktacidoza je rijetka ali ozbiljna nuspojava, koja ponekad može biti i smrtonosna. Vaš liječnik će Vas redovito pratiti dok uzimate Sebivo. Ako osjetite bol u mišićima, tešku i trajnu bol u trbuhu praćenu mučninom i povraćanjem, teško i trajno otežano disanje, umor ili nelagodu u trbuhu dok uzimate Sebivo, **odmah se javite svom liječniku.**

Neki ljudi mogu dobiti vrlo ozbiljne simptome hepatitisa kada prestanu uzimati lijekove kao što je Sebivo. Nakon što prekinete liječenje Sebivom Vaš će liječnik pratiti Vaše zdravstveno stanje i redovito obavljati kliničke pretrage radi provjere stanja jetre. Odmah obavijestite svog liječnika o bilo kojem novom ili neobičajenom simptomu kojeg ste primijetili nakon prestanka liječenja (vidjeti "Ako prestanete uzimati Sebivo" u dijelu 3. ove upute).

Pazite da ne zarazite druge osobe

Čak i ako uzimate Sebivo, još uvijek možete zaraziti druge osobe virusom hepatitisa B (HBV) putem spolnog kontakta ili izlaganjem zaraženoj krvi ili drugim tjelesnim tekućinama. Ako imate spolni odnos s partnerom koji nije zaštićen protiv hepatitisa B, uvijek koristite kondom i izbjegavajte bilo koju drugu izmjenu tjelesnih tekućina. Nikada nemojte dijeliti igle. Nemojte dijeliti osobne predmete na kojima može biti krvi ili drugih tjelesnih tekućina, poput četkica za zube ili britvica. Za sprječavanje infekcije HBV-om postoji cjepivo.

Djeca i adolescenti

Sebivo se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Sebivo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Vaš liječnik ili ljekarnik mora znati ako ste uzimali druge lijekove zbog toga što neki lijekovi mogu djelovati na bubrege i zato što se Sebivo iz tijela uglavnom izlučuje putem bubrega u mokraću.

Nemojte uzimati Sebivo ukoliko upotrebljavate pegilirani ili standardni interferon alfa (vidjeti dio "Nemojte uzimati Sebivo"), jer kombinacija ovih lijekova može povećati rizik razvoja periferne neuropatije (obamrlost, trnci i/ili osjećaj pečenja u rukama i/ili nogama). Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko se liječite interferonom.

Trudnoća i dojenje

- Sebivo nemojte uzimati tijekom trudnoće, osim ako Vam to ne preporuči liječnik. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će s Vama raspraviti o mogućim rizicima uzimanja Sebiva tijekom trudnoće.
- Ako imate hepatitis B i zatrudnite, porazgovarajte s liječnikom o tome kako možete najbolje zaštititi svoje dijete. Sebivo može smanjiti rizik od prenošenja virusa hepatitisa B na Vaše nerođeno dijete ako se uzima u kombinaciji s imunim globulinom protiv hepatitisa B i cjepivom protiv hepatitisa B.
- Nemojte dojiti tijekom liječenja Sebivom. Obavijestite svog liječnika ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Sebivo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rad sa strojevima. Ako osjećate omaglicu dok uzimate ovaj lijek, nemojte upravljati vozilom ili koristiti bilo kakve alate ili strojeve.

Sebivo sadrži natrij

Sebivo oralna otopina sadrži otprilike 47 mg natrija u dozi od 600 mg (30 ml). Ako uzimate hranu s kontroliranim sadržajem natrija, obratite se Vašem liječniku za savjet.

3. Kako uzimati Sebivo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko Sebiva uzeti

Preporučena doza Sebiva je 30 ml oralne otopine (600 mg telbivudina) jedanput na dan. Uzimajte Sebivo svakog dana u približno isto vrijeme. Možete ga uzimati sa ili bez hrane.

Za cjelovite upute o načinu uzimanja lijeka Sebivo, vidjeti dio "Upute za uporabu" na kraju ove upute.

Uklonite dozirnu čašu i otvorite bocu. Polako i pažljivo ulijte otopinu iz boce u dozirnu čašu dok niste ulili propisanu količinu. Odmah progutajte cjelokupni sadržaj dozirne čaše.

Ako ne možete precizno izmjeriti propisanu količinu koristeći samo dozirnu čašu, trebate upotrijebiti štrcaljku za usta. Detaljne upute za njeno korištenje navedene su u dijelu "Upute za uporabu".

Ako imate problema s bubrezima, možda ćete Sebivo morati uzimati rjeđe. Obavijestite svog liječnika ako imate, ili ste ikada imali problema s bubrezima.

Koliko dugo uzimati Sebivo

Ne mijenjajte dozu i nemojte prestati uzimati Sebivo bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Uzimajte Sebivo svakoga dana i nastavite s liječenjem točno onako kako Vam je propisano, osim ako Vam liječnik ne kaže drugačije. Liječnik će Vas redovito kontrolirati kako bi provjerio djeluje li Sebivo.

Ako uzmete više Sebiva nego što ste trebali

Ako ste uzeli previše Sebiva, ili je oralnu otopinu slučajno uzeo netko drugi, odmah se javite svom liječniku ili u bolnicu i zatražite savjet. Sa sobom ponesite pakiranje oralne otopine i pokažite ga liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Sebivo

- Ako zaboravite uzeti Sebivo, uzmite ga čim se sjetite i zatim uzmite Vašu sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.
- Međutim, ako je već unutar 4 sata za uzimanje sljedeće doze, izostavite propuštenu dozu i uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Time možete povećati mogućnost nastanka nuspojava. Ako niste sigurni što učiniti, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ako prestanete uzimati Sebivo

Prestanak liječenja Sebivom može dovesti do pogoršanja infekcije hepatitisom B, tj. do napredovanja bolesti i pojave poremećenih rezultata pretraga (porast virusnog opterećenja, porast ALT). Sebivo nemojte prestati uzimati, osim ako Vam to ne kaže liječnik. Dok uzimate Sebivo pazite da Vam ne ponestane Sebiva.

Nakon što prekinete liječenje Sebivom, liječnik će pratiti Vaše zdravstveno stanje i redovito obavljati krvne pretrage radi provjere stanja jetre, jer se infekcija hepatitisom B može pogoršati ili postati vrlo ozbiljna nakon prestanka liječenja. Odmah obavijestite svog liječnika o bilo kojem novom ili neuobičajenom simptomu kojeg primijetite nakon prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne:

- trajna mišićna slabost ili bol u mišićima
 - obamrlost, trnjenje, bol i/ili osjećaj pečenja u rukama i/ili nogama
- Ako primijetite bilo što od navedenog, **odmah se javite svom liječniku.**

Sebivo može također izazvati druge nuspojave:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- omaglica, glavobolja
- kašalj
- proljev, mučnina, bol u trbuhu
- kožni osip
- umor
- nalazi krvnih pretraga koji pokazuju povišene razine nekih jetrenih enzima (npr. ALT, AST), amilaze, lipaze ili kreatin kinaze

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bol u zglobovima
- trajna mišićna slabost ili bol u mišićima (miopatija/miozitis), grč mišića
- bol u leđima, vratu i boku
- obamrlost, trnci, bol i/ili osjećaj pečenja u rukama i/ili nogama ili oko usta
- bol u donjem dijelu leđa ili kuku koja se može širiti u nogu (išijas)
- poremećaj osjeta okusa
- opće loše osjećanje (malaksalost)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- višak mliječne kiseline u krvi (laktacidoza)
- razgradnja mišića (rabdomioliza)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izvanom putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Sebivo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici boce. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne zamrzavati.

Oralnu otopinu potrebno je upotrijebiti u roku 2 mjeseca nakon otvaranja boce.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpad ili vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sebivo sadrži

- Djelatna tvar je telbivudin. 30 ml oralne otopine sadrži 600 mg telbivudina.
- Drugi sastojci su: benzoatna kiselina; natrijev saharin; okus marakuje; natrijev hidroksid; bezvodna citraonska kiselina; pročišćena voda.

Kako Sebivo izgleda i sadržaj pakiranja

Sebivo 20 mg/ml oralna otopina isporučuje se kao 300 ml bistre, bezbojne do blijedo žute oralne otopine u smeđoj staklenoj boci s bijelim polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu koji uključuje polietilenski zatvarač i sigurnosni prsten. Pakiranje sadrži polipropilensku čašu za doziranje kroz usta građiranu od 5 ml do 30 ml (povećanja od 5 ml) i polipropilensku štrcaljku za usta građiranu od 1 ml do 10 ml (povećanja od 0,5 ml).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ujedinjeno Kraljevstvo

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 48 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

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

România

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

Slovenija

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Lijek koji više nije odobren

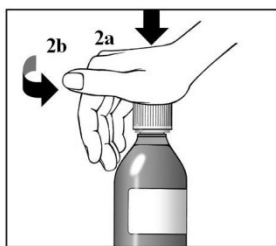
UPUTE ZA UPORABU

Pažljivo pročitajte ove upute da biste znali kako pravilno koristiti otopinu.



1. Boca koja sadrži oralnu otopinu.
2. Sigurnosni zatvarač za djecu s navojem sa sigurnosnim prstenom. Nakon uporabe, bocu uvijek zatvorite zatvaračem.
3. Dozirna čaša za mjerenje oralne doze. Nakon uporabe i čišćenja dozirnu čašu uvijek vratite na zatvarač.
4. Štrcaljka za usta za mjerenje doza koje se ne mogu precizno izmjeriti čašom.

Priprema doze lijeka korištenjem dozirne čaše

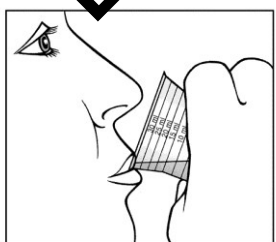


1. Uklonite dozirnu čašu.
2. Istovremeno pritisnite prema dolje (2a) i zakrenite sigurnosni zatvarač za djecu (2b) na lijevo kako biste otvorili bocu.

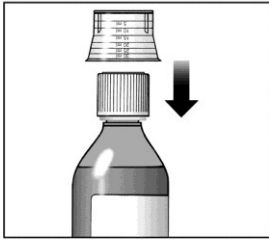


3. Prije nego što ulijete otopinu u čašu, provjerite položaj odgovarajuće graduacije kako biste izbjegli potencijalni gubitak ili prolijevanje otopine. Držeći čašu u razini očiju, pažljivo i polako ulijte propisanu količinu otopine iz boce u dozirnu čašu dok otopina ne dođe do vrha odgovarajuće graduacije.

Napomena: Ako količina ulivena u čašu premašuje potrebnu dozu, višak odbacite u sudoper. Ne ulijevajte tekućinu ponovno u bocu.

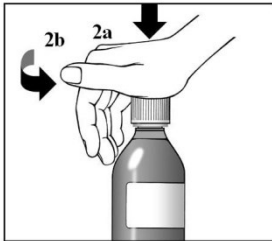


4. Popijte otopinu ili je odmah dajte bolesniku.
5. Zatvorite bocu tako što ćete na nju ponovno čvrsto staviti zatvarač.

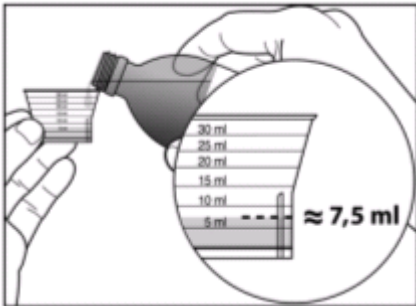


6. Odmah vodom isperite dozirnu čašu.
7. Uklonite vodu iz dozirne čaše, obrišite je čistom maramicom i ponovo je stavite na zatvarač.

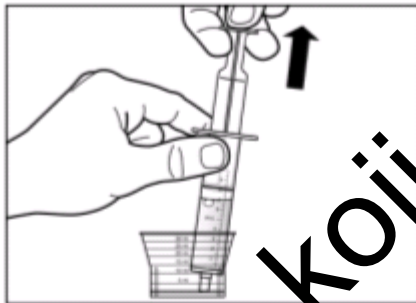
Priprema doze lijeka od 6 ml korištenjem štrcaljke za usta



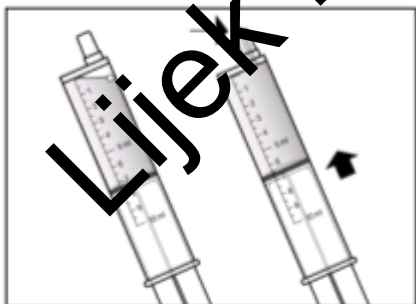
1. Uklonite dozirnu čašu.
2. Istovremeno pritisnite (2a) i zakrenite sigurnosni zatvarač za djecu (2b) na lijevo kako biste otvorili bocu.



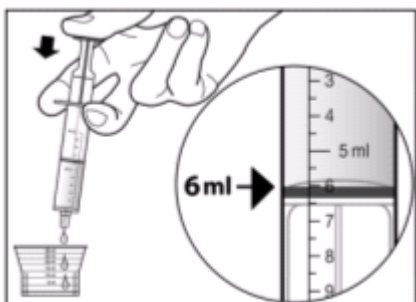
3. Prije nego što ulijete otopinu u čašu, provjerite položaj oznaka za 5 i 10 ml kako biste izbjegli potencijalno bacanje ili proljevanje otopine. Držeći čašu u razini očiju, pažljivo i polako ulijte otopinu iz boce u čašu dok ne dođe do oko pola razine između oznake za 5 ml i 10 ml.



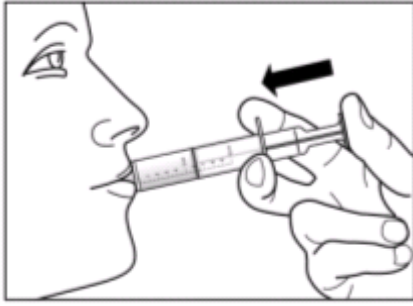
4. Izvučite svu otopinu iz čaše u štrcaljku.



5. Okrenite štrcaljku prema gore u uspravan položaj i lagano je nagnite kako bi se mjehurići zraka podigli na vrh.
6. Pažljivo i polagano pritišćite klip dok se ne pojavi kapljica otopine kako biste uklonili zrak.



7. Držite štrcaljku iznad čaše.
8. Gurajte klip polako i pažljivo dok otopina ne dođe do oznake za 6 ml.



9. Odmah progutajte otopinu izravno iz štrcaljke.
10. Otopinu koja je preostala u čaši odbacite u sudoper. Ne vraćajte je u bocu jer bi to moglo uzrokovati kontaminaciju.
11. Čvrsto zatvorite bocu.
12. Isperite čašu i štrcaljku čistom vodom.
13. Osušite čašu čistom maramicom i vratite je na zatvarač boce.
14. Pustite da se štrcaljka prirodno osuši i spremite je s bocom.

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o procjeni periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za telbivudin, znanstveni su zaključci CHMP-a sljedeći:

Na temelju kumulativnog pregleda kojeg je nositelj odobrenja predao uz ovaj PSUR, ukupno je prijavljeno 96 slučajeva laktacidoze s primjenom telbivudina, uključujući 54 slučaja laktacidoze kao posljedice ozbiljnog osnovnog stanja, kao što su rabdomioliza ili miopatija, i 26 slučajeva bez očitog primarnog uzroka, iako je povišenje CPK često bilo povezano. Štoviše, jedan literaturni prikaz slučaja teške refraktorne laktacidoze bio je prijavljen tijekom promatranog razdoblja u bolesnika koji je primao monoterapiju telbivudinom i za kojeg nije prijavljeno ozbiljno osnovno stanje. Kumulativno, zabilježeno je sedam fatalnih slučajeva laktacidoze uključujući šest slučajeva gdje je laktacidoza prijavljena kao simptom ili posljedica rabdomiolize. Sveukupno, priznato je da je teško jasno zaključiti da li laktacidoza uzrokuje događaje povezane s mišićima ili laktacidoza slijedi nakon oštećenja mišića.

Na temelju raspoloživih dokaza, PRAC smatra da je potrebno ažurirati Sažetak opisa svojstva lijeka (SmPC) za telbivudin kako bi se pojačalo trenutno upozorenje na laktacidozu u dijelu 4.4 SmPC-a, osobito naglašavajući mogući fatalni ishod laktacidoze uzrokovane telbivudinom u kontekstu rabdomiolize i obrisala trenutna informacija u dijelu 4.8 SmPC-a da je laktacidoza s telbivudinom prijavljena isključivo kao posljedični događaj (jer to nije uvijek slučaj).

Stoga, u pogledu podataka prikazanih u pregledanom PSUR-u, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže telbivudin opravdane.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za telbivudin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka koji sadrži telbivudin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Lijek koji više nije odobren