

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI UTIRÁSZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sebivo 600 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg telbivudin filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Fehér vagy enyhén sárgás, ovális filmtabletta, egyik oldalán „LDT” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Sebivo krónikus hepatitis B-ben szenvedő felnőttek kezelésére javallott, kompenzált májbetegség, bizonyított vírusreplikáció, tartósan emelkedett szérum alanin-aminotranszferáz (ALT) szintek, valamint szövettanilag igazolt aktív gyulladás és/vagy fibrosis esetén.

A Sebivo-kezelés elkezdését csak akkor szabad mérlegelni, ha nincs a rezisztenciával szemben magasabb genetikai barrierrel rendelkező alternatív antiretrovirális szer, vagy az nem alkalmazható.

Az 5.1 pontban részletes információk olvashatók az ezen indikáció alapjául szolgáló klinikai vizsgálatról, és a betegminta jellemzőiről.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiára csak a krónikus hepatitis B fertőzés kezelésében gyakorlott szakember tehet javaslatot.

Adagolás

Felnőttek

A Sebivo ajánlott adagja 600 mg (egy tablettát) naponta egyszer.

A Sebivo becsőleges oldat alkalmazása megfontolható azoknál a betegeknél, akiknek a tablettát lenyelése nehézséget okoz.

Kezelés alatti monitorozás

A kezelés mellett a 24. héten kialakuló válaszreakcióról kimutatták, hogy előre jelzi a hosszabb távú terápiás választ (lásd 7. táblázat az 5.1 pontban). A kezelés 24. hetében a teljes virális szuppresszió bizonyítása érdekében a HBV DNS-szintet ellenőrizni kell (HBV DNS kevesebb, mint 300 kópia/ml). A 24 hetes kezelés után kimutatható HBV DNS-szintű betegeknél mérlegelni kell a kezelés módosítását.

A tartós válaszreakció bizonyítása érdekében a HBV DNS-szintet 6 havonta ellenőrizni kell. Ha a betegek HBV DNS vizsgálati eredménye a kezdeti válaszreakciót követően bármikor pozitív, akkor mérlegelni kell a kezelés módosítását. Az optimális kezelést a rezisztencia vizsgálatnak kell irányítania.

A kezelés időtartama

A kezelés optimális időtartama nem ismert. Az alábbi esetekben megfontolandó a kezelés felfüggesztése:

- a nem cirrózisos HBeAg-pozitív betegek esetében a kezelést legalább 6-12 hónapon át, a HBeAg szerokonverzió (a HBeAg és a HBV DNS eltűnése, valamint anti-HBe antitest kimutatása) igazolása után vagy a HBsAg szerokonverzióig vagy a hatásosság bizonyított elvesztéséig kell folytatni. Minden késői virológiai relapsus kimutatása érdekében a szérum ALT- és HBV DNS-szintet a kezelés befejezése után is rendszeresen ellenőrizni kell.
- a nem cirrózisos HBeAg-negatív betegek esetében a kezelést legalább a HBsAg szerokonverzióig vagy a hatásosság bizonyított elvesztéséig kell folytatni. A több mint 2 évig tartó, elhúzódó kezelés esetén rendszeres újbóli értékelés javallt annak megerősítése érdekében, hogy a választott kezelés továbbra is megfelelő a beteg számára.

Kihagyott adagok

Ha egy adag kimaradt, a beteg csak a következő tervezett adag bevétele előtt legfeljebb 4 órával veheti be a kimaradt adagot. A következő adagot a szokásos időben kell bevenni.

Idős kor (65 év felett)

Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, amelyek 65 év feletti betegek esetében különleges adagolási ajánlás szükségességét támasztanák alá (lásd 4.4 pont).

Veseelégtelenség

Olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance értéke ≥ 50 ml/perc, nem szükséges módosítani a telbivudin ajánlott dózisát. Amennyiben a beteg kreatinin-clearance-e < 50 ml/perc, beleértve a hemodializált végstádiumú vesebetegeket (ESRD), az adagolást módosítani kell. A napi adag csökkentése ajánlott, Sebivo belsőleges oldat alkalmazásával, az 1. táblázat szerint. Ha a belsőleges oldat alkalmazása nem lehetséges, akkor alternatív megoldásként az adagot be lehet állítani a Sebivo filmtabletta adagolási intervallumának növelésével az 1. táblázat szerint.

1. táblázat A Sebivo adagolási séma szükséges módosítása veseelégtelenségű betegek esetében

Kreatinin-clearance (ml/perc)	Telbivudine 20 mg/ml belsőleges oldat Napi adagolás beállítása	Telbivudine 600 mg filmtabletta Alternatív** adagolás beállítása az adagolási intervallum növelésével
≥ 50	naponta egyszer 600 mg (30 ml)	naponta egyszer 600 mg
30 - 49	naponta egyszer 400 mg (20 ml)	48 óránként egyszer 600 mg
< 30 (dialízist nem igénylő beteg)	naponta egyszer 200 mg (10 ml)	72 óránként egyszer 600 mg
ESRD*	naponta egyszer 120 mg (6 ml)	96 óránként egyszer 600 mg

* Végstádiumú vesebetegség

** Amennyiben a belsőleges oldat alkalmazása nem lehetséges.

A javasolt dózismódosítás extrapoláción alapszik, és nem feltétlenül optimális. Az adagolás módosítására vonatkozó ajánlások biztonságosságát és hatékonyságát klinikailag nem értékelték. Ezért ezen betegek esetében szoros klinikai monitorozás szükséges.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a Sebivo-t a hemodialízis után kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség a Sebivo ajánlott adagolásának módosítására májkárosodás esetén (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Sebivo biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Sebivo-t szájon át kell szedni, étellel együtt vagy anélkül. A tablettát nem szabad szétrágni, kettétörni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Telbivudin és pegilált vagy standard alfa-interferon kombinációja (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A krónikus hepatitis B fertőzés súlyos akut exacerbációi viszonylag gyakoriak, és ezeket a szérumszintek átmeneti emelkedése jellemzi. Az antivirális kezelés megkezdése után egyes betegek esetében emelkedhet a szérumszint a szérumszint HBV DNS-szint csökkenése mellett (lásd 4.8 pont). A telbivudinnal kezelt betegek esetében átlagosan 4-5 hét telbivudin exacerbáció jelentkezése előtt. Összességében, az ALT-szint emelkedésével járó fellángolások HBeAg-pozitív betegek esetében gyakrabban fordultak elő, mint HBeAg-negatívoknál. Kompenzált májbetegségben szenvedők esetén a szérumszint ALT-szint ezen emelkedését általában nem kíséri a szérumszint bilirubinszint emelkedése vagy hepatikus dekompenzációra utaló egyéb jel. A hepatikus dekompenzáció – és a hepatitis következményes exacerbációjának – kockázata fokozottabb lehet májcirrózis fennállása esetén. Az ilyen betegeket ennek megfelelően szorosan monitorozni kell.

Beszámoltak továbbá a hepatitis fellángolásáról olyan betegek esetében is, akiknél befejezték a hepatitis B kezelést. A kezelés utáni ALT-érték gyors emelkedéséhez általában a HBV DNS szérumszint emelkedése társul, és az ilyen esetek többsége spontán rendeződik. Beszámoltak azonban súlyos – esetenként halálos kimenetű – a betegség kezelése utáni exacerbációkról is. Ennek megfelelően a hepatitis B kezelés abbahagyása után még legalább 6 hónapon keresztül rendszeres időközönként klinikai és laboratóriumi vizsgálatokkal monitorozni kell a májfunkciókat.

Tejsavas acidózis

A telbivudinnal összefüggésben a forgalomba hozatalt követően ritkán tejsavas acidózis előfordulásáról számoltak be. Az esetek gyakrabban fordultak elő másodlagosan más súlyos kórállapotok (pl. rhabdomyolysis), és/vagy az izmokkal összefüggő események (pl. myopathia, myositis) kialakulása után. A más kórállapotok mellett másodlagosan kialakuló eseményekhez néhány esetben pancreatitis, májelégtelenség/zsír-máj és veseelégtelenség is társult. Néhány esetben halálos kimenetűről számoltak be, amikor a tejsavas acidózis rhabdomyolysishez társulva másodlagosan alakult ki. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

A telbivudinnal történő kezelést ismeretlen eredetű metabolikus- / tejsavas acidózis jelentkezése esetén fel kell függeszteni. Benignus emésztőrendszeri tünetek, pl. émelygés, hányás és hasfájás, a tejsavas acidózis kialakulására utalhatnak.

Izomzatra gyakorolt hatások

A telbivudin-kezelés megkezdése után több héttel - hónappal beszámoltak myopathia és myalgia kialakulásáról (lásd 4.8 pont). A telbivudin forgalomba hozatalát követő alkalmazása során rhabdomyolysist jelentettek (lásd 4.8 pont).

A myopathia (a meghatározás szerint tartós, tisztázatlan eredetű izomfájdalom és/vagy izomgyengeség, tekintet nélkül a kreatinin-kináz-szint növekedésének fokától) lehetőségére minden, diffúz, tisztázatlan eredetű izomfájdalomra, az izmok érzékenységére, izomgyengeségre vagy myositisre (meghatározása szerint olyan myopathia, amely izomkárosodásra utaló szövettani lelettel jár) panaszkodó beteg esetén gondolni kell. A betegekkel tudatni kell, hogy az izmok bármely perzisztens, ismeretlen eredetű fájdalmát, érzékenységét vagy gyengeségét haladéktalanul közölniük kell kezelőorvosukkal. Ha a betegek a fenti tünetek valamelyikét is említik, akkor az izomműködés tisztázása érdekében részletes izomerővizsgálatot kell végezni. Myopathia diagnózisa esetén a telbivudin-kezelést fel kell függeszteni.

Nem ismert, hogy a telbivudin alkalmazása esetén a myopathia kockázatát fokozza-e olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, melyek myopathiát okozhatnak (pl. sztatinok, fibrátok vagy ciklosporin). Amennyiben a kezelést végző szakember a myopathia kialakulásának kockázatát növelő más gyógyszer egyidejű alkalmazását tervezi, körültekintően mérlegelnie kell az előnyöket és a kockázatokat, és a betegnél figyelni kell minden, myopathiára utaló panaszt vagy tünetet.

Perifériás neuropathia

A perifériás neuropathiát nem gyakorinak jelentették a telbivudinnal kezelt betegeknél. Ha perifériás neuropathiára van gyanú, akkor a telbivudin-kezelés alkalmazását újra át kell gondolni (lásd 4.8 pont).

A perifériás neuropathia kialakulásának fokozott kockázatát figyelték meg, ha a telbivudint és a pegilált alfa-2a-interferont egyidejűleg alkalmazták (lásd 4.5 pont). Az ilyen, fokozott kockázat nem zárható ki más (pegilált vagy standard) alfa-interferon esetén sem. Ráadásul a telbivudin (pegilált vagy standard) alfa-interferonnal történő kombinációjának előnyét jelenleg még nem állapították meg. Ezért a telbivudin pegilált vagy standard alfa-interferonnal történő kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Vesefunkció

A telbivudin elsősorban a veséken keresztül ürül, ezért az adagolási intervallum módosítása javasolt, ha a betegek kreatinin-clearance-e < 50 ml/perc, beleértve a hemodializált betegeket is. Az adagolási intervallum módosításának hatékonysága klinikailag nem bizonyított. Így hosszabb adagolási intervallum esetén a virológiai választ szorosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Cirrózisos betegek, dekompenzáció nélkül

Mivel csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre (a bevont betegek kb. 3%-ának volt májcirrózis), a telbivudint különösen óvatosan kell alkalmazni cirrózisos betegeknél. Ezeknél a betegeknél gondosan ellenőrizni kell a hepatitis B-vel összefüggésbe hozható klinikai, biokémiai és virológiai paramétereket, mind a kezelés alatt, mind a kezelés felfüggesztését követően.

Cirrózisos betegek, dekompenzációval

Dekompenzált májcirrózisban szenvedő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre megfelelő hatásossági és biztonságossági adatok.

Korábban nukleozid / nukleotid analógokat kapó betegek

In vitro a telbivudin nem volt hatékony az rtM204V/rtL180M vagy rtM204I mutációkat hordozó HBV törzsekre (lásd 5.1 pont). Bizonyítottan lamivudin-rezisztens hepatitis B vírusfertőzésben szenvedő betegek számára a telbivudin monoterápia nem megfelelő. Nem valószínű, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a több mint 24 héten át tartó lamivudin-kezelés után nem alakult ki virológiai válasz, a telbivudin monoterápia hasznos lenne. Jelenleg nincs olyan klinikai adat, amellyel a lamivudinnal komplett vírus-szuppressziót elérő betegeknél megfelelően fel lehet mérni a lamivudintról telbivudindra történő átváltás előnyét és kockázatát.

Az adefovirre bizonyítottan rezisztens, egyszeri rtN236T vagy A181V mutációt hordozó hepatitis B vírusfertőzésben szenvedő betegek telbivudin-kezelésével kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre adatok. Sejt-alapú vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy az adefovir rezisztenciával járó A181V szubsztitúció 1,5-től kb. 4-szeresére csökkentette a telbivudin-érzékenységet.

Májtranszplantált betegek

Nem ismert a telbivudin biztonságossága és hatásossága májtranszplantált betegek esetében.

Idős korúak

A telbivudinnal végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be kellő számú 65 éves vagy idősebb beteget ahhoz, hogy megállapítsák, hogy ezen korosztály tagjai másképpen reagálnak-e a kezelésre, mint a fiatalabb betegek. Általában idős betegek számára történő Sebivo rendeléskor körültekintően kell eljárni, mivel az egyidejűleg fennálló más betegségek vagy az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek következtében gyakoribb a beszűkült vesefunkció.

Egyéb speciális betegcsoportok

A Sebivo-t nem vizsgálták olyan betegek esetében, akiknél a hepatitis B vírus mellett egyidejűleg más vírusfertőzés (pl. egyidejű humán immundeficiencia vírus [HIV], hepatitis C vírus [HCV] vagy hepatitis D vírus [HDV] fertőzés) is fennáll.

Általános

A betegeket fel kell világosítani arról, hogy a Sebivo-kezelés nem csökkenti a HBV fertőzés nemi érintkezés vagy vér útján történő átadásának kockázatát.

A telbivudint nem javasolt lamivudinnal együtt adni, mivel egy fázis II vizsgálatban a telbivudin és lamivudin kombinált kezelés során megfigyelt terápiás válasz kisebb volt, mint a telbivudin monoterápia esetén.

Jelenleg nincs vírusellenes gyógyszer telbivudinnal történő kombinációjára vonatkozó hatásossági és biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel a telbivudin elsősorban a veséken keresztül választódik ki, a Sebivo egyidejű alkalmazása a vesefunkciókat befolyásoló készítményekkel (mint például aminoglikozidok, kacs-diuretikumok, platina vegyületek, vankomicin, amfotericin B) befolyásolhatja a telbivudin és/vagy az egyidejűleg alkalmazott vegyület plazmakoncentrációját. A telbivudin ezen gyógyszerekkel való együttes alkalmazása során körültekintően kell eljárni. A telbivudin steady-state farmakokinetikája nem változott meg lamivudinnal, adefovir-dipivoxillal, tenofovir-dizoproxil-fumaráttal, ciklosporinnal vagy pegilált alfa-2a-interferonnal kombinációban történő ismételt adagolást követően. Ezenkívül a telbivudin nem változtatja meg a lamivudin, az adefovir-dipivoxil, a tenofovir-dizoproxil-fumarát vagy a ciklosporin farmakokinetikáját. A telbivudin által a pegilált interferon farmakokinetikájára

gyakorolt hatásról nem lehetett egyértelmű következtetéseket levonni, mivel a pegilált alfa-2a-interferon koncentrációi nagy egyéni variabilitást mutatnak. Egy, a napi 600 mg telbivudin és hetente egyszer, subcutan adott 180 mikrogramm pegilált alfa-2a-interferon kombinációt értékelő klinikai vizsgálat azt mutatja, hogy ez a kombináció a perifériás neuropathia fokozott kockázatával jár. Az ezen események hátterében álló mechanizmus nem ismert (lásd 4.4 pont). A telbivudin bármilyen, alfa-interferont tartalmazó készítménnyel történő kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A telbivudin nem szubsztrátja, inhibitora vagy induktora a citokróm P450 (CYP450) enzimrendszernek (lásd 5.2 pont). Ebből adódóan a Sebivo alkalmazása kapcsán kicsi a valószínűsége a CYP-450-nel összefüggő gyógyszerköcsönhatások kialakulásának.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a telbivudin átjut a méhlepényen. Vemhes nyulakon végzett vizsgálatokban az anyai toxicitás folytán fellépő koraszülést és/vagy vetélést mutattak ki.

A terhesség első trimesztere alatt telbivudinnal történő expozíció után rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű klinikai adat (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) nem utal fejlődési rendellenességet okozó toxicitásra, és a terhesség második és harmadik trimesztere alatt történő expozíció után rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több, mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem utal foetalis/neonatalis toxicitásra.

Terhesség alatt a Sebivo csak akkor alkalmazandó, ha az anya számára nyújtott előny meghaladja a magzat szempontjából fennálló potenciális kockázatot.

Szakirodalom szerint a terhesség második és/vagy harmadik trimesztere alatti telbivudin-expozícióról kimutatták, hogy csökkenti az anyáról a csecsemőre történő HBV-transzmisszió kockázatát, ha a telbivudint hepatitis B immunglobulin és hepatitis B vakcina mellé adják.

Szoptatás

A telbivudin kiválasztódik a patkányok tejébe. Nem ismert, hogy a telbivudin átjut-e a humán anyatejbe. Sebivo-kezelés alatt álló nők nem szoptathatnak.

Termékenység

Nincsenek klinikai adatok a Sebivo hím vagy női fertilitásra gyakorolt hatásairól. Felnőtt állatokon végzett reprodukzív toxikológiai vizsgálatokban a fertilitás valamelyest csökkent, ha a hím és a nőstény patkányok is egyaránt kaptak telbivudint. A fertilitásra gyakorolt mellékhatások egy fiatal állatokon végzett, különálló vizsgálatban fokozottabbak voltak, ha mindkét nem kapott telbivudint (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Sebivo kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások értékelése elsősorban két vizsgálaton, az NV-02B-007 (GLOBE) és az NV-02B-015 vizsgálaton alapul, melyekben 1699, krónikus hepatitis B fertőzésben szenvedő beteg legfeljebb 104 héten keresztül kapott kettős-vak kezelésben napi 600 mg telbivudint (n = 847) vagy lamivudint (n = 852).

A 104 hétig tartó klinikai vizsgálatokban a jelentett mellékhatások általában enyhe vagy közepes súlyos besorolást kaptak. A legtöbb gyakori mellékhatás a 3-as vagy 4-es fokú kreatin-kináz-szint emelkedés (6,8%), a fáradtság (4,4%), a fejfájás (3,0%) és a hányinger (2,6%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat a mellékhatásokat MedDRA szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint csoportosítva sorolja fel, az alábbi megállapodásnak megfelelően: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

2. táblázat Mellékhatások

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Ritka*	Tejvalóós acidosis
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Fáradtság, fejfájás
Nem gyakori	Perifériás neuropathia, dysgeusia, hypaesthesia, paraesthesia, ischias
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	Köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hasmenés, a vér lipázsztint emelkedése, émelygés, hasi fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Bőrkíütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Myopathia/myositis, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, hátfájás, izomspazmus, nyakfájás, lágyéktáji fájdalom
Ritka*	Rhabdomyolysis

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Fáradékonyság
Nem gyakori	Rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	A vér kreatin-foszfokináz-szint emelkedése, a vér alanin-aminotranszferáz-szint emelkedése, a vér amilázszint emelkedése
Nem gyakori	Az aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedése

* Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követő surveillance során azonosították, de a kontrolllos klinikai vizsgálatokban nem észlelték. A statisztikai számításból származó gyakorisági kategória a klinikai vizsgálatokban telbivudin-expozíciónak kitett betegek összesített számán (n = 8914) alapul.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Kreatin-kináz emelkedés

Az NV-02B-007 (GLOBE) és NV-02B-015 vizsgálatból származó összesített elemzésben, a kezelés 104 hete alatt a kreatin-kináz-szint 3-as vagy 4-es fokú (a normálérték felső határát legalább 7-szeresen meghaladó) emelkedése fordult elő a telbivudinnal kezelt betegek (n = 847) 12,6%-ában, és a lamivudinnal kezelt betegek (n = 846) 4,0%-ában. A kreatin-kináz-szint emelkedéseinek többsége tünetmentes volt, és a kezelés folytatása mellett a következő kontrollvizsgálatra jellemző módon csökkentek.

ALT-fellángolások

A két kezelési karon észlelt, kezelés melletti alanin-aminotranszferáz-fellángolások (ALT-fellángolások) AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) definíciója szerinti (ALT-emelkedés > a kiindulási érték 2-szerese és > a normálérték felső határának 10-szerese) incidenciájának további ismertetése a 3. táblázatban látható.

3. táblázat A kezelés mellett fellépő ALT-fellángolások összefoglalása – az NV-02B-007 (GLOBE) és az NV-02B-015 vizsgálatok összesítése

ALT-fellángolás: ALT-emelkedés > a kiindulási érték 2-szerese és > a normálérték felső határának 10-szerese	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Összes	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
A vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
A 24. héttől a vizsgálat befejezéséig	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

A kezelés alatt javasolt a májfunkciók időnkénti ismételt ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

A hepatitis B exacerbációja a kezelés befejezése után

A hepatitis B súlyos akut exacerbációjáról számoltak be olyan betegek esetén, akiknél felfüggesztették a hepatitis B elleni terápiát, beleértve a telbivudint is (lásd 4.4 pont).

A két kezelési karon észlelt, kezelés utáni alanin-aminotranszferáz-fellángolások (ALT-fellángolások) incidenciájának további ismertetése a 4. táblázatban látható.

4. táblázat A kezelés után fellépő ALT-fellángolások összefoglalása – az NV-02B-007 (GLOBE) és az NV-02B-015 vizsgálatok összesítése

	Lamivudin	Telbivudin
ALT-fellángolás	n/N (%)	n/N (%)
ALT-emelkedés > a kiindulási érték 2-szerese és > a normálérték felső határának 10-szerese	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Eredmények a 208. héten

Száznégyszeres telbivudin-kezelés után az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálat betegeinek 78%-át (530/680) és az NV-02B-015 vizsgálat betegeinek 82%-át (137/167) vonták be a CLDT600A2303 kiterjesztett vizsgálatba (lásd 5.1 pont), hogy legfeljebb 208 hétig folytassák a kezelést. A hosszú távú biztonságossági populáció 655 betegből állt, beleértve az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálat 518 betegét és az NV-02B-015 vizsgálat 137 betegét. A legfeljebb 208 és 208 hetes összesített analízisből származó általános biztonságossági profil hasonló volt. A telbivudinnal 208 hétig kezelt betegeknél 3-as vagy 4-es fokozatú kreatin-kináz-szint emelkedés újonnan alakult ki a betegek 15,9%-ánál. A legtöbb 3-as vagy 4-es fokozatú kreatin-kináz szint emelkedés tünetmentes és átmeneti jellegű volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem áll rendelkezésre információ a telbivudin szándékos túladagolásáról, de egy beteg, aki véletlenül túladagolásban részesült, tünetmentes volt. A vizsgált dózisok napi 1800 mg-ig (az ajánlott napi adag háromszorosa) jól tolerálhatók voltak. Nem határozták meg a telbivudin maximális tolerált dózisát. Túladagolás esetén a Sebivo alkalmazását fel kell függeszteni, és szükség esetén a megfelelő általános szupportív kezelés nyújtandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Systemás fertőzéssel ellenes szerek, nucleosid és nucleotid reverse transcriptase-gátlók, ATC kód: J05AF11

Hatásmechanizmus

A telbivudin egy a HBV DNS-polimeráz ellenes aktivitással bíró szintetikus timidin nukleozid analóg. A celluláris kinázok hatékonyan foszforilálják aktív trifoszfát formává, melynek intracelluláris felezési ideje 14 óra. A telbivudin-5'-trifoszfát a HBV DNS-polimerázt (reverz transzkriptáz) gátolja, annak természetes szubsztátjával, a timidin-5'-trifoszfáttal versengve. A telbivudin-5'-trifoszfát beépülése a vírus DNS-be a DNS-lánc terminációját okozva a HBV replikációjának gátlását eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A telbivudin gátolja a HBV első szálának ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) és második szálának ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) szintézisét, és határozott preferenciát mutat a második szál szintézisének gátlása iránt. Ezzel szemben a telbivudin-5'-trifoszfát $100 \mu M$ -ig terjedő koncentrációban nem gátolta a celluláris DNS-polimeráz α -t, β -t vagy γ -t. A mitokondriális szerkezetre, funkcióra és DNS tartalomra vonatkozó vizsgálatokban a telbivudin $10 \mu M$ -ig terjedő adagokban nem mutatott értékelhető toxikus hatást, és *in vitro* nem fokozta a tejsav termelését.

A telbivudin *in vitro* antivirális aktivitását a 2.2.15, HBV-teljesexpresszáló humán hepatoma sejtvonalakban vizsgálták. A telbivudin virális szintézist 50%-ban hatékonyan gátló koncentrációja (EC_{50}), megközelítőleg $0,2 \mu M$ volt. A telbivudin antivirális aktivitása a hepatitis B vírusra és az azzal rokon hepadnavírusokra specifikus. A telbivudin *in vitro* hatástalan volt a HIV vírus ellen. A telbivudin HIV-ellenes hatástalanságát klinikai vizsgálatokban nem értékelték. Antiretrovirális kezelés hiányában a betegek kis számánál átmeneti HIV-1 RNS csökkenést jelentettek telbivudin adását követően. Ezeknek a csökkenéseknek a klinikai jelentőségét még nem határozták meg.

Klinikai tapasztalat

A hosszútávú (104 hét) Sekvenciakezelés biztonságosságát és hatásosságát két aktív-kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, amelyekbe 1699, krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteget vontak be (NV-02B-007 (GLOBE) és NV-2B-015).

NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálat

Az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálat egy randomizált, kettős-vak, multinacionális, fázis III. vizsgálat, amelyben a telbivudin- és a lamivudin-kezelést hasonlították össze 104-hetes vizsgálati idő során, 1367 krónikus hepatitis B fertőzésben szenvedő, HBeAg-pozitív, illetve HBeAg-negatív olyan betegrel, akik korábban nem részesültek antinukleozid-kezelésben. A vizsgálatba bevont betegek többsége ázsiai volt. A leggyakoribb HBV genotípusok a B (26%) és a C (51%) voltak. Kevés számú (összesen 98) kaukázusi beteget kezeltek telbivudinnal. Az adatok elsődleges elemzését azt követően végezték el, amikor minden beteg elérte a vizsgálat 52. hetét.

HBeAg-pozitív betegek: A betegek átlagos életkora 32 év volt, 74%-uk férfi, 82%-uk ázsiai, 12%-uk kaukázusi volt, és 6%-uk kapott már korábban alfa-interferon-kezelést.

HBeAg-negatív betegek: A betegek átlagos életkora 43 év volt, 79%-uk férfi, 65%-uk ázsiai, 23%-uk kaukázusi volt, és 11%-uk kapott már korábban alfa-interferon-kezelést.

Klinikai eredmények az 52. héten

A klinikai és virológiai végpontokat a HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív betegmintákban külön értékelték. A terápiás válasz elsődleges végpontja egy összetett szerológiai végpont volt, amely megkívánta a HBV DNS szuppresszióját $< 5 \log_{10}$ kópia/ml értékre, valamint vagy a szérumban HBeAg csökkenését vagy az ALT-szint normalizálódását. A másodlagos végpontok közé tartozott a szövettani válasz, az ALT-szint rendeződése és az antivirális hatékonyság különböző mutatói.

A kiindulási jellemzőktől függetlenül, a Sebivo-kezelésben részesülő betegek többségénél szövettani, virológiai, biokémiai és szerológiai terápiás válasz volt megfigyelhető. HBeAg-pozitív betegek esetében a HBeAg szerokonverzió magasabb arányban fordult elő olyan betegeknek, akiknél a kiindulási ALT > 2 -szerese volt a normálérték felső határának, és a HBV DNS kiindulási értéke $< 9 \log_{10}$ kópia/ml volt. Azoknál a betegeknek volt optimális válasz, akiknél a HBV DNS-szint a 24. hétre $< 3 \log_{10}$ kópia/ml-re csökkent, ezzel szemben azon betegeknek, akiknél a 24. héten a HBV/DNS-szint $> 4 \log_{10}$ kópia/ml volt, az 52. héten kevésbé kedvező hatás volt igazolható.

HBeAg-pozitív betegeknek a terápiás válasz szempontjából a telbivudin előnyösebb volt, mint a lamivudin (a terápiás választ mutató betegek aránya: 75,3% vs. 67,0%; $p = 0,0047$). HBeAg-negatív betegeknek a telbivudin nem volt rosszabb (non-inferioritás), mint a lamivudin (a terápiás választ mutató betegek aránya: 75,2% vs. 77,2%; $p = 0,6187$). A kaukázusi etnikumhoz tartozó betegek a NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálatban használt mindkét vírusellenes szerre kisebb terápiás választ adtak, azonban a kaukázusi betegpopuláció nagyon kicsi volt ($n = 98$).

A 24. héten 203 HBeAg-pozitív és 177 HBeAg-negatív betegnek nem volt kimutatható HBV DNS. Ezen HBeAg-pozitív betegek közül, az 52. héten a betegek 95%-ánál nem volt kimutatható HBV DNS, 39%-ánál következett be HBeAg szerokonverzió, és 90%-ánál rendeződött az ALT-szint, míg a 48. hétre a betegek 0,5%-ánál alakult ki rezisztencia. Hasonlóképpen, ezen HBeAg-negatív betegek közül, az 52. héten a betegek 96%-ánál nem volt kimutatható HBV DNS, 79%-ánál rendeződött az ALT-szint, és a 48. hétre a betegek 0%-ánál alakult ki rezisztencia.

Az 5. táblázatban láthatóak egyes virológiai, biokémiai és szerológiai végpontok értékei, míg a 6. táblázat a szövettani válaszra vonatkozó adatokat tartalmazza.

5. táblázat Virológiai, biokémiai és szerológiai végpontok az 52. héten az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálatban

Terápiás válasz mutatója	HBeAg-pozitív (n = 921)		HBeAg-negatív (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
A HBV DNS átlagos csökkenése a vizsgálat megkezdéséhez képest ($\log_{10}$ kópia/ml) $\pm$ SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
Betegek %-ában PCR módszerrel a HBV DNS nem kimutatható	60%*	40%	88%*	71%
Az ALT normalizálódása ⁴	77%	75%	74%	79%
HBeAg szerokonverzió ⁴	23%	22%		-
HBeAg eltűnése ⁵	26%	23%		-

¹ SEM: Az átlag szórása

² Roche COBAS Amplicor® PCR Assay (a mérhetőség alsó határa ≤ 100 kópia/ml).

³ HBeAg-pozitív n = 443 és 444, HBeAg-negatív n = 219 és 219 a telbivudin, illetve lamivudin csoportban egyaránt. A betegminták különbözősége a vizsgálatból történő betegkivonásból, és az 52. héten hiányzó HBV DNS értékelésből adódik.

⁴ HBeAg-pozitív n = 440 és 446, HBeAg-negatív n = 205 és 207, a telbivudin, illetve a lamivudin csoportokban. Az ALT normalizálódását csak azoknál a betegeknél értékelték, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az ALT-szint meghaladta a normális érték felső határát.

⁵ n = 432 és 442, a telbivudin, illetve a lamivudin csoportokban. A HBeAg szerokonverziót, és a HBeAg eltűnését csak azokban a betegeknél vizsgálták, akiknél a vizsgálat megkezdésekor kimutatható HBeAg szinteket mértek.

*p < 0,0001

6. táblázat Szöveti javulás és az Ishak-féle fibrózis-pontszám változása az 52. hétre az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálatban

	HBeAg-pozitív (n = 921)		HBeAg-negatív (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
Szöveti válasz²				
Javulás	71%*	61%	71%	70%
Nincs javulás	17%	24%	21%	24%
Ishak-féle fibrózis score³				
Javulás	42%	47%	49%	45%
Változatlan	39%	32%	34%	43%
Romlás	8%	7%	9%	5%
Nem történt biopszia az 52. héten	12%	15%	9%	12%

¹ Olyan betegek, akik a vizsgálati gyógyszerből legalább egy adagot kaptak, a vizsgálat megkezdésekor volt értékelhető májbiopsziás leletük, és a Knodell Histological Activity Index (HAI – szöveti aktivitási index) pontszám > 3 volt.

² A szöveti válasz meghatározása: a Knodell Necroinflammatory (nekro-inflammatorikus) score ≥ 2 pontos csökkenése a vizsgálat megkezdésekor észlelthez viszonyítva, a Knodell-féle fibrózis score romlása nélkül.

³ Az Ishak-féle fibrózis score terén javulásnak minősült az Ishak-féle fibrózis score-nak a vizsgálat megkezdése és az 52. hét között észlelt, legalább 1 pontos csökkenése.

*p = 0,0024

Klinikai eredmények a 104. héten

Összességében a telbivudinnal kezelt betegeknek a 104. héten észlelt klinikai eredmények azonosak az 52. héten tapasztaltakkal, ami a telbivudinnal folyamatosan kezelt betegeknek a hatékonysági válaszok állandóságát igazolja.

A HBeAg-pozitív betegek között a terápiás válasz (63%, ill. 48%; $p < 0,0001$) és a fontos másodlagos végpontok (átlagos $\log_{10}$ HBV DNS-csökkenés: -5,74, ill. -4,42; $p < 0,0001$, nem kimutatható HBV DNS: 56%, ill. 39%; $p < 0,0001$, valamint az ALT 70%-os, ill. 62%-os normalizálódása) a 104. héten a különbség növekedését igazolják a telbivudin és a lamivudin között. A telbivudin esetén egy, a HBeAg-eltűnés (35%, ill. 20%) és a szerokonverzió (30%, ill. 25%) magasabb rátájára irányuló tendenciát is megfigyelhetünk. Ezenkívül, a betegeknek abban az al csoportjában, ahol a kiindulási ALT-szint a normálérték felső határának legalább 2-szerese (320), a 104. hétre a telbivudinnal kezelt betegek lényegesen magasabb hányada (36%) ért el HBeAg szerokonverziót, mint a lamivudinnal kezelt betegek (24%).

A HBeAg-negatív betegek között a terápiás válaszban (78%, ill. 66%) és a fontos másodlagos végpontokban (átlagos $\log_{10}$ HBV DNS-csökkenés: -5,00, ill. -4,17, valamint nem kimutatható HBV DNS: 82%, ill. 57%; $p < 0,0001$) mutatkozó különbségek a telbivudin esetén legfeljebb a 104. hétig magasabbak maradtak. Az ALT-normalizációs arányok (78%, ill. 70%) továbbra is magasabbak a 104. héten.

Előrejelezhetőség a 24. héten

A 24. héten 203 HBeAg-pozitív (44%) és 177 HBeAg-negatív (80%) telbivudinnal kezelt beteg ért el nem kimutatható HBV DNS-szintet.

Mind a HBeAg-pozitív, mind a HBeAg-negatív betegeknél a 24. hét HBV DNS eredményei előre jelezték a hosszútávú kedvező kimenetelt. Azoknál a telbivudinnal kezelt betegeknél, akiknél PCR módszerrel nem kimutatható HBV DNS-szintet értek el a 24. hétre, volt a legmagasabb a nem kimutatható HBV DNS és a HBeAg-szerokonverzió aránya (a HBeAg-pozitív betegeknél), és a 104. héten náluk volt a legalacsonyabb a virológiai áttörés összaránya.

A 104. hét 24. heti HBV DNS-szinteken alapuló végeredményeit a HBeAg-pozitív és a HBeAg-negatív betegeknél a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat A legfontosabb hatékonysági végpontok a 104. héten, a 24. heti HBV DNS-szintek alapján, a telbivudinnal kezelt betegeknél az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálatban

HBV DNS a 24. héten	A legfontosabb hatékonysági végpontok eredményei a 104. héten, a 24. heti eredmények alapján				
	Terápiás válasz n/N (%)	HBV DNS nem kimutatható n/N (%)	HBeAg szerokonverzió n/N (%)	ALT normalizálódás n/N (%)	Virológiai áttörés* n/N (%)
HBeAg-pozitív					
< 300 kópia/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kópia/ml – < 3 log ₁₀ kópia/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	24/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥ 3 log ₁₀ kópia/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negatív					
< 300 kópia/ml	146/177 (82)	146/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kópia/ml – < 3 log ₁₀ kópia/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥ 3 log ₁₀ kópia/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = nem értelmezhető

* Virológiai áttörés: az „> 3 log a minimális érték felett” definíciót a 104. héten értékelték

NV-02B-015 vizsgálata

Az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálat hatékonysági és biztonságossági eredményeit az NV-02B-015 vizsgálat megerősítette. Ez a fázis-III, randomizált, kettős-vak vizsgálat, ami napi egyszeri 600 mg telbivudint napi egyszeri 100 mg lamivudinnal hasonlított össze egy 104-hetes kezelési időszak alatt, 332 nukleozid-naív, krónikus hepatitis B HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív kínai betegeknél.

CLDT600A2303-vizsgálat - Klinikai eredmények 208 hét alatt

A CLDT600A2303-vizsgálat egy nyílt elrendezésű, 104 hetes kiterjesztéses vizsgálat volt, amit olyan, kompenzált krónikus hepatitis B-ben szenvedő betegekkel végeztek, akiket korábban 2 évig telbivudinnal kezeltek, beleértve az NV-02B-007 (GLOBE) és az NV-02B-015 vizsgálat betegeit is, amely 156 és 208 hetes folyamatos telbivudin-kezelés után hatásossági és biztonságossági adatokat szolgáltat. A 24. héten nem kimutatható HBV DNS-szintű betegeknek jobbák voltak a 156. és 208. heti eredmények (8. táblázat).

8. táblázat Az NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 és CLDT600A2303-vizsgálatok összesített adatainak hatásossági analízise

	52. hét	104. hét	156. hét	208. hét
HBeAg-pozitív betegek (n = 293*)				
Tartósan nem kimutatható HBV DNS (< 300 kópia/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (203/214)
Tartósan nem kimutatható HBV DNS (< 300 kópia/ml), a 24. héten nem kimutatható HBV DNS-sel	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Kumulatív HBeAg szerokonverziós arányok (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Kumulatív HBeAg szerokonverziós arányok a 24. héten nem kimutatható HBV DNS-szintű betegeknek (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Tartós ALT normalizálódás	81,4% (228/280)	82,9% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
HBeAg-negatív betegek (n = 209*)				
Tartósan nem kimutatható HBV DNS (< 300 kópia/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Tartósan nem kimutatható HBV DNS (< 300 kópia/ml), a 24. héten nem kimutatható HBV DNS-sel	95,2% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Tartós ALT normalizálódás	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* A CLDT600A2303-vizsgálatba való belépéskor virális rezisztencia nélküli populáció 502 betegből állt (293 HBeAg-pozitív és 209 HBeAg-negatív).

CLDT600ACN04E1-vizsgálat - A kezelés hatása a máj hisztológiájára

A CLDT600ACN04E1-vizsgálatban 57 olyan betegnél, aki a vizsgálat megkezdésekor és 260,8 hetes átlagos kezelés után két májbiopszia eredménnyel rendelkezett, értékelték a máj szövettanában bekövetkező változásokat (38 HBeAg-pozitív és 19 HBeAg-negatív beteg).

- A vizsgálat megkezdésekor 7,6-es (SD 2,9) Knodell-féle nekro-inflammatorikus átlagpontszám 1,4-re javult (SD 0,9) ($p < 0,0001$), és az átlagos változás -6,3 (SD 2,8) volt. A betegek 98,2%-ánál (56/57) ≤ 3 Knodell-féle nekro-inflammatorikus pontszámot észleltek (nincs vagy minimális nekro-inflammáció).

A vizsgálat megkezdésekor 2,2-es (SD 1,1) Ishak-féle átlagpontszám 0,9-re javult (SD 1,0) ($p < 0,0001$), és az átlagos változás -1,3 (SD 1,3) volt. A betegek 84,2%-ánál (48/57) ≤ 1 Ishak-féle fibrosis pontszámot észleltek (nincs vagy minimális fibrosis).

A Knodell-féle nekro-inflammatorikus és Ishak-féle pontszámokban bekövetkező változások a HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív betegeknek hasonlóak voltak.

CLDT600A2303 - A HBeAg válaszreakciók kezelés utáni tartóssága

A CLDT600A2303-vizsgálatban a kezelés utáni követés céljából az NV-02B-007 (GLOBE) vagy NV-02B-015 vizsgálatokban résztvevő, HBeAg-pozitív betegeket vontak be. Ezek a betegek ≥ 52 hetes telbivudin-kezelést kaptak, és ≥ 24 hétig a HBeAg eltűnését mutatták, a kezelés alatti időszak utolsó kontrollvizsgálata alkalmával mért HBV DNS $< 5 \log_{10}$ kópia/ml értékkel. A kezelés medián időtartama 104 hét volt. Egy, a kezelés utáni 120 hetes medián követési idővel a HBeAg-pozitív, telbivudinnal kezelt betegek többségénél tartós HBeAg eltűnést (83,3%; 25/30), és tartós HBeAg szerokonverziót mutattak ki (79,2%; 19/24). Azoknál a betegeknél, akiknél tartós HBeAg szerokonverziót észleltek, az átlagos HBV DNS $3,3 \log_{10}$ kópia/ml volt, és a 73,7%-uknál a HBV DNS $< 4 \log_{10}$ kópia/ml volt.

Klinikai rezisztencia

A NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) vizsgálatban résztvevő olyan betegeknél, akiknél virológiai reboundot igazoltak, genotípusos rezisztencia vizsgálatot végeztek (igazolt $\geq 1 \log_{10}$ kópia/ml HBV DNS-növekedés a legalacsonyabb értékhez viszonyítva).

A 48. héten a HBeAg-pozitív betegek 5%-ában (23/458), és a HBeAg-negatív betegek 2%-ában (5/222) jelentkezett kimutatható HBV rezisztencia mutációval járó virológiai rebound.

NV-02B-007 (GLOBE) és CLDT600A2303-vizsgálat - kumulatív genotípusos rezisztencia arányok

A kumulatív genotípusos rezisztencia-arányok 104. és 208. héten végzett eredeti analízise az ITT (intention to treat = kezelni szándékozott) populáción alapult, és minden olyan beteg részt vett benne, akik 4 évig folytatták a kezelést, tekintet nélkül a HBV DNS-szintre. A pivotális vizsgálatba NV-02B-007 (GLOBE) kezdetben bevont 680 telbivudinnal kezelt betegből, 517-et (76%) vontak be a CLDT600A2303-vizsgálatba, a telbivudin-kezelés legfeljebb 208 hétig tartó folytatására. Ebből az 517 betegből 159 betegnek (HBeAg-pozitív = 135, HBeAg-negatív = 24) volt kimutatható HBV DNS-e.

A 104. héten a kumulatív genotípus arány 25,1% (115/458) volt a HBeAg-pozitív és 10,8% (24/222) volt a HBeAg-negatív betegek esetén.

A teljes ITT populációban a 4. évben a kumulatív rezisztencia arány a HBeAg-pozitív betegeknél 40,8% (131/321), a HBeAg-negatív betegeknél 18,9% (37/196) volt.

A kumulatív genotípusos rezisztencia-arányokat egy matematikai modell alkalmazásával is értékelték, ahol csak olyan betegeket vettek figyelembe, akiknél az adott év kezdetén a HBV DNS nem volt kimutatható. Ebben az analízisben a 4. évben a kumulatív rezisztencia-arány a HBeAg-pozitív betegeknél 22,3%, a HBeAg-negatív betegeknél 16,0% volt.

Az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálatban a 104. hétre virológiai áttörést mutató betegek vizsgálatakor a rezisztencia arány alacsonyabb volt a 24. héten a HBV DNS < 300 kópia/ml-szintű betegeknél, mint a 24. héten a HBV DNS ≥ 300 kópia/ml-szintű betegeknél. Amíg azoknál a HBeAg-pozitív betegeknél, akiknél a 24. hétre a HBV DNS < 300 kópia/ml volt, a rezisztencia a 48. héten 1%-os (3/203) és a 104. héten 9%-os (18/203) volt, addig a HBV DNS ≥ 300 kópia/ml-szintű betegeknél a rezisztencia a 48. héten 8%-os (20/247) és a 104. héten 39%-os (97/247) volt. Amíg azoknál a HBeAg-negatív betegeknél, akiknél a 24. hétre a HBV DNS < 300 kópia/ml volt, a rezisztencia a 48. héten 0%-os (0/177) és a 104. héten 5%-os (9/177) volt, addig a HBV DNS ≥ 300 kópia/ml-szintű betegeknél a rezisztencia a 48. héten 11%-os (5/44) és a 104. héten 34%-os (15/44) volt.

Genotípusos mutációs minta és kereszt-rezisztencia

A 104. héten 203, HBV DNS ≥ 1000 kópia/ml-szintű értékelhető mintapár genotípus analízise (NV-02B-007 (GLOBE)) igazolta, hogy a telbivudin-rezisztenciával járó primer mutáció az rtM204I volt, ami gyakran rtL180M és rtL80I/V mutációkkal, és ritkán rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I és rtA200V mutációkkal társult. A genotípusos gyógyszerrezisztencia kialakulásával járó kiindulási tényezők közé tartoznak a lamivudin-kezelés, a magasabb HBV DNS kiindulási szint, az alacsonyabb kiindulási szérumszint-ALT-szint, valamint a magasabb testtömeg/BMI. Az a terápiára adott válaszpáraméter, amely a 24. héten előre jelezte a gyógyszerrezisztens vírus felbukkanását a 104. hétre, a HBV DNS > 300 kópia/ml és a szérumszint-ALT-szint emelkedése volt.

A telbivudinnal (CLDT600A2303) kezelt betegektől a 208. héten vett 50, HBV izolátum genotípus analízise a 104. héten jelentetthez hasonló rezisztencia-profilot mutatott. A genotípusos rezisztenciáért felelős M204I-mutációnak helyt adó szekvenciákban a 80-as, 180-as pozícióban konverziót és 40-es, 229-es polimorfias pozíciókat mindig kimutattak. Az a legvalószínűbb, hogy ezek a mutációk kompenzatórikus mutációk. Azoknál a betegeknél, akiknél legfeljebb a 208. hétig virális aktivitás volt észlelhető, egy izolált rtM204V-mutációról és két rtM204I/V/M-mutációról számoltak be. Új mutációt nem jelentettek.

Megfigyeltek kereszt-rezisztenciát a HBV nukleozid analógok között (lásd 4.4 pont). Sejt-alapú vizsgálatokban megfigyelték, hogy azon lamivudin-rezisztens HBV törzsek, amelyek vagy az rtM204I mutációt vagy az rtL180M/rtM204V kettős mutációt hordozzák, ≥ 100 -szorosán csökkent érzékenységet mutattak a telbivudinnal. Az adefovir rezisztenciához társuló rtN236T vagy rtA181V szubsztitúciót hordozó HBV törzseknél sejtenyereszetekben sorozatban kb. 0,3-szorosára és 4-szeresére változott a telbivudin-érzékenység (lásd 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A telbivudin egyszeri és ismételt adagolás mellett farmakokinetikáját egészséges személyekben és krónikus hepatitis B fertőzésben szenvedő betegek esetében tanulmányozták. A telbivudin farmakokinetikáját nem értékelték az ajánlott 600 mg dózist kapó, krónikus hepatitis B-ben szenvedő betegeknél. Mindamelllett a telbivudin farmakokinetikája mindkét mintában hasonló volt.

Felszívódás

A telbivudin egyetlen 600 mg-os adagjának orális bevitelét követően egészséges egyénekben ($n = 42$), a telbivudin plazma csúcskoncentrációja (C_{max}) $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (átlag $\pm$ SD) volt, mely a beadás után mediánértékben 3,0 órával alakult ki. A telbivudin plazmakoncentráció-idő görbe alatti területe ($AUC_{0-\infty}$) $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ (átlag $\pm$ SD) volt. A szisztémás expozíció paramétereinek (C_{max} , AUC) egyének közötti variabilitása (CV%) jellemzően megközelítőleg 30% volt.

Az étkezés hatása az orális bevitelt követő felszívódásra

A telbivudin felszívódását nem befolyásolta, ha az egyszeri 600 mg-os adagot étellel együtt adták be.

Eloszlás

In vitro a telbivudin kismértékben kötődik a humán plazmafehérjékhez (3,3%).

Biotranszformáció

A ^{14}C -telbivudin adagolását követően emberben nem mutatták ki a telbivudin metabolitjait. A telbivudin nem szubsztrátja, inhibitora vagy induktora a citokróm P450 (CYP450) enzimrendszernek.

Elimináció

A csúcskoncentráció elérése után a telbivudin plazma diszpozíciója bi-exponenciális módon, $41,8 \pm 11,8$ óra terminális felezési idővel ($t_{1/2}$) csökkent. A telbivudin – változatlan formában – elsősorban a vizeletbe választódik ki. A telbivudin renális clearance-e megközelíti a glomeruláris filtrációs ráta normálértékét, ami arra utal, hogy a kiválasztás elsődleges módja a filtráció. A telbivudin egyetlen, 600 mg-os, orális beadását követően a dózis megközelítőleg 42%-a nyerhető vissza a vizeletből 7 nap alatt. Mivel az elimináció elsődleges útvonala a veséken keresztüli kiválasztás, a közepesen – súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú, valamint a hemodialízis alatt álló betegek esetében az adagolási intervallumot módosítani kell (lásd 4.2 pont).

Linearitás / nem-linearitás

A telbivudin farmakokinetikája a 25-1800 mg dózistartományban dózisarányos. Az egyensúlyi állapot 5-7 napos, napi egyszeri adagolás után alakul ki, a szisztémás expozíció megközelítőleg 10-szeres növekedésével járó akkumuláció mellett, ami alapján az effektív akkumulációs felezési idő körülbelül 15 óra. A 600 mg telbivudin napi egyszeri adagolása után a steady-state plazmakoncentráció megközelítőleg 0,2-0,3 µg/ml volt.

Speciális betegcsoportok

Nem

A telbivudin farmakokinetikájában nincs számottevő különbség a nemek között.

Etnikai csoport

A telbivudin farmakokinetikájában nincs számottevő különbség az etnikai csoportok között.

Gyermekgyógyászat és idős korúak (65 évesek és idősebbek)

Gyermekeknél és idős korúak esetében nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Beszűkült veseműködés

A telbivudin egyszeri adagolás (200, 400 és 600 mg) melletti farmakokinetikáját különböző fokban beszűkült veseműködésű (kreatinin-clearance alapján), krónikus hepatitis B fertőzésben nem szenvedő betegek esetében vizsgálták. A 9. táblázatban szereplő eredmények alapján a telbivudin adagolási intervallumának módosítása javasolt, amennyiben a beteg kreatinin-clearance-e < 50 ml/perc (lásd 4.2 és 4.4 pont).

9. táblázat A telbivudin farmakokinetikai paraméterei (átlag $\pm$ SD) különböző fokban beszűkült veseműködésű egyéneknél

	Vesefunkció (kreatinin-clearance [ml/perc])				
	Egészséges (> 80) (n = 8) 600 mg	Enyhe (50-80) (n = 8) 600 mg	Közepes fokú (30-49) (n = 8) 400 mg	Súlyos (< 30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Hemodialízis (n = 6) 200 mg
C_{max} (µg/ml)	$3,4 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$
$AUC_{0-\infty}$ (µg·óra/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_{VESE} (ml/perc)	$126,7 \pm 48,3$	$83,3 \pm 20,0$	$43,3 \pm 20,0$	$11,7 \pm 6,7$	-

Vesekárosodásban szenvedő, hemodializált betegek

A hemodialízis (4 óráig terjedő időtartam mellett) megközelítőleg 23%-kal csökkenti a szisztémás telbivudin-expozíciót. A kreatinin-clearance adagolási intervallum függvényében végrehajtott módosítását követően a szokásos hemodialízis során nincs szükség az adag további módosítására (lásd 4.2 pont). A telbivudint hemodialízis után kell beadni.

Májkárosodás

A telbivudin farmakokinetikáját különböző fokú májkárosodásban szenvedő (krónikus hepatitis B fertőzésben nem szenvedő) és néhány dekompenzált májbetegségben szenvedő beteg esetében vizsgálták. A telbivudin farmakokinetikája a májkárosodott betegek esetében nem mutatott jelentős különbséget a nem májkárosodott betegekéhez viszonyítva. E vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges módosítani a telbivudin adagját (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A telbivudin nem mutatott semmilyen karcinogén potenciált. A standard reprodukciós toxikológiai vizsgálatokban nem láttak a telbivudin közvetlen toxikus hatására utaló bizonyítékot. Nyulakban a teratikus humán adag (600 mg) 37-szeresét jelentő adagok alkalmazásához a vetélés és a koraszülés magasabb incidenciája társult. Ezt a hatást másodlagosnak, az anyai toxicitás következményének tekintették.

A fertilitást felnőtt patkányokon végzett hagyományos vizsgálatok során, valamint egy fiatal állatokon folytatott toxikológiai vizsgálat részeként értékelték.

Felnőtt patkányoknál a fertilitás csökkent, ha a hím- és a nőstény patkányokat is egyaránt kezelték telbivudinnal, 500 mg/kg/nap vagy 1000 mg/kg/nap adagban (egyidejű kontrollokhoz viszonyított alacsonyabb fertilitási index). A spermiumok morfológiájában vagy funkciójában nem észleltek rendellenességet, és a testisek és az ovariumok nem mutattak szövettani eltérést.

Más vizsgálatokban, ahol vagy a hím- vagy a nőstény patkányokat legfeljebb 2000 mg/kg/nap dózissal kezelték (a szisztémás expozíciós szint az embereknél elértnél kb. 6-14-szer magasabb), és azok nem kezelt patkányokkal párosodtak, nem találtak a fertilitás csökkenésére utaló bizonyítékot.

A juvenilis toxikológiai vizsgálatban a patkányokat a születésük utáni 14. naptól a 70. napig kezelték, majd egy másik alomból származó, ugyanilyen kezelést kapó patkányokkal párosították (a testvérek nem párosodhattak). Az ≥ 1000 mg/kg/nap dózist kapó pároknál a fertilitás csökkent, amint azt a fertilitási és a párzási-index csökkenése és a csökkent fogamzási-ráta mutatja. Mindazonáltal a sikeresen párosuló nőstényeknél az ovarium- és az uterus-paraméterek nem változtak.

A fertilitás és a párzási paramétereket befolyásoló hatások tekintetében az a *szint, amely mellett ez a melléhatás nem észlelhető* (no observed adverse effect level - NOAEL), elérte a 250 mg/kg/nap adagot, ami 2,5-2,8-szer magasabb expozíciós szintet jelentett, mint amekkora a normál vesefunkciójú embereknél a terápiás dózis esetén kialakul.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz
Povidon
Karboximetil-keményítő-nátrium
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát

Tabletta filmbevonat

Titán-dioxid (E171)
Makrogol
Talkum
Hipromellóz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/alumínium buboréksomagolás

Kiszerelés: 28 vagy 98 filmtabletta

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/388/001

EU/1/07/388/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. április 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. december 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sebivo 20 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg telbivudin milliliterenként.

Ismert hatású segédanyag: A belsőleges oldat 600 mg-os adagja (30 ml) kb. 47 mg nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Sebivo krónikus hepatitis B-ben szenvedő felnőttek kezelésére javallott, kompenzált májbetegség, bizonyított vírusreplikáció, tartósan emelkedett szérumban alanin-aminotranszferáz (ALT) szintek, valamint szövettanilag igazolt aktív gyulladás és/vagy fibrózis esetén.

A Sebivo-kezelés elkezdését csak akkor szabad mérlegelni, ha nincs a rezisztenciával szemben magasabb genetikai barrierrel rendelkező alternatív antiretrovirális szer, vagy az nem alkalmazható.

Az 5.1 pontban részletes információk olvashatóak az ezen indikáció alapjául szolgáló klinikai vizsgálatról, és a betegminta jellemzőiről.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiára csak a krónikus hepatitis B fertőzés kezelésében gyakorlott szakember tehet javaslatot.

Adagolás

Felnőttek

A Sebivo ajánlott adagja 30 ml - ami 600 mg-os adagnak felel meg - naponta egyszer.

Kezelés alatti monitorozás

A kezelés mellett a 24. héten kialakuló válaszreakcióról kimutatták, hogy előre jelzi a hosszabb távú terápiás választ (lásd 7. táblázat az 5.1 pontban). A kezelés 24. hetében a teljes virális szuppresszió bizonyítása érdekében a HBV DNS-szintet ellenőrizni kell (HBV DNS kevesebb, mint 300 kópia/ml). A 24 hetes kezelés után kimutatható HBV DNS-szintű betegeknél mérlegelni kell a kezelés módosítását.

A tartós válaszreakció bizonyítása érdekében a HBV DNS-szintet 6 havonta ellenőrizni kell. Ha a betegek HBV DNS vizsgálati eredménye a kezdeti válaszreakciót követően bármikor pozitív, akkor mérlegelni kell a kezelés módosítását. Az optimális kezelést a rezisztencia vizsgálatnak kell irányítania.

A kezelés időtartama

A kezelés optimális időtartama nem ismert. Az alábbi esetekben megfontolandó a kezelés felfüggesztése:

- a nem cirrótis HBeAg-pozitív betegek esetében a kezelést legalább 6-12 hónapon át, a HBeAg szerokonverzió (a HBeAg és a HBV DNS eltűnése, valamint anti-HBe antitest kimutatása) igazolása után vagy a HBsAg szerokonverzióig vagy a hatásosság bizonyított elvesztéséig kell folytatni. Minden késői virológiai relapsus kimutatása érdekében a szérum ALT- és HBV DNS-szintet a kezelés befejezése után is rendszeresen ellenőrizni kell.
- a nem cirrótis HBeAg-negatív betegek esetében a kezelést legalább a HBsAg szerokonverzióig vagy a hatásosság bizonyított elvesztéséig kell folytatni. A több mint 2 évig tartó, elhúzódó kezelés esetén rendszeres újbóli értékelés javallt annak megerősítése érdekében, hogy a választott kezelés továbbra is megfelelő a beteg számára.

Kihagyott adagok

Ha egy adag kimaradt, a beteg csak a következő tervezett adag bevétele előtt legfeljebb 4 órával veheti be a kimaradt adagot. A következő adagot a szokásos időben kell bevenni.

Idős kor (65 év felett)

Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, amelyek 65 év feletti betegek esetében különleges adagolási ajánlás szükségességét támasztanák alá (lásd 4.4 pont).

Veseelégtelenség

Olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance értéke ≥ 50 ml/perc, nem szükséges módosítani a telbivudin ajánlott dózisát. Amennyiben a beteg kreatinin-clearance-e < 50 ml/perc, beleértve a hemodializált végstádiumú vesebetegeket (ESRD), az adagolást módosítani kell. A napi adag csökkentése ajánlott, Sebivo belsőleges oldat alkalmazásával, az 1. táblázat szerint. Ha a belsőleges oldat alkalmazása nem lehetséges, akkor alternatív megoldásként az adagot be lehet állítani a Sebivo filmtabletta adagolási intervallumának növelésével az 1. táblázat szerint.

1. táblázat A Sebivo adagolási séma szükséges módosítása veseelégtelenségű betegek esetében

Kreatinin-clearance (ml/perc)	Telbivudine 20 mg/ml belsőleges oldat Napi adagolás beállítása	Telbivudine 600 mg filmtabletta Alternatív** adagolás beállítása az adagolási intervallum növelésével
≥ 50	naponta egyszer 600 mg (30 ml)	naponta egyszer 600 mg
30 - 49	naponta egyszer 400 mg (20 ml)	48 óránként egyszer 600 mg
< 30 (dialízist nem igénylő beteg)	naponta egyszer 200 mg (10 ml)	72 óránként egyszer 600 mg
ESRD*	naponta egyszer 120 mg (6 ml)	96 óránként egyszer 600 mg (6 ml)

* Végstádiumú vesebetegség

** Amennyiben a belsőleges oldat alkalmazása nem lehetséges.

A javasolt dózismódosítás extrapoláción alapszik, és nem feltétlenül optimális. Az adagolás módosítására vonatkozó ajánlások biztonságosságát és hatékonyságát klinikailag nem értékelték. Ezért ezen betegek esetében szoros klinikai monitorozás szükséges.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a Sebivo-t a hemodialízis után kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség a Sebivo ajánlott adagolásának módosítására májkárosodás esetén (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Sebivo biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Sebivo-t szájon át kell szedni, étellel együtt vagy anélkül.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Telbivudin és pegilált vagy standard alfa-interferon kombinációja (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A krónikus hepatitis B fertőzés súlyos akut exacerbációi viszonylag gyakoriak, és ezeket a szérumban ALT-szintek átmeneti emelkedése jellemzi. Az antivirális kezelés megkezdése után egyes betegek esetében emelkedhet a szérumban ALT-szint a szérumban HBV DNS-szint csökkenése mellett (lásd 4.8 pont). A telbivudinnal kezelt betegek esetében átlagosan 4-5 hét telt el az exacerbáció jelentkezése előtt. Összességében, az ALT-szint emelkedésével járó fellángolások HBeAg-pozitív betegek esetében gyakrabban fordultak elő, mint HBeAg-negatívoknál. Kompenzált májbetegségben szenvedők esetén a szérumban ALT-szint ezen emelkedését általában nem kíséri a szérumban bilirubinszint emelkedése vagy hepatikus dekompenzációra utaló egyéb jel. A hepatikus dekompenzáció – és a hepatitis következményes exacerbációjának – kockázata fokozottabb lehet májcirrózis fennállása esetén. Az ilyen betegeket ennek megfelelően szorosan monitorozni kell.

Beszámoltak továbbá a hepatitis fellángolásáról olyan betegek esetében is, akiknél befejezték a hepatitis B kezelését. A kezelés utáni ALT-érték gyors emelkedéséhez általában a HBV DNS szérumszint emelkedése társul, és az ilyen esetek többsége spontán rendeződik. Beszámoltak azonban súlyos – esetenként halálos kimenetű – a betegség kezelése utáni exacerbációkról is. Ennek megfelelően a hepatitis B kezelés abbahagyása után még legalább 6 hónapon keresztül rendszeres időközönként klinikai és laboratóriumi vizsgálatokkal monitorozni kell a májfunkciókat.

Tejsavas acidózis

A telbivudinnal összefüggésben a forgalomba hozatalt követően ritkán tejsavas acidózis előfordulásáról számoltak be. Az esetek gyakrabban fordultak elő másodlagosan más súlyos kórállapotok (pl. rhabdomyolysis), és/vagy az izmokkal összefüggő események (pl. myopathia, myositis) kialakulása után. A más kórállapotok mellett másodlagosan kialakuló eseményekhez néhány esetben pancreatitis, májelégtelenség/zsír-máj és veseelégtelenség is társult. Néhány esetben halálos kimenetűről számoltak be, amikor a tejsavas acidózis rhabdomyolysishez társulva másodlagosan alakult ki. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

A telbivudinnal történő kezelést ismeretlen eredetű metabolikus- / tejsavas acidózis jelentkezése esetén fel kell függeszteni. Benignus emésztőrendszeri tünetek, pl. émelygés, hányás és hasfájás, a tejsavas acidózis kialakulására utalhatnak.

Izomzatra gyakorolt hatások

A telbivudin-kezelés megkezdése után több héttel - hónappal beszámoltak myopathia és myalgia kialakulásáról (lásd 4.8 pont). A telbivudin forgalomba hozatalt követő alkalmazása során rhabdomyolysist jelentettek (lásd 4.8 pont).

A myopathia (a meghatározás szerint tartós, tisztázatlan eredetű izomfájdalom és/vagy izomgyengeség, tekintet nélkül a kreatinin-kináz-szint növekedésének fokától) lehetőségére minden, diffúz, tisztázatlan eredetű izomfájdalomra, az izmok érzékenységére, izomgyengeségre vagy myositisre (meghatározása szerint olyan myopathia, amely izomkárosodásra utaló szövettani lelettel jár) panaszkodó beteg esetén gondolni kell. A betegekkel tudatni kell, hogy az izmok bármely perzisztens, ismeretlen eredetű fájdalmát, érzékenységét vagy gyengeségét haladéktalanul közölniük kell kezelőorvosukkal. Ha a betegek a fenti tünetek valamelyikét is említik, akkor az izomműködés tisztázása érdekében részletes izomerővizsgálatot kell végezni. Myopathia diagnózisa esetén a telbivudin-kezelést fel kell függeszteni.

Nem ismert, hogy a telbivudin alkalmazása esetén a myopathia kockázatát fokozza-e olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, melyek myopathiát okozhatnak (pl. sztatinek, fibrátok vagy ciklosporin). Amennyiben a kezelést végző szakember a myopathia kialakulásának kockázatát növelő más gyógyszer egyidejű alkalmazását tervezi, körültekintően mérlegelnie kell az előnyöket és a kockázatokat, és a betegnél figyelni kell minden, myopathiára utaló panaszt vagy tünetet.

Perifériás neuropathia

A perifériás neuropathiát nem gyakorinak jelentették a telbivudinnal kezelt betegeknél. Ha perifériás neuropathiára van gyanú, akkor a telbivudin-kezelés alkalmazását újra át kell gondolni (lásd 4.8 pont).

A perifériás neuropathia kialakulásának fokozott kockázatát figyelték meg, ha a telbivudint és a pegilált alfa-2a-interferont egyidejűleg alkalmazták (lásd 4.5 pont). Az ilyen, fokozott kockázat nem zárható ki más (pegilált vagy standard) alfa-interferon esetén sem. Ráadásul a telbivudin (pegilált vagy standard) alfa-interferonnal történő kombinációjának előnyét jelenleg még nem állapították meg. Ezért a telbivudin pegilált vagy standard alfa-interferonnal történő kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Vesefunkció

A telbivudin elsősorban a veséken keresztül ürül, ezért az adagolási intervallum módosítása javasolt, ha a betegek kreatinin-clearance-e < 50 ml/perc, beleértve a hemodializált betegeket is. Az adagolási intervallum módosításának hatékonysága klinikailag nem bizonyított. Így hosszabb adagolási intervallum esetén a virológiai választ szorosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Cirrózisos betegek, dekompenzáció nélkül

Mivel csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre (a bevont betegek kb. 3%-ának volt májcirrózisa), a telbivudint különösen óvatosan kell alkalmazni cirrózisos betegeknél. Ezeknél a betegeknél gondosan ellenőrizni kell a hepatitis B-vel összefüggésbe hozható klinikai, biokémiai és virológiai paramétereket mind a kezelés alatt, mind a kezelés felfüggesztését követően.

Cirrózisos betegek, dekompenzációval

Dekompenzált májcirrózisban szenvedő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre megfelelő hatásossági és biztonságossági adatok.

Korábban nukleozid / nukleotid analógokat kapó betegek

In vitro a telbivudin nem volt hatékony az rtM204V/rtL180M vagy rtM204I mutációkat hordozó HBV törzsekre (lásd 5.1 pont). Bizonyítottan lamivudin-rezisztens hepatitis B vírusfertőzésben szenvedő betegek számára a telbivudin monoterápia nem megfelelő. Nem valószínű, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a több mint 24 héten át tartó lamivudin-kezelés után nem alakult ki virológiai válasz, a telbivudin monoterápia hasznos lenne. Jelenleg nincs olyan klinikai adat, amellyel a lamivudinnal komplett vírus-szuppressziót elérő betegeknél megfelelően fel lehet mérni a lamivudintról telbivudindra történő átváltás előnyét és kockázatát.

Az adefovirre bizonyítottan rezisztens, egyszeri rtN236T vagy A181V mutációt hordozó hepatitis B vírusfertőzésben szenvedő betegek telbivudin-kezelésével kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre adatok. Sejt-alapú vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy az adefovir rezisztenciával járó A181V szubsztitúció 1,5-től kb. 4-szeresére csökkentette a telbivudin-érzékenységet.

Májtranszplantált betegek

Nem ismert a telbivudin biztonságossága és hatásossága májtranszplantált betegek esetében.

Idős korúak

A telbivudinnal végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be kellő számú 65 éves vagy idősebb beteget ahhoz, hogy megállapítsák, hogy ezen korosztály tagjai másképpen reagálnak-e a kezelésre, mint a fiatalabb betegek. Általában idős betegek számára történő Sebivo rendeléskor körültekintően kell eljárni, mivel az egyidejűleg fennálló más betegségek vagy az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek következtében gyakoribb a beszűkült vesefunkció.

Egyéb speciális betegcsoportok

A Sebivo-t nem vizsgálták olyan betegek esetében, akiknél a hepatitis B vírus mellett egyidejűleg más vírusfertőzés (pl. egyidejű humán immundeficiencia vírus [HIV], hepatitis C vírus [HCV] vagy hepatitis D vírus [HDV] fertőzés) is fennáll.

Általános

A betegeket fel kell világosítani arról, hogy a Sebivo-kezelés nem csökkenti a HBV fertőzés nemi érintkezés vagy vér útján történő átadásának kockázatát.

A telbivudint nem javasolt lamivudinnal együtt adni, mivel egy fázis II vizsgálatban a telbivudin és lamivudin kombinált kezelése során megfigyelt terápiás válasz kisebb volt, mint a telbivudin monoterápia esetén.

Jelenleg nincs vírusellenes gyógyszer telbivudinnal történő kombinációjára vonatkozó hatásossági és biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

Segédanyagok

A Sebivo belsőleges oldat 600 mg-os (30 ml) adagonként 47 mg nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel a telbivudin elsősorban a veséken keresztül választódik ki, a Sebivo egyidejű alkalmazása a vesefunkciókat befolyásoló készítményekkel (mint például aminoglikozidok, kacs-diuretikumok, platina vegyületek, vankomicin, amfotericin B) befolyásolhatja a telbivudin és/vagy az egyidejűleg alkalmazott vegyület plazmakoncentrációját. A telbivudin ezen gyógyszerekkel való együttes alkalmazása során körültekintően kell eljárni. A telbivudin steady-state farmakokinetikája nem változott meg lamivudinnal, adefovir-dipivoxillal, tenofovir-dizoproxil-fumaráttal, ciklosporinnal vagy pegilált alfa-2a-interferonnal kombinációban történő ismételt adagolást követően. Ezenkívül a telbivudin nem változtatja meg a lamivudin, az adefovir-dipivoxil, a tenofovir-dizoproxil-fumarát vagy a ciklosporin farmakokinetikáját. A telbivudin által a pegilált interferon farmakokinetikájára gyakorolt hatásról nem lehetett egyértelmű következtetéseket levonni, mivel a pegilált alfa-2a-interferon koncentrációi nagy egyéni variabilitást mutatnak. Egy, a napi 600 mg telbivudin és hetente egyszer, subcutan adott 180 mikrogramm pegilált alfa-2a-interferon kombinációt értékelő klinikai vizsgálat azt mutatja, hogy ez a kombináció a perifériás neuropathia fokozott kockázatával jár. Az ezen események hátterében álló mechanizmus nem ismert (lásd 4.4 pont). A telbivudin bármilyen, alfa-interferont tartalmazó készítménnyel történő kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A telbivudin nem szubsztrátja, inhibitora vagy induktora a citokróm P450 (CYP450) enzimrendszernek (lásd 5.2 pont). Ebből adódóan a Sebivo alkalmazása kapcsán kicsi a valószínűsége a CYP-450-nel összefüggő gyógyszerkölsönhatások kialakulásának.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a telbivudin átjut a méhlepényen. Vemhes nyulakon végzett vizsgálatokban az anyai toxicitás folytatódó koraszülést és/vagy vetélést mutattak ki.

A terhesség első trimesztere alatt telbivudinnal történő expozíció után rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű klinikai adat (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) nem utal fejlődési rendellenességet okozó toxicitásra, és a terhesség második és harmadik trimesztere alatt történő expozíció után rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több, mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem utal foetalis vagy neonatalis toxicitásra.

Terhesség alatt a Sebivo csak akkor alkalmazandó, ha az anya számára nyújtott előny meghaladja a magzat szempontjából fennálló potenciális kockázatot.

Szakirodalom szerint a terhesség második és/vagy harmadik trimesztere alatti telbivudin-expozícióról kimutatták, hogy csökkenti az anyáról a csecsemőre történő HBV-transzmisszió kockázatát, ha a telbivudint hepatitis B immunglobulin és hepatitis B vakcina mellé adják.

Szoptatás

A telbivudin kiválasztódik a patkányok tejébe. Nem ismert, hogy a telbivudin átjut-e a humán anyatejbe. Sebivo-kezelés alatt álló nők nem szoptathatnak.

Termékenység

Nincsenek klinikai adatok a Sebivo hím vagy női fertilitásra gyakorolt hatásairól. Felnőtt állatokon végzett reprodukív toxikológiai vizsgálatokban a fertilitás valamelyest csökkent, ha a hím és a nőstény patkányok is egyaránt kaptak telbivudint. A fertilitásra gyakorolt mellékhatások egy fiatal állatokon végzett, különálló vizsgálatban fokozottabbak voltak, ha mindkét nem kapott telbivudint (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Sebivo kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások értékelése elsősorban két vizsgálaton, az NV-02B-007 (GLOBE) és az NV-02B-015 vizsgálaton alapul, melyekben 1699, krónikus hepatitis B fertőzésben szenvedő beteg legfeljebb 104 héten keresztül kapott kettős-vak kezelésben napi 600 mg telbivudint (n = 847) vagy lamivudint (n = 852).

A 104 hétig tartó klinikai vizsgálatokban a jelentett mellékhatások általában enyhe vagy közepes súlyos besorolást kaptak. A legtöbb gyakori mellékhatás a 3-as vagy 4-es fokú kreatin-kináz-szint emelkedés (6,8%), a fáradtság (4,4%), a fejfájás (3,0%) és a hányinger (2,6%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat a mellékhatásokat MedDRA szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint csoportosítva sorolja fel, az alábbi megállapodásnak megfelelően: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat Mellékhatások

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Ritka*	Tejsavas acidosis
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Szédülés, fejfájás
Nem gyakori	Perifériás neuropathia, dysgeusia, hypaesthesia, paraesthesia, ischias
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	Köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hasmenés, a vér lipázsztint emelkedése, émelygés, hasi fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Myopathia/myositis, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, hátfájás, izomspazmus, nyakfájás, lágyéktáji fájdalom
Ritka*	Rhabdomyolysis

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Fáradékonyság
Nem gyakori	Rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	A vér kreatin-foszfokináz-szint emelkedése, a vér alanin-aminotranszferáz-szint emelkedése, a vér amilázszint emelkedése
Nem gyakori	Az aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedése

* Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatal követő surveillance során azonosították, de a kontrollós klinikai vizsgálatokban nem észlelték. A statisztikai számításból származó gyakorisági kategória a klinikai vizsgálatokban telbivudin-expozíciónak kitett betegek összesített számán (n = 8914) alapul.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Kreatin-kináz emelkedés

Az NV-02B-007 (GLOBE) és NV-02B-015 vizsgálatból származó összesített elemzésben, a kezelés 104 hete alatt a kreatin-kináz-szint 3-as vagy 4-es fokú (a normálérték felső határát legalább 7-szeresen meghaladó) emelkedése fordult elő a telbivudinnal kezelt betegek (n = 847) 12,6%-ában, és a lamivudinnal kezelt betegek (n = 846) 4,0%-ában. A kreatin-kináz-szint emelkedéseinek többsége tünetmentes volt, és a kezelés folytatása mellett a következő kontrollvizsgálatra jellemző módon csökkentek.

ALT-fellángolások

A két kezelési karon észlelt, kezelés melletti alanin-aminotranszferáz-fellángolások (ALT-fellángolások) AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) definíciója szerinti (ALT-emelkedés > a kiindulási érték 2-szerese és > a normálérték felső határának 10-szerese) incidenciájának további ismertetése a 3. táblázatban látható.

3. táblázat A kezelés mellett fellépő ALT-fellángolások összefoglalása – az NV-02B-007 (GLOBE) és az NV-02B-015 vizsgálatok összesítése

ALT-fellángolás: ALT-emelkedés > a kiindulási érték 2-szerese és > a normálérték felső határának 10-szerese	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Összes	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
A vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
A 24. héttől a vizsgálat befejezéséig	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

A kezelés alatt javasolt a májfunkciók időnkénti ismételt ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

A hepatitis B exacerbációja a kezelés befejezése után

A hepatitis B súlyos akut exacerbációjáról számoltak be olyan betegek esetén, akiknél felfüggesztették a hepatitis B elleni terápiát, beleértve a telbivudint is (lásd 4.4 pont).

A két kezelési karon észlelt, kezelés utáni alanin-aminotranszferáz-fellángolások (ALT-fellángolások) incidenciájának további ismertetése a 4. táblázatban látható.

4. táblázat A kezelés után fellépő ALT-fellángolások összefoglalása – az NV-02B-007 (GLOBE) és az NV-02B-015 vizsgálatok összesítése

	Lamivudin	Telbivudin
ALT-fellángolás	n/N (%)	n/N (%)
ALT-emelkedés > a kiindulási érték 2-szerese és > a normálérték felső határának 10-szerese	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Eredmények a 208. héten

Száznegy hetes telbivudin-kezelés után az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálat betegeinek 78%-át (530/680) és az NV-02B-015 vizsgálat betegeinek 82%-át (137/167) vonták be a CLDT600A2303 kiterjesztett vizsgálatba (lásd 5.1 pont), hogy legfeljebb 208 hétig folytassák a kezelést. A hosszú távú biztonságossági populáció 655 betegből állt, beleértve az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálat 518 betegét és az NV-02B-015 vizsgálat 137 betegét. A legfeljebb 204 és 208 hetes összesített analízisből származó általános biztonságossági profil hasonló volt. A telbivudinnal 208 hétig kezelt betegeknél 3-as vagy 4-es fokozatú kreatin-kináz-szint emelkedés újonnan alakult ki a betegek 15,9%-ánál. A legtöbb 3-as vagy 4-es fokozatú kreatin-kináz szint emelkedés tünetmentes és átmeneti jellegű volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem áll rendelkezésre információ a telbivudin szándékos túladagolásáról, de egy beteg, aki véletlenül túladagolásban részesült, tünetmentes volt. A vizsgált dózisok napi 1800 mg-ig (az ajánlott napi adag háromszorosa) jól tolerálhatók voltak. Nem határozták meg a telbivudin maximális tolerált dózisát. Túladagolás esetén a Sebivo alkalmazását fel kell függeszteni, és szükség esetén a megfelelő általános szupportív kezelés nyújtandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Systemás fertőzéssel ellenes szerek, nucleosid és nucleotid reverse transcriptase-gátlók, ATC kód: J05AF11

Hatásmechanizmus

A telbivudin egy a HBV DNS-polimeráz ellenes aktivitással bíró szintetikus timidin nukleozid analóg. A celluláris kinázok hatékonyan foszforilálják aktív trifoszfát formává, melynek intracelluláris felezési ideje 14 óra. A telbivudin-5'-trifoszfát a HBV DNS-polimerázt (reverz transzkriptáz) gátolja, annak természetes szubsztrátjával, a timidin-5'-trifoszfáttal versengve. A telbivudin-5'-trifoszfát beépülése a vírus DNS-be a DNS-lánc terminációját okozva a HBV replikációjának gátlását eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A telbivudin gátolja a HBV első szálának ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) és második szálának ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) szintézisét, és határozott preferenciát mutat a második szál szintézisének gátlása iránt. Ezzel szemben a telbivudin-5'-trifoszfát $100 \mu M$ -ig terjedő koncentrációban nem gátolta a celluláris DNS-polimeráz α -t, β -t vagy γ -t. A mitokondriális szerkezetre, funkcióra és DNS tartalomra vonatkozó vizsgálatokban a telbivudin $10 \mu M$ -ig terjedő adagokban nem mutatott értékelhető toxikus hatást, és *in vitro* nem fokozta a tejsav termelését.

A telbivudin *in vitro* antivirális aktivitását a 2.2.15, HBV-teljesexpresszáló humán hepatoma sejtvonalakban vizsgálták. A telbivudin virális szintézist 50%-ban hatékonyan gátló koncentrációja (EC_{50}), megközelítőleg $0,2 \mu M$ volt. A telbivudin antivirális aktivitása a hepatitis B vírusra és az azzal rokon hepadnavírusokra specifikus. A telbivudin *in vitro* hatástalan volt a HIV vírus ellen. A telbivudin HIV-ellenes hatástalanságát klinikai vizsgálatokban nem értékelték. Antiretrovirális kezelés hiányában a betegek kis számánál átmeneti HIV-1 RNS csökkenést jelentettek telbivudin adását követően. Ezeknek a csökkenéseknek a klinikai jelentőségét még nem határozták meg.

Klinikai tapasztalat

A hosszútávú (104 hét) Sekvenciakezelés biztonságosságát és hatásosságát két aktív-kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, amelyekbe 1699, krónikus hepatitis B-ben szenvedő beteget vontak be (NV-02B-007 (GLOBE) és NV-2B-015).

NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálat

Az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálat egy randomizált, kettős-vak, multinacionális, fázis III. vizsgálat, amelyben a telbivudin- és a lamivudin-kezelést hasonlították össze 104-hetes vizsgálati idő során, 1367 krónikus hepatitis B fertőzésben szenvedő, HBeAg-pozitív, illetve HBeAg-negatív olyan betegrel, akik korábban nem részesültek antinukleozid-kezelésben. A vizsgálatba bevont betegek többsége ázsiai volt. A leggyakoribb HBV genotípusok a B (26%) és a C (51%) voltak. Kevés számú (összesen 98) kaukázusi beteget kezeltek telbivudinnal. Az adatok elsődleges elemzését azt követően végezték el, amikor minden beteg elérte a vizsgálat 52. hetét.

HBeAg-pozitív betegek: A betegek átlagos életkora 32 év volt, 74%-uk férfi, 82%-uk ázsiai, 12%-uk kaukázusi volt, és 6%-uk kapott már korábban alfa-interferon-kezelést.

HBeAg-negatív betegek: A betegek átlagos életkora 43 év volt, 79%-uk férfi, 65%-uk ázsiai, 23%-uk kaukázusi volt, és 11%-uk kapott már korábban alfa-interferon-kezelést.

Klinikai eredmények az 52. héten

A klinikai és virológiai végpontokat a HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív betegmintákban külön értékelték. A terápiás válasz elsődleges végpontja egy összetett szerológiai végpont volt, amely megkívánta a HBV DNS szuppresszióját $< 5 \log_{10}$ kópia/ml értékre, valamint vagy a szérum HBeAg csökkenését vagy az ALT-szint normalizálódását. A másodlagos végpontok közé tartozott a szövettani válasz, az ALT-szint rendeződése és az antivirális hatékonyság különböző mutatói.

A kiindulási jellemzőktől függetlenül, a Sebivo-kezelésben részesülő betegek többségénél szövettani, virológiai, biokémiai és szerológiai terápiás válasz volt megfigyelhető. HBeAg-pozitív betegek esetében a HBeAg szerokonverzió magasabb arányban fordult elő olyan betegeknel, akiknél a kiindulási ALT > 2 -szerese volt a normálérték felső határának, és a HBV DNS kiindulási értéke $< 9 \log_{10}$ kópia/ml volt. Azoknál a betegeknel volt optimális válasz, akiknél a HBV DNS-szint a 24. hétre $< 3 \log_{10}$ kópia/ml-re csökkent, ezzel szemben azon betegeknel, akiknél a 24. héten a HBV/DNS-szint $> 4 \log_{10}$ kópia/ml volt, az 52. héten kevésbé kedvező hatás volt igazolható.

HBeAg-pozitív betegeknel a terápiás válasz szempontjából a telbivudin előnyösebb volt, mint a lamivudin (a terápiás választ mutató betegek aránya: 75,3% vs. 67,0%; $p = 0,0047$). HBeAg-negatív betegeknel a telbivudin nem volt rosszabb (non-inferioritás), mint a lamivudin (a terápiás választ mutató betegek aránya: 75,2% vs. 77,2%; $p = 0,6187$). A kaukázusi emberekhez tartozó betegek a NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálatban használt mindkét vírusellenes szerre kisebb terápiás választ adtak, azonban a kaukázusi betegpopuláció nagyon limitált volt ($n = 98$).

A 24. héten 203 HBeAg-pozitív és 177 HBeAg-negatív betegnel nem volt kimutatható HBV DNS. Ezen HBeAg-pozitív betegek közül, az 52. héten a betegek 95%-ánál nem volt kimutatható HBV DNS, 39%-ánál következett be HBeAg szerokonverzió, és 90%-ánál rendeződött az ALT-szint, míg a 48. hétre a betegek 0,5%-ánál alakult ki rezisztencia. Hasonlóképpen, ezen HBeAg-negatív betegek közül, az 52. héten a betegek 96%-ánál nem volt kimutatható HBV DNS, 79%-ánál rendeződött az ALT-szint, és a 48. hétre a betegek 0%-ánál alakult ki rezisztencia.

Az 5. táblázatban láthatóak egyes virológiai, biokémiai és szerológiai végpontok értékei, míg a 6. táblázat a szövettani válaszra vonatkozó adatokat tartalmazza.

5. táblázat Virológiai, biokémiai és szerológiai végpontok az 52. héten az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálatban

Terápiás válasz mutatója	HBeAg-pozitív (n = 921)		HBeAg-negatív (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
A HBV DNS átlagos csökkenése a vizsgálat megkezdéséhez képest ($\log_{10}$ kópia/ml) $\pm$ SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
Betegek %-ában PCR módszerrel a HBV DNS nem kimutatható	60%*	40%	88%*	71%
Az ALT normalizálódása ⁴	77%	75%	74%	79%
HBeAg szerokonverzió ⁴	23%	22%		-
HBeAg eltűnése ⁵	26%	23%		-

¹ SEM: Az átlag szórása

² Roche COBAS Amplicor® PCR Assay (a mérhetőség alsó határa ≤ 100 kópia/ml).

³ HBeAg-pozitív n = 443 és 444, HBeAg-negatív n = 219 és 219 a telbivudin, illetve lamivudin csoportban egyaránt. A betegminták különbözősége a vizsgálatból történő betegkivonásból, és az 52. héten hiányzó HBV DNS értékelésből adódik.

⁴ HBeAg-pozitív n = 440 és 446, HBeAg-negatív n = 205 és 207, a telbivudin, illetve a lamivudin csoportokban. Az ALT normalizálódását csak azoknál a betegeknél értékelték, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az ALT-szint meghaladta a normális érték felső határát.

⁵ n = 432 és 442, a telbivudin, illetve a lamivudin csoportokban. A HBeAg szerokonverziót, és a HBeAg eltűnését csak azokban a betegeknél vizsgálták, akiknél a vizsgálat megkezdésekor kimutatható HBeAg szinteket mértek.

*p < 0,0001

6. táblázat Szöveti javulás és az Ishak-féle fibrózis-pontszám változása az 52. hétre az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálatban

	HBeAg-pozitív (n = 921)		HBeAg-negatív (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
Szöveti válasz²				
Javulás	71%*	61%	71%	70%
Nincs javulás	17%	24%	21%	24%
Ishak-féle fibrózis score³				
Javulás	42%	47%	49%	45%
Változatlan	39%	32%	34%	43%
Romlás	8%	7%	9%	5%
Nem történt biopszia az 52. héten	12%	15%	9%	12%

¹ Olyan betegek, akik a vizsgálati gyógyszerből legalább egy adagot kaptak, a vizsgálat megkezdésekor volt értékelhető májbiopsziás leletük, és a Knodell Histological Activity Index (HAI – szöveti aktivitási index) pontszám > 3 volt.

² A szöveti válasz meghatározása: a Knodell Necroinflammatory (nekro-inflammatorikus) score ≥ 2 pontos csökkenése a vizsgálat megkezdésekor észlelthez viszonyítva, a Knodell-féle fibrózis score romlása nélkül.

³ Az Ishak-féle fibrózis score terén javulásnak minősült az Ishak-féle fibrózis score-nak a vizsgálat megkezdése és az 52. hét között észlelt, legalább 1 pontos csökkenése.

*p = 0,0024

Klinikai eredmények a 104. héten

Összességében a telbivudinnal kezelt betegeknek a 104. héten észlelt klinikai eredmények azonosak az 52. héten tapasztaltakkal, ami a telbivudinnal folyamatosan kezelt betegeknek a hatékonysági válaszok állandóságát igazolja.

A HBeAg-pozitív betegek között a terápiás válasz (63%, ill. 48%; $p < 0,0001$) és a fontos másodlagos végpontok (átlagos $\log_{10}$ HBV DNS-csökkenés: -5,74, ill. -4,42; $p < 0,0001$, nem kimutatható HBV DNS: 56%, ill. 39%; $p < 0,0001$, valamint az ALT 70%-os, ill. 62%-os normalizálódása) a 104. héten a különbség növekedését igazolják a telbivudin és a lamivudin között. A telbivudin esetén egy, a HBeAg-eltűnés (35%, ill. 20%) és a szerokonverzió (30%, ill. 25%) magasabb rátájára irányuló tendenciát is megfigyelhetünk. Ezenkívül, a betegeknek abban az alcsoportjában, ahol a kiindulási ALT-szint a normálérték felső határának legalább 2-szerese (320), a 104. hétre a telbivudinnal kezelt betegek lényegesen magasabb hányada (36%) ért el HBeAg szerokonverziót, mint a lamivudinnal kezelt betegek (24%).

A HBeAg-negatív betegek között a terápiás válaszban (78%, ill. 66%) és a fontos másodlagos végpontokban (átlagos $\log_{10}$ HBV DNS-csökkenés: -5,00, ill. -4,17, valamint nem kimutatható HBV DNS: 82%, ill. 57%; $p < 0,0001$) mutatkozó különbségek a telbivudin esetén legfeljebb a 104. hétig magasabbak maradtak. Az ALT-normalizációs arányok (78%, ill. 70%) továbbra is magasabbak a 104. héten.

Előrejelezhetőség a 24. héten

A 24. héten 203 HBeAg-pozitív (44%) és 177 HBeAg-negatív (80%) telbivudinnal kezelt beteg ért el nem kimutatható HBV DNS-szintet.

Mind a HBeAg-pozitív, mind a HBeAg-negatív betegeknél a 24. hét HBV DNS eredményei előre jelezték a hosszútávú kedvező kimenetelt. Azoknál a telbivudinnal kezelt betegeknél, akiknél PCR módszerrel nem kimutatható HBV DNS-szintet értek el a 24. hétre, volt a legmagasabb a nem kimutatható HBV DNS és a HBeAg-szerokonverzió aránya (a HBeAg-pozitív betegeknél), és a 104. héten náluk volt a legalacsonyabb a virológiai áttörés összaránya.

A 104. hét 24. heti HBV DNS-szinteken alapuló végeredményeit a HBeAg-pozitív és a HBeAg-negatív betegeknél a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat A legfontosabb hatékonysági végpontok a 104. héten, a 24. heti HBV DNS-szintek alapján, a telbivudinnal kezelt betegeknél az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálatban

HBV DNS a 24. héten	A legfontosabb hatékonysági végpontok eredményei a 104. héten, a 24. heti eredmények alapján				
	Terápiás válasz n/N (%)	HBV DNS nem kimutatható n/N (%)	HBeAg szerokonverzió n/N (%)	ALT normalizálódás n/N (%)	Virológiai áttörés* n/N (%)
HBeAg-pozitív					
< 300 kópia/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kópia/ml – < 3 log ₁₀ kópia/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	24/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥ 3 log ₁₀ kópia/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negatív					
< 300 kópia/ml	146/177 (82)	146/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kópia/ml – < 3 log ₁₀ kópia/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥ 3 log ₁₀ kópia/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = nem értelmezhető

* Virológiai áttörés: az „> 3 log a minimális érték felett” definíciót a 104. héten értékelték

NV-02B-015 vizsgálata

Az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálat hatékonysági és biztonságossági eredményeit az NV-02B-015 vizsgálat megerősítette. Ez a fázis-III, randomizált, kettős-vak vizsgálat, ami napi egyszeri 600 mg telbivudint napi egyszeri 100 mg lamivudinnal hasonlított össze egy 104-hetes kezelési időszak alatt, 332 nukleozid-naív, krónikus hepatitis B HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív kínai betegeknél.

CLDT600A2303-vizsgálat - Klinikai eredmények 208 hét alatt

A CLDT600A2303-vizsgálat egy nyílt elrendezésű, 104 hetes kiterjesztéses vizsgálat volt, amit olyan, kompenzált krónikus hepatitis B-ben szenvedő betegekkel végeztek, akiket korábban 2 évig telbivudinnal kezeltek, beleértve az NV-02B-007 (GLOBE) és az NV-02B-015 vizsgálat betegeit is, amely 156 és 208 hetes folyamatos telbivudin-kezelés után hatásossági és biztonságossági adatokat szolgáltat. A 24. héten nem kimutatható HBV DNS-szintű betegeknek jobbák voltak a 156. és 208. heti eredmények (8. táblázat).

8. táblázat Az NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 és CLDT600A2303-vizsgálatok összesített adatainak hatásossági analízise

	52. hét	104. hét	156. hét	208. hét
HBeAg-pozitív betegek (n = 293*)				
Tartósan nem kimutatható HBV DNS (< 300 kópia/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (203/214)
Tartósan nem kimutatható HBV DNS (< 300 kópia/ml), a 24. héten nem kimutatható HBV DNS-sel	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Kumulatív HBeAg szerokonverziós arányok (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Kumulatív HBeAg szerokonverziós arányok a 24. héten nem kimutatható HBV DNS-szintű betegeknek (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Tartós ALT normalizálódás	81,4% (228/280)	82,9% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
HBeAg-negatív betegek (n = 209*)				
Tartósan nem kimutatható HBV DNS (< 300 kópia/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Tartósan nem kimutatható HBV DNS (< 300 kópia/ml), a 24. héten nem kimutatható HBV DNS-sel	99,5% (173/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Tartós ALT normalizálódás	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* A CLDT600A2303-vizsgálatba való belépéskor virális rezisztencia nélküli populáció 502 betegből állt (293 HBeAg-pozitív és 209 HBeAg-negatív).

CLDT600ACN04E1-vizsgálat - A kezelés hatása a máj hisztológiájára

A CLDT600ACN04E1-vizsgálatban 57 olyan betegnél, aki a vizsgálat megkezdésekor és 260,8 hetes átlagos kezelés után két májbiopszia eredménnyel rendelkezett, értékelték a máj szövettanában bekövetkező változásokat (38 HBeAg-pozitív és 19 HBeAg-negatív beteg).

- A vizsgálat megkezdésekor 7,6-es (SD 2,9) Knodell-féle nekro-inflammatorikus átlagpontszám 1,4-re javult (SD 0,9) ($p < 0,0001$), és az átlagos változás -6,3 (SD 2,8) volt. A betegek 98,2%-ánál (56/57) ≤ 3 Knodell-féle nekro-inflammatorikus pontszámot észleltek (nincs vagy minimális nekro-inflammáció).

A vizsgálat megkezdésekor 2,2-es (SD 1,1) Ishak-féle átlagpontszám 0,9-re javult (SD 1,0) ($p < 0,0001$), és az átlagos változás -1,3 (SD 1,3) volt. A betegek 84,2%-ánál (48/57) ≤ 1 Ishak-féle fibrosis pontszámot észleltek (nincs vagy minimális fibrosis).

A Knodell-féle nekro-inflammatorikus és Ishak-féle pontszámokban bekövetkező változások a HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív betegeknek hasonlóak voltak.

CLDT600A2303 - A HBeAg válaszreakciók kezelés utáni tartóssága

A CLDT600A2303-vizsgálatban a kezelés utáni követés céljából az NV-02B-007 (GLOBE) vagy NV-02B-015 vizsgálatokban résztvevő, HBeAg-pozitív betegeket vontak be. Ezek a betegek ≥ 52 hetes telbivudin-kezelést kaptak, és ≥ 24 hétig a HBeAg eltűnését mutatták, a kezelés alatti időszak utolsó kontrollvizsgálata alkalmával mért HBV DNS $< 5 \log_{10}$ kópia/ml értékkel. A kezelés medián időtartama 104 hét volt. Egy, a kezelés utáni 120 hetes medián követési idővel a HBeAg-pozitív, telbivudinnal kezelt betegek többségénél tartós HBeAg eltűnést (83,3%; 25/30), és tartós HBeAg szerokonverziót mutattak ki (79,2%; 19/24). Azoknál a betegeknél, akiknél tartós HBeAg szerokonverziót észleltek, az átlagos HBV DNS $3,3 \log_{10}$ kópia/ml volt, és a 73,7%-uknál a HBV DNS $< 4 \log_{10}$ kópia/ml volt.

Klinikai rezisztencia

A NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) vizsgálatban résztvevő olyan betegeknél, akiknél virológiai reboundot igazoltak, genotípusos rezisztencia vizsgálatot végeztek (igazolt $\geq 1 \log_{10}$ kópia/ml HBV DNS-növekedés a legalacsonyabb értékhez viszonyítva).

A 48. héten a HBeAg-pozitív betegek 5%-ában (23/458), és a HBeAg-negatív betegek 2%-ában (5/222) jelentkezett kimutatható HBV rezisztencia mutációval járó virológiai rebound.

NV-02B-007 (GLOBE) és CLDT600A2303-vizsgálat - kumulatív genotípusos rezisztencia arányok

A kumulatív genotípusos rezisztencia-arányok 104. és 208. héten végzett eredeti analízise az ITT (intention to treat = kezelni szándékozott) populáción alapult, és minden olyan beteg részt vett benne, akik 4 évig folytatták a kezelést, tekintet nélkül a HBV DNS-szintre. A pivotális vizsgálatba NV-02B-007 (GLOBE) kezdetben bevont 680 telbivudinnal kezelt betegből, 517-et (76%) vontak be a CLDT600A2303-vizsgálatba, a telbivudin-kezelés legfeljebb 208 hétig tartó folytatására. Ebből az 517 betegből 159 betegnek (HBeAg-pozitív = 135, HBeAg-negatív = 24) volt kimutatható HBV DNS-e.

A 104. héten a kumulatív genotípus arány 25,1% (115/458) volt a HBeAg-pozitív és 10,8% (24/222) volt a HBeAg-negatív betegek esetén.

A teljes ITT populációban a 4. évben a kumulatív rezisztencia arány a HBeAg-pozitív betegeknél 40,8% (131/321), a HBeAg-negatív betegeknél 18,9% (37/196) volt.

A kumulatív genotípusos rezisztencia-arányokat egy matematikai modell alkalmazásával is értékelték, ahol csak olyan betegeket vettek figyelembe, akiknél az adott év kezdetén a HBV DNS nem volt kimutatható. Ebben az analízisben a 4. évben a kumulatív rezisztencia-arány a HBeAg-pozitív betegeknél 22,3%, a HBeAg-negatív betegeknél 16,0% volt.

Az NV-02B-007 (GLOBE) vizsgálatban a 104. hétre virológiai áttörést mutató betegek vizsgálatakor a rezisztencia arány alacsonyabb volt a 24. héten a HBV DNS < 300 kópia/ml-szintű betegeknél, mint a 24. héten a HBV DNS ≥ 300 kópia/ml-szintű betegeknél. Amíg azoknál a HBeAg-pozitív betegeknél, akiknél a 24. hétre a HBV DNS < 300 kópia/ml volt, a rezisztencia a 48. héten 1%-os (3/203) és a 104. héten 9%-os (18/203) volt, addig a HBV DNS ≥ 300 kópia/ml-szintű betegeknél a rezisztencia a 48. héten 8%-os (20/247) és a 104. héten 39%-os (97/247) volt. Amíg azoknál a HBeAg-negatív betegeknél, akiknél a 24. hétre a HBV DNS < 300 kópia/ml volt, a rezisztencia a 48. héten 0%-os (0/177) és a 104. héten 5%-os (9/177) volt, addig a HBV DNS ≥ 300 kópia/ml-szintű betegeknél a rezisztencia a 48. héten 11%-os (5/44) és a 104. héten 34%-os (15/44) volt.

Genotípusos mutációs minta és kereszt-rezisztencia

A 104. héten 203, HBV DNS ≥ 1000 kópia/ml-szintű értékelhető mintapár genotípus analízise (NV-02B-007 (GLOBE)) igazolta, hogy a telbivudin-rezisztenciával járó primer mutáció az rtM204I volt, ami gyakran rtL180M és rtL80I/V mutációkkal, és ritkán rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I és rtA200V mutációkkal társult. A genotípusos gyógyszerrezisztencia kialakulásával járó kiindulási tényezők közé tartoznak a lamivudin-kezelés, a magasabb HBV DNS kiindulásszint, az alacsonyabb kiindulási szérums-ALT-szint, valamint a magasabb testtömeg/BMI. Az a terápiára adott válaszparaméter, amely a 24. héten előre jelezte a gyógyszerrezisztens vírus felbukkanását a 104. hétre, a HBV DNS > 300 kópia/ml és a szérums-ALT-szint emelkedése volt.

A telbivudinnal (CLDT600A2303) kezelt betegektől a 208. héten vett 50, HBV izolátum genotípus analízise a 104. héten jelentetthez hasonló rezisztencia-profilot mutatott. A genotípusos rezisztenciáért felelős M204I-mutációnak helyt adó szekvenciákban a 80-as, 180-as pozícióban konverziót és a 40-es, 229-es polimorfias pozíciókat mindig kimutattak. Az a legvalószínűbb, hogy ezek a mutációk kompenzatórikus mutációk. Azoknál a betegeknél, akiknél legfeljebb a 208. hétig virális aktivitás volt észlelhető, egy izolált rtM204V-mutációról és két rtM204I/V/M-mutációról számoltak be. Új mutációt nem jelentettek.

Megfigyeltek kereszt-rezisztenciát a HBV nukleozid analógok között (lásd 4.4 pont). Sejt-alapú vizsgálatokban megfigyelték, hogy azon lamivudin-rezisztens HBV törzsek, amelyek vagy az rtM204I mutációt vagy az rtL180M/rtM204V kettős mutációt hordozzák, ≥ 100 -szorosán csökkent érzékenységet mutattak a telbivudinra. Az adefovir rezisztenciához társuló rtN236T vagy rtA181V szubsztitúciót hordozó HBV törzseknél sejtenyészetekben sorozatban kb. 0,3-szorosára és 4-szeresére változott a telbivudin-érzékenység (lásd 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A telbivudin egyszeri és ismételt adagolás mellett farmakokinetikáját egészséges személyekben és krónikus hepatitis B fertőzésben szenvedő betegek esetében tanulmányozták. A telbivudin farmakokinetikáját nem értékelték az ajánlott 600 mg dózist kapó, krónikus hepatitis B-ben szenvedő betegeknél. Mindamellet a telbivudin farmakokinetikája mindkét mintában hasonló volt.

Felszívódás

A telbivudin egyetlen 600 mg-os adagjának orális bevitelét követően egészséges egyénekben ($n = 42$), a telbivudin plazma csúcskoncentrációja (C_{max}) $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (átlag $\pm$ SD) volt, mely a beadás után mediánértékben 3,0 órával alakult ki. A telbivudin plazmakoncentráció-idő görbe alatti területe ($AUC_{0-\infty}$) $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ (átlag $\pm$ SD) volt. A szisztémás expozíció paramétereinek (C_{max} , AUC) egyének közötti variabilitása (CV%) jellemzően megközelítőleg 30% volt. A 600 mg telbivudint tartalmazó filmtablettát 30 ml belsőleges oldattal bioekvivalens (20 mg/ml).

Az étkezés befolyásolása az orális bevitelt követő felszívódásra

A telbivudin felszívódását nem befolyásolta, ha az egyszeri 600 mg-os adagot étellel együtt adták be.

Eloszlás

In vitro a telbivudin kismértékben kötődik a humán plazmafehérjékhez (3,3%).

Biotranszformáció

A ^{14}C -telbivudin adagolását követően emberben nem mutatták ki a telbivudin metabolitjait. A telbivudin nem szubsztrátja, inhibitora vagy induktora a citokróm P450 (CYP450) enzimrendszernek.

Elimináció

A csúcskoncentráció elérése után a telbivudin plazma diszpozíciója bi-exponenciális módon, $41,8 \pm 11,8$ óra terminális felezési idővel ($t_{1/2}$) csökkent. A telbivudin – változatlan formában – elsősorban a vizeletbe választódik ki. A telbivudin renális clearance-e megközelíti a glomeruláris filtrációs ráta normálértékét, ami arra utal, hogy a kiválasztás elsődleges módja a filtráció. A telbivudin egyetlen, 600 mg-os, orális beadását követően a dózis megközelítőleg 42%-a nyerhető vissza a vizeletből 7 nap alatt. Mivel az elimináció elsődleges útvonala a veséken keresztüli kiválasztás, a közepesen – súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú, valamint a hemodialízis alatt álló betegek esetében az adagolási intervallumot módosítani kell (lásd 4.2 pont).

Linearitás / nem-linearitás

A telbivudin farmakokinetikája a 25-1800 mg dózistartományban dózisarányos. Az egyensúlyi állapot 5-7 napos, napi egyszeri adagolás után alakul ki, a szisztémás expozíció megközelítőleg lineáris növekedésével járó akkumuláció mellett, ami alapján az effektív akkumulációs felezési idő körülbelül 15 óra. A 600 mg telbivudin napi egyszeri adagolása után a steady-state plazmakoncentráció megközelítőleg 0,2-0,3 µg/ml volt.

Speciális betegcsoportok

Nem

A telbivudin farmakokinetikájában nincs számottevő különbség a nemek között.

Etnikai csoport

A telbivudin farmakokinetikájában nincs számottevő különbség az etnikai csoportok között.

Gyermekegyógyászat és idős korúak (65 évesek és idősebbek)

Gyermekeknél és idős korúak esetében nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Beszűkült veseműködés

A telbivudin egyszeri adagolás (200, 400 és 600 mg) melletti farmakokinetikáját különböző fokban beszűkült veseműködésű (kreatinin-clearance alapján), krónikus hepatitis B fertőzésben nem szenvedő betegek esetében vizsgálták. A 9. táblázatban szereplő eredmények alapján a telbivudin adagolási intervallumának módosítása javasolt, amennyiben a beteg kreatinin-clearance-e < 50 ml/perc (lásd 4.2 és 4.4 pont).

9. táblázat A telbivudin farmakokinetikai paraméterei (átlag $\pm$ SD) különböző fokban beszűkült veseműködésű egyéneknél

	Vesefunkció (kreatinin-clearance [ml/perc])				
	Egészséges (> 80) (n = 8) 600 mg	Enyhe (50-80) (n = 8) 600 mg	Közepes fokú (30-49) (n = 8) 400 mg	Súlyos (< 30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Hemodialízis (n = 6) 200 mg
C_{max} (µg/ml)	$3,4 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$
$AUC_{0-\infty}$ (µg·óra/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_{VESE} (ml/perc)	$126,7 \pm 48,3$	$83,3 \pm 20,0$	$43,3 \pm 20,0$	$11,7 \pm 6,7$	-

Vesekárosodásban szenvedő, hemodializált betegek

A hemodialízis (4 óráig terjedő időtartam mellett) megközelítőleg 23%-kal csökkenti a szisztémás telbivudin-expozíciót. A kreatinin-clearance adagolási intervallum függvényében végrehajtott módosítását követően a szokásos hemodialízis során nincs szükség az adag további módosítására (lásd 4.2 pont). A telbivudint hemodialízis után kell beadni.

Májkárosodás

A telbivudin farmakokinetikáját különböző fokú májkárosodásban szenvedő (krónikus hepatitis B fertőzésben nem szenvedő) és néhány dekompenzált májbetegségben szenvedő beteg esetében vizsgálták. A telbivudin farmakokinetikája a májkárosodott betegek esetében nem mutatott jelentős különbséget a nem májkárosodott betegekéhez viszonyítva. E vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges módosítani a telbivudin adagját (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A telbivudin nem mutatott semmilyen karcinogén potenciált. A standard reprodukciós toxikológiai vizsgálatokban nem láttak a telbivudin közvetlen toxikus hatására utaló bizonyítékot. Nyulakban a teratikus humán adag (600 mg) 37-szeresét jelentő adagok alkalmazásához a vetélés és a koraszülés magasabb incidenciája társult. Ezt a hatást másodlagosnak, az anyai toxicitás következményének tekintették.

A fertilitást felnőtt patkányokon végzett hagyományos vizsgálatok során, valamint egy fiatal állatokon folytatott toxikológiai vizsgálat részeként értékelték.

Felnőtt patkányoknál a fertilitás csökkent, ha a hím- és a nőstény patkányokat is egyaránt kezelték telbivudinnal, 500 mg/kg/nap vagy 1000 mg/kg/nap adagban (egyidejű kontrollokhoz viszonyított alacsonyabb fertilitási index). A spermiumok morfológiájában vagy funkciójában nem észleltek rendellenességet, és a testisek és az ovariumok nem mutattak szövettani eltérést.

Más vizsgálatokban, ahol vagy a hím- vagy a nőstény patkányokat legfeljebb 2000 mg/kg/nap dózissal kezelték (a szisztémás expozíciós szint az embereknél elértnél kb. 6-14-szer magasabb), és azok nem kezelt patkányokkal párosodtak, nem találtak a fertilitás csökkenésére utaló bizonyítékot.

A juvenilis toxikológiai vizsgálatban a patkányokat a születésük utáni 14. naptól a 70. napig kezelték, majd egy másik alomból származó, ugyanilyen kezelést kapó patkányokkal párosították (a testvérek nem párosodhattak). Az ≥ 1000 mg/kg/nap dózist kapó pároknál a fertilitás csökkent, amint azt a fertilitási és a párzási-index csökkenése és a csökkent fogamzási-ráta mutatja. Mindazonáltal a sikeresen párosuló nőstényeknél az ovarium- és az uterus-paraméterek nem változtak.

A fertilitási és a párzási paramétereket befolyásoló hatások tekintetében az a *szint, amely mellett ez a mellékhatás nem észlelhető* (no observed adverse effect level - NOAEL), elérte a 250 mg/kg/nap adagot, ami 2,5-2,8-szer magasabb expozíciós szintet jelentett, mint amekkora a normál vesefunkciójú embereknél a terápiás dózis esetén kialakul.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Benzoesav (E210)
Szacharin-nátrium
Golgotavirág gyümölcs ízjavító anyag
Nátrium-hidroxid
Vízmentes citromsav
Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

A palack felbontás után 2 hónapig használható fel.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy polietilén tömítő korongot és egy garanciazárást biztosító gyűrűt tartalmazó gyermekbiztonsági zárokupakkal ellátott 300 ml-es barna palack, valamint egy polipropilén adagoló pohár, mely 5 - 30 ml között 5 ml-enkénti beosztású skálával van ellátva, és egy polipropilén szájfecskendő, mely 1 - 10 ml között 0,5 ml-enkénti beosztású skálával van ellátva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/388/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. április 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. december 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2011/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETECHÁRÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sebivo 600 mg filmtabletta
telbivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg telbivudin filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.
A tablettát nem szabad szétrágni, kettétörni vagy összetörni!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/388/001	28 filmtabletta
EU/1/07/388/002	98 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sebivo 600 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosító a 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
ST:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sebivo 600 mg filmtabletta
telbivudin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ ÉS PALACK CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sebivo 20 mg/ml belsőleges oldat
telbivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg telbivudin milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot is tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat

1 palack, mely 300 ml belsőleges oldatot tartalmaz [csak a kartondobozon]

1 pohár + 1 szájfecskendő [csak a kartondobozon]

300 ml [csak a palackon]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A palack felbontás után 2 hónapig használható fel.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/388/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. A FELKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sebivo 20 mg/ml [csak a kartondobozon]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD [csak a kartondobozon]
--

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA [csak a kartondobozon]
--

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Sebivo 600 mg filmdoboz Telbivudin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Sebivo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sebivo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Sebivo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sebivo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Sebivo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Sebivo aktív hatóanyaga a telbivudin. A Sebivo a vírusellenes (antivirális) gyógyszerek csoportjába tartozik, amelyeket a vírusfertőzések kezelésére alkalmaznak.

A Sebivo a krónikus hepatitisz B vírus okozta májgyulladás kezelésére szolgál, felnőtteknél. A Sebivo-val való kezelés megkezdését csak akkor szabad fontolóra venni, ha más, olyan alternatív kezelés nem lehetséges, vagy az nem megfelelő, mellyel szemben a hepatitisz B vírus kisebb valószínűséggel alakít ki rezisztenciát. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy melyik kezelés a leginkább megfelelő az Ön számára.

A hepatitisz B típusú májgyulladást a hepatitisz B vírus okozza, amely a májban szaporodik és májkárosodást okoz. A Sebivo a vírus növekedését gátolva csökkenti a szervezetben lévő hepatitisz B vírusok mennyiségét, így kevésbé károsodik a máj, és javul a májműködés.

2. Tudnivalók a Sebivo szedése előtt

Ne szedje a Sebivo-t

- ha allergiás a telbivudinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- amennyiben Önt pegilált vagy hagyományos alfa-interferonnal kezelik (lásd „A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek”).

Amennyiben ez érvényes Önre, **ne vegye be a Sebivo-t. Beszélje ezt meg kezelőorvosával.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Sebivo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha bármilyen vesebetegségben szenved vagy szenvedett. Kezelőorvosa laboratórium vizsgálatokat rendelhet el a kezelés előtt és alatt, hogy ellenőrizze veséje megfelelő működését. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményeitől függően kezelőorvosa javasolhatja a Sebivo szedési gyakoriságának megváltoztatását.
- ha májsugorodásban szenved (egy súlyos állapot, amely a máj „hegesedését” okozza). Ez esetben kezelőorvosa szorosabban kívánja ellenőrizni majd az Ön kezelését.
- ha Ön májátültetésen esett át.
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek izombántalmakat okozhatnak (beszélje a kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben bizonytalan).
- ha Önnek HIV (humán immunhiány vírus), hepatitisz C vagy D vírusfertőzése van, vagy ha Önt bármilyen vírusellenes gyógyszerrel kezelik.

Amennyiben ezek bármelyike érvényes Önre, **közölje a kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni a Sebivo-t.**

A Sebivo kezelés alatt:

- A Sebivo tartós, tisztázatlan eredetű izomgyengeséget vagy izomfájdalmat (miopátia) okozhat. Az izmokat érintő tünetek romolhatnak és súlyosbíthatnak, néhány esetben akár izomszövet-pusztuláshoz (rhabdomiolízis) is vezethetnek, ami vesekárosodást okozhat.
- Nem gyakran a Sebivo zsibbadó, bizsergő, fájó és/vagy égő érzést okoz a kezekben és/vagy lábakban (perifériás neuropátia).

Ha ilyen tüneteket észlel a Sebivo-kezelés alatt, **azonnal értesítse a kezelőorvosát.**

Ezen típusú gyógyszerek mellékhatásai

A Sebivo hatására a tejsav túlzottan felszaporodhat a vérben (tejsavas acidózis), amely általában májmegnagyobbodással (hepatomegalia) társul. A tejsavas acidózis egy ritka, de súlyos mellékhatás, amely esetenként végzetes kimenetelű is lehet. A Sebivo szedése során orvosa rendszeresen fogja Önt ellenőrizni. Ha izomfájdalmat, emelygéssel és hányással járó súlyos és tartós gyomorfájást észlel, súlyos és tartós légzési nehézségei vannak, nagyon gyengének, illetve fáradékonyak érzi magát vagy haspuffadása és/vagy kellemetlen hasi érzete van mialatt Sebivo-t szed, **azonnal értesítse a kezelőorvosát.**

Egyes betegeknél a hepatitisz nagyon súlyos tünetei jelentkezhetnek, ha abbahagyják az olyan gyógyszer szedését, mint a Sebivo. A Sebivo-kezelés leállítása után a kezelőorvos nyomon követi az Ön egészségét, és rendszeres vérvizsgálatokat rendel el a májműködésének ellenőrzésére.

Hallgatólagosan értesítse a kezelőorvosát a kezelés befejezése után jelentkező minden új vagy szokatlan tünetről (lásd „Ha idő előtt abbahagyja a Sebivo szedését” a betegájékoztató 3. pontja alatt).

Vigyázzon, hogy másokat ne fertőzzön meg

Még akkor is, ha Sebivo-t szed, megfertőzhet másokat a hepatitisz B vírussal (HBV) nemi kapcsolat, fertőzött vér vagy más testnedvvel történő átvitel útján. Ha olyan partnerrel él nemi életet, aki nem védett a hepatitisz B ellen, akkor mindig használjon óvszert, és kerülje a testnedvek minden más módon történő keveredését is! Soha ne használjon közös injekciós tűt másokkal. Ne használjon másokkal közösen olyan személyes eszközöket, amelyekre vér vagy testnedvek kerülhetnek, pl. fogkefét vagy borotvát. Létezik olyan védőoltás, amely megelőzi a HBV fertőzést.

Gyermekek és serdülők

A Sebivo alkalmazása nem javasolt gyermekek és serdülők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Sebivo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A kezelőorvosának vagy gyógyszerészének azért kell feltétlenül tudnia az Ön által szedett egyéb gyógyszerekről, mert egyes gyógyszerek befolyásolják a veseműködést és a Sebivo elsősorban a veséken keresztül, a vizelettel távozik a szervezetből.

Ne szedje a Sebivo-t, ha pegilált vagy hagyományos alfa-interferont kap (lásd „Ne szedje a Sebivo-t”, mert ezeknek a gyógyszereknek a kombinálása növelheti Önnél a perifériás neuropátia (a karokban és/vagy a lábakban jelentkező zsibbadás, bizsergés és/vagy égő érzés) kialakulásának a kockázatát. Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha interferonnal kezelik.

Terhesség és szoptatás

- Terhessége idején kezelőorvosa javaslata nélkül ne szedjen Sebivo-t. Ha Ön terhes, illetve ha fennál Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az orvosa megbeszéli Önnel a Sebivo terhesség alatti alkalmazásának lehetséges kockázatait.
- Amennyiben Ön hepatitisz B fertőzésben szenved, és teherbe esik, beszéljen a kezelőorvosával arról, hogyan lehet a legjobban védeni a magzatát. A Sebivo csökkentheti annak kockázatát, hogy a hepatitisz B vírus a méhen belül megfertőzze a magzatot, ha hepatitisz B vakcinával és hepatitisz B immunglobulinnal kombinálva alkalmazzák.
- Ne szoptasson Sebivo-kezelés alatt. Közölje kezelőorvosával, ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Sebivo kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a gyógyszer szedése közben szédülést tapasztal, ne vezessen gépjárművet, vagy ne kezeljen szerszámokat vagy gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Sebivo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Sebivo-t kell bevenni?

A Sebivo naponta adagja naponta egy 600 mg-os tablettát. A tablettát minden nap nagyjából azonos időpontban vegye be.

A tablettát étkezéskor, illetve étkezéstől függetlenül is be lehet venni. A tablettát egészben nyelje le egy kevés vízzel. Ne rágja meg, felezze meg vagy törje össze a tablettát.

Amennyiben Ön vesebetegségben szenved, lehet, hogy ritkábban kell szednie a Sebivo-t. Közölje a kezelőorvosával, ha jelenleg vagy a múltban bármikor bármilyen vesebetegségben szenvedett.

Mennyi ideig kell szedni a Sebivo-t?

Ezt a gyógyszert minden nap pontosan az Ön kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Ne változtassa meg a Sebivo adagját, és ne hagyja abba a szedését anélkül, hogy erről beszélne a kezelőorvosával. Ez a gyógyszer hosszan, valószínűleg hónapokig vagy évekig tartó alkalmazásra való. Kezelőorvosa rendszeresen figyelni fogja az Ön állapotát, hogy ellenőrizze, a kezelés eléri-e a kívánt hatást.

Ha az előírtnál több Sebivo-t vett be

Ha túl sok Sebivo-t vett be, vagy ha valaki más véletlenül beveszi az Ön tablettáit, azonnal forduljon a kezelőorvosához vagy jelentkezzen egy kórházban. Vigye magával a gyógyszer dobozát, és mutassa meg az orvosnak.

Ha elfelejtette bevenni a Sebivo-t

- Ha elfelejtette bevenni a Sebivo-t, a lehető leghamarabb vegye be, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be.
- Ha azonban már 4 óránál rövidebb idő van a következő adag bevételének időpontjáig, ne vegye be a kihagyott dózist, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására. Ez fokozhatja a nemkívánatos mellékhatások kialakulásának kockázatát. Amennyiben bizonytalan, hogy mit tegyen, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Sebivo szedését

A Sebivo-kezelés abbahagyása a hepatitisz B fertőzése romlásához, vagyis a betegség súlyosbodásához és kóros vizsgálati eredményekhez (a vírusterhelés növekedése, ALT-szint [egy májenzim] emelkedése) vezethet. Ne hagyja abba a Sebivo szedését az orvos felkutatása nélkül. Mialatt a Sebivo-t szedi, vigyázzon, hogy soha ne fogyjon el a Sebivo.

Orvosa az Ön egészségét rendszeresen fogja ellenőrizni és rendszeres vérvizsgálatot fog végeztetni miután a Sebivo-kezelést abbahagyta, mivel ezt követően a hepatitisz B fertőzés rosszabbodhat, vagy nagyon súlyossá válhat. Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha új, vagy szokatlan tüneteket észlel a kezelés abbahagyása után.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet:

- állandó izomgyengeség vagy izomfájdalom
- zsibbadás, bizsergés fájdalom és/vagy égő érzés a karokban és/vagy a lábakban

Ha ezek bármelyikét tapasztalja, **azonnal értesítse a kezelőorvosát.**

A Sebivo más mellékhatásokat is okozhat:

Gyakorlatilag minden betegből maximum 1-nél jelentkezhet)

- szédülés, fejfájás
- köhögés
- hasmenés, hányinger, hasfájás
- bőrkiütés
- fáradtság
- egyes májenzimek (pl. ALT, AST), amiláz-, lipáz- vagy kreatininkináz-szint emelkedését mutató vérvizsgálati eredmények

Nem gyakori (100 betegből maximum 1-nél jelentkezhet)

- ízületi fájdalom
- állandó izomgyengeség vagy izomfájdalom (miopátia/miozitisz), izomgörcs
- hát-, nyak- és lágyéktáji fájdalom
- zsibbadás, bizsergés fájdalom és/vagy égő érzés a karokban és/vagy a lábokban vagy a száj körül
- derék- vagy csípőtáji fájdalom, ami az alsó végtagba sugározhat (isiász)
- ízérzési zavar
- rossz közérzet

Ritka (1000 betegből maximum 1-nél jelentkezhet)

- vérben kialakuló magas tejsavszint (laktát acidózis)
- izomlebonlás (rhabdmiolízis)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazására vonatkozóan.

5. Hogyan kell a Sebivo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a doboz sérült, vagy az eredeti csomagolás meg van bontva!

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Sebivo?

- A készítmény hatóanyaga a telbivudin. Minden egyes tabletta 600 mg telbivudint tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, povidon, karboximetil-keményítő-nátrium, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), talkum, makrogol.

Milyen a Sebivo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Sebivo filmtabletta fehér vagy enyhén sárgás színű, ovális alakú filmtabletta, az egyik oldalán „LDT” felirattal.

A Sebivo 28 vagy 98 filmtablettát tartalmazó csomagokban kerül forgalmazásra. Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kizsérelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Sebivo 20 mg/ml belsőleges oldat Telbivudin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Sebivo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sebivo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Sebivo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sebivo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Sebivo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Sebivo aktív hatóanyaga a telbivudin. A Sebivo a vírusellenes (antivirális) gyógyszerek csoportjába tartozik, amelyeket a vírusfertőzések kezelésére alkalmaznak.

A Sebivo a krónikus hepatitisz B vírus okozta májgyulladás kezelésére szolgál, felnőtteknél. A Sebivo-val való kezelés megkezdését csak akkor szabad fontolóra venni, ha más, olyan alternatív kezelés nem lehetséges, vagy az nem megfelelő, mellyel szemben a hepatitisz B vírus kisebb valószínűséggel alakít ki rezisztenciát. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy melyik kezelés a leginkább megfelelő az Ön számára.

A hepatitisz B típusú májgyulladást a hepatitisz B vírus okozza, amely a májban szaporodik és májkárosodást okoz. Sebivo a vírus növekedését gátolva csökkenti a szervezetben lévő hepatitisz B vírusok mennyiségét, így kevésbé károsodik a máj, és javul a májműködés.

2. Tudnivalók a Sebivo szedése előtt

Ne szedje a Sebivo-t

- ha allergiás a telbivudinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- amennyiben Önt pegilált vagy hagyományos alfa-interferonnal kezelik (lásd „A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek”).

Amennyiben ez érvényes Önre, **ne vegye be a Sebivo-t. Beszélje ezt meg kezelőorvosával.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Sebivo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha bármilyen vesebetegségben szenved vagy szenvedett. Kezelőorvosa laboratórium vizsgálatokat rendelhet el a kezelés előtt és alatt, hogy ellenőrizze veséje megfelelő működését. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményeitől függően kezelőorvosa javasolhatja a Sebivo szedési gyakoriságának megváltoztatását.
- ha májsugorodásban szenved (egy súlyos állapot, amely a máj „hegesedését” okozza). Ez esetben kezelőorvosa szorosabban kívánja ellenőrizni majd az Ön kezelését.
- ha Ön májátültetésen esett át.
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek izombántalmakat okozhatnak (beszélje a kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben bizonytalan).
- ha Önnek HIV (humán immunhiány vírus), hepatitisz C vagy D vírusfertőzése van, vagy ha Önt bármilyen vírusellenes gyógyszerrel kezelik.

Amennyiben ezek bármelyike érvényes Önre, **közölje a kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni a Sebivo-t.**

A Sebivo kezelés alatt:

- A Sebivo tartós, tisztázatlan eredetű izomgyengeséget vagy izomfájdalmat (miopátia) okozhat. Az izmokat érintő tünetek romolhatnak és súlyosbívalhatnak, néhány esetben akár izomszövet-pusztuláshoz (rhabdomiolízis) is vezethetnek, ami vesekárosodást okozhat.
- Nem gyakran a Sebivo zsibbadó, bizsergő, fájó és/vagy égő érzést okoz a kezekben és/vagy lábakban (perifériás neuropátia).

Ha ilyen tüneteket észlel a Sebivo-kezelés alatt, **azonnal értesítse a kezelőorvosát.**

Ezen típusú gyógyszerek mellékhatásai

A Sebivo hatására a tejsav túlzottan felszaporodhat a vérben (tejsavas acidózis), amely általában májmegnagyobbodással (hepatomegalia) társul. A tejsavas acidózis egy ritka, de súlyos mellékhatás, amely esetenként végzetes kimenetelű is lehet. A Sebivo szedése során orvosa rendszeresen fogja Önt ellenőrizni. Ha izomfájdalmat, emelygéssel és hányással járó súlyos és tartós gyomorfájást észlel, súlyos és tartós légzési nehézségei vannak és nagyon gyengének, illetve fáradékonynak érzi magát vagy haspuffadása és/vagy kellemetlen hasi érzete van mialatt Sebivo-t szed, **azonnal értesítse a kezelőorvosát.**

Egyes betegeknél a hepatitisz nagyon súlyos tünetei jelentkezhetnek, ha abbahagyják az olyan gyógyszer szedését, mint a Sebivo. A Sebivo-kezelés leállítása után a kezelőorvos nyomon követi az Ön egészségét, és rendszeres vérvizsgálatokat rendel el a májműködésének ellenőrzésére.

Haladéktalanul értesítse a kezelőorvosát a kezelés befejezése után jelentkező minden új vagy szokatlan tünetről (lásd „Ha idő előtt abbahagyja a Sebivo szedését” a betegájékoztató 3. pontja alatt).

Vigyázzon, hogy másokat ne fertőzzön meg

Még akkor is, ha Sebivo-t szed, megfertőzhet másokat a hepatitisz B vírussal (HBV) nemi kapcsolat, fertőzött vér vagy más testnedvvel történő átvitel útján. Ha olyan partnerrel él nemi életet, aki nem védett a hepatitisz B ellen, akkor mindig használjon óvszert, és kerülje a testnedvek minden más módon történő keveredését is! Soha ne használjon közös injekciós tűt másokkal. Ne használjon másokkal közösen olyan személyes eszközöket, amelyekre vér vagy testnedvek kerülhetnek, pl. fogkefét vagy borotvát. Létezik olyan védőoltás, amely megelőzi a HBV fertőzést.

Gyermekek és serdülők

A Sebivo alkalmazása nem javasolt gyermekek és serdülők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Sebivo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A kezelőorvosának vagy gyógyszerészének azért kell feltétlenül tudnia az Ön által szedett egyéb gyógyszerekről, mert egyes gyógyszerek befolyásolják a veseműködést és a Sebivo elsősorban a veséken keresztül, a vizelettel távozik a szervezetből.

Ne szedje a Sebivo-t, ha pegilált vagy hagyományos alfa-interferont kap (lásd „Ne szedje a Sebivo-t”, mert ezeknek a gyógyszereknek a kombinálása növelheti Önnél a perifériás neuropátia (a karokban és/vagy a lábokban jelentkező zsibbadás, bizsergés és/vagy égő érzés) kialakulásának a kockázatát. Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha interferonnal kezelik.

A Sebivo egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A Sebivo bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

- Terhessége idején kezelőorvosa javaslata nélkül ne szedjen Sebivo-t. Ha Ön terhes, illetve ha fennál Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az orvos megbeszéli Önnel a Sebivo terhesség alatti alkalmazásának lehetséges kockázatait.
- Amennyiben Ön hepatitisz B fertőzésben szenved, és teherbe esik, beszéljen a kezelőorvosával arról, hogyan lehet a legjobban védeni a magzatot. A Sebivo csökkentheti annak kockázatát, hogy a hepatitisz B vírus a méhen belül megfertőzze a magzatot, ha hepatitisz B vakcinával és hepatitisz B immunglobulinnal kombinálva alkalmazzák.
- Ne szoptasson Sebivo-kezelés alatt. Kérőlje kezelőorvosával, ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Sebivo kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a gyógyszer szedése közben szédülést tapasztal, ne vezessen gépjárművet, vagy ne kezeljen szerszámokat vagy gépeket.

A Sebivo nátriumot tartalmaz

A Sebivo belsőleges oldat 600 mg-os (30 ml), adagonként 47 mg nátriumot tartalmaz. Kérje orvosa tanácsát, ha Ön ellenőrzött nátrium diétán van.

3. Hogyan kell szedni a Sebivo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Sebivo-t kell bevenni?

A Sebivo ajánlott adagja naponta egy 30 ml (600 mg telbivudin) belsőleges oldat. A Sebivo-t minden nap nagyjából azonos időpontban vegye be. Étkezéskor, illetve étkezéstől függetlenül.

A részletes utasításért, hogy hogyan kell bevenni a Sebivo-t, lásd a „Felhasználási utasítás” c. részt a betegtájékoztató végén.

Vegye le az adagolópocharat és nyissa ki a palackot. Lassan, óvatosan öntse ki az oldatot a palackból az adagolópocharba, amíg el nem éri a felírt mennyiséget. Azonnal nyelje le az adagolópochar teljes tartalmát.

Ha nem tudja pontosan kimérni az előírt mennyiséget az önmagában az adagolópocharral, akkor használja a szájfecskendőt. A részletes utasításért, hogy hogyan kell alkalmazni, lásd a „Felhasználási utasítás” c. részt a betegtájékoztató végén.

Amennyiben Ön vesebetegségben szenved, lehet, hogy csökkentik az adagját. Közölje a kezelőorvosával, ha jelenleg vagy a múltban bármikor bármilyen vesebetegségben szenvedett.

Mennyi ideig kell szedni a Sebivo-t?

Ezt a gyógyszert minden nap pontosan az Ön kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Ne változtassa meg a Sebivo adagját, és ne hagyja abba a szedését anélkül, hogy erről beszélne a kezelőorvosával. Ez a gyógyszer hosszan, valószínűleg hónapokig vagy évekig tartó alkalmazásra való. Kezelőorvosa rendszeresen figyelni fogja az Ön állapotát, hogy ellenőrizze, a kezelés eléri-e a kívánt hatást.

Ha az előírtnál több Sebivo-t vett be

Ha túl sok Sebivo-t vett be, vagy ha valaki más véletlenül bevesz az Ön számára rendelt belsőleges oldatból, azonnal forduljon a kezelőorvosához vagy jelentkezzen egy kórházban. Vigye magával a gyógyszer dobozát, és mutassa meg az orvosnak.

Ha elfelejtette bevenni a Sebivo-t

- Ha elfelejtette bevenni a Sebivo-t, a lehető leghamarább vegye be, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be.
- Ha azonban már 4 óránál rövidebb idő van a következő adag bevételének időpontjáig, ne vegye be a kihagyott dózist, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ez fokozhatja a nemkívánatos mellékhatások kialakulásának kockázatát. Amennyiben bizonytalan, hogy mit tegyen, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Sebivo szedését

A Sebivo-kezelés abbahagyása a hepatitisz B fertőzése romlásához, vagyis a betegség súlyosbodásához és káros vizsgálati eredményekhez (a vírusterhelés növekedése, ALT-szint [egy májenzim] emelkedése) vezethet. Ne hagyja abba a Sebivo szedését az orvosa utasítása nélkül. Mialatt a Sebivo-t szedi, vigyázzon, hogy soha ne fogyjon el a Sebivo.

Orvosa az Ön egészségét rendszeresen fogja ellenőrizni és rendszeres vérvizsgálatot fog végeztetni miután a Sebivo-kezelést abbahagyta, mivel ezt követően a hepatitisz B fertőzés rosszabbodhat, vagy nagyon súlyosná válhat. Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha új, vagy szokatlan tüneteket észlel a kezelés abbahagyása után.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet:

- állandó izomgyengeség vagy izomfájdalom
- zsibbadás, bizsergés fájdalom és/vagy égő érzés a karokban és/vagy a lábokban

Ha ezek bármelyikét tapasztalja, **azonnal értesítse a kezelőorvosát.**

A Sebivo más mellékhatásokat is okozhat:

Gyakori (10 betegből maximum 1-nél jelentkezhet)

- szédülés, fejfájás
- köhögés
- hasmenés, hányinger, hasfájás
- bőrkkiütés
- fáradtság
- egyes májenzimek (pl. ALT, AST), amiláz-, lipáz- vagy kreatininkináz-szint emelkedését mutató vérvizsgálati eredmények

Nem gyakori (100 betegből maximum 1-nél jelentkezhet)

- ízületi fájdalom
- állandó izomgyengeség vagy izomfájdalom (miopátia/miozinis), izomgörcs
- hát-, nyak- és lágyéktáji fájdalom
- zsibbadás, bizsergés fájdalom és/vagy égő érzés a karokban és/vagy a lábokban vagy a száj körül
- derék- vagy csípőtáji fájdalom, ami az alsó végtagba sugározhat (isiász)
- ízérzési zavar
- rossz közérzet

Ritka (1000 betegből maximum 1-nél jelentkezhet)

- vérben kialakuló magas tejsavszint (laktát acidózis)
- izomlebonlás (rhabdmiolízis)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Sebivo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a palackon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 C-on tárolandó. Nem fagyasztható.

A palack felbontás után 2 hónapig használható fel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Sebivo?

- A készítmény hatóanyaga a telbivudin. A belsőleges oldat 30 ml-enként 600 mg telbivudint tartalmaz.
- Egyéb összetevők: benzoessav, szacharin-nátrium, golgotavirág gyümölcs aroma, nátrium-hidroxid, vízmentes citromsav, tisztított víz.

Milyen a Sebivo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Sebivo 20 mg/ml belsőleges oldat 300 ml tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat, barna palackban, gyermekbiztonsági zárókupakkal, valamint polietilén tömítő koronggal és garanciazárral ellátva. A doboz tartalmaz még egy polipropilén adagolópooharat, mely 5 - 30 ml között 5 ml-es jelöléssel van ellátva, valamint polipropilén szájfecskendőt, mely 1 - 10 ml között 0,5 ml-es jelöléssel van ellátva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Dänmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 S.R.L.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 55

Slovenská republika

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

Suomi / Finland

Novartis Finland Oy
Fon/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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

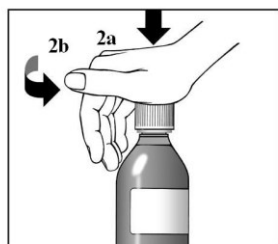
FELHASZNÁLÁSI UTASÍTÁS

Kérjük, alaposan olvassa el az utasítást, hogy tudja, hogyan kell az oldatot megfelelően használni.



1. Palack, mely tartalmazza a belsőleges oldatot.
2. Gyermekbiztonsági zárókupak garanciagyűrűvel ellátva. Használat után mindig zárja be a palackot a kupakjával.
3. Adagoló pohár belsőleges adagoláshoz, az adag kiméréséhez. Használat után mindig tegye vissza az adagoló poharat a kupakra.
4. Szájfecskendő az adag kiméréséhez, ha az nem mérhető ki pontosan az adagoló pohárral.

A gyógyszer adag elkészítése az adagoló pohár használatával

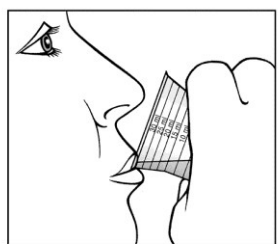


1. Távolítsa el az adagoló poharat.
2. Nyomja le (2a) és közben fordítsa el balra (2b) a gyermekbiztonsági zárókupakot a palack kinyitásához.

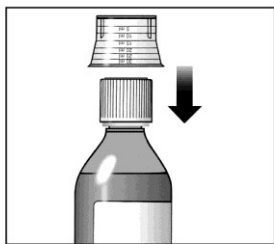


3. Keresse meg azt a jelet ameddig töltenie kell az oldatot, mielőtt kiöntené a pohárba, hogy megelőzze, hogy az kárba vesszen, vagy kiömljön. Szemmagasságban tartva a poharat, óvatosan és lassan öntse az oldat szükséges mennyiségét az adagoló pohárba, egészen az előírt mennyiségig.

Megjegyzés: Ha a pohárba kiöntött mennyiség meghaladja a szükséges adagot, a felesleget öntse a lefolyóba. Ne öntse vissza a palackba.

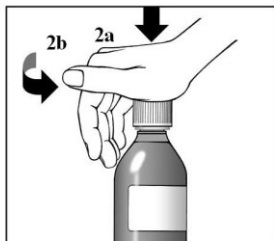


4. Az oldat haladéktalanul kerüljön bevételre vagy a beteg számára beadásra.
5. Zárja be a palackot szorosan a kupak visszacsavarásával.

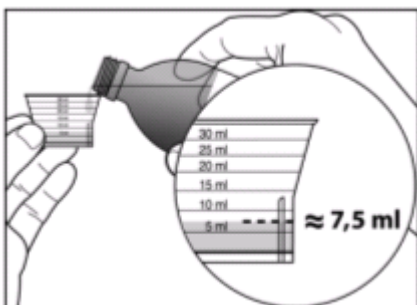


6. Azonnal öblítse ki vízzel az adagolópocharat.
7. Öntse ki a vizet az adagolópocharból, törölje ki tiszta kendővel és tegye vissza a kupakra.

A 6 ml-es gyógyszer adag elkészítése a szájfecskendő használatával



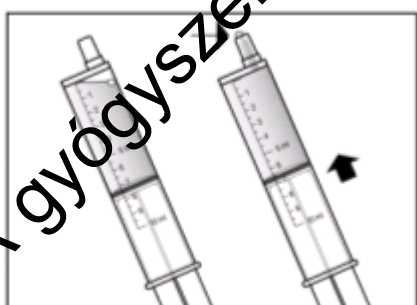
1. Távolítsa el az adagolópocharat.
2. Nyomja le (2a) és közben fordítsa el balra (2b) a gyermekbiztonsági zárokupakot a palack kinyitásához.



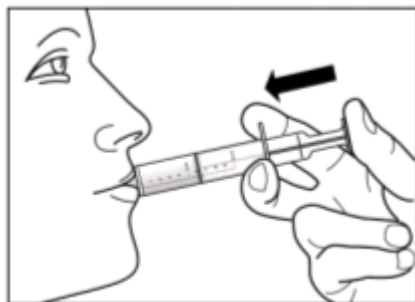
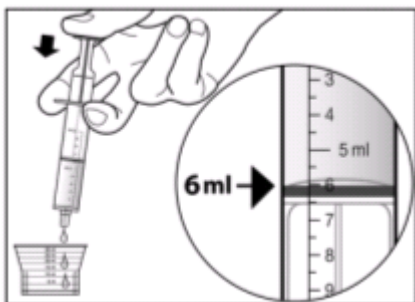
3. Mielőtt kiöntené az oldatot a pohárba, keresse meg az „5 ml” és „10 ml” jelöléseket, hogy megelőzze, hogy sok kárba essen, vagy kiömljön. Szemmagasságban tartva a poharat, lassan, óvatosan öntse az oldat szükséges mennyiségét a palackból a pohárba egészen az „5 ml” és „10 ml” jelölések közötti rész feléig.



4. Szívja fel az összes oldatot a pohárból a fecskendőbe.



5. Fordítsa meg a fecskendőt és finoman ütögesse meg, hogy a légbuborékok felmenjenek a tetejére.
6. A levegő eltávolításához, lassan, óvatosan nyomja a dugattyút, egészen az első oldatcseppecske megjelenéséig.



7. Tartsa a fecskendőt a pohár fölé.
8. Addig nyomja lassan, óvatosan a dugattyút, amíg az oldat eléri a „6” ml jelet.

9. Az oldatot haladéktalanul nyelje le, közvetlenül a fecskendőből.
10. A pohárban maradt oldatot öntse a lefolyóba. Ne öntse vissza a palackba, mert az szennyeződést okozhat.
11. Szorosan zárja be a palackot.
12. Tiszta vízzel öblítse át a poharat és a fecskendőt.
13. Tiszta kendővel törölje szárazra a poharat és helyezze vissza a palack kupakjára.
14. A fecskendőt hagyja megszáradni és tárolja együtt a palackkal.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

IV. MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a telbivudinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által a jelen PSUR mellé benyújtott összefoglaló áttekintés alapján összesen 96 tejsavas acidózis esetről számoltak be a telbivudinnal összefüggésben, melyből 54 eset súlyos alapteregség, mint a rhabdomyolysis vagy myopathia mellett fordult elő, valamint 26 olyan esetről, amelyeknek nem volt nyilvánvaló elsődleges oka, noha gyakran volt megfigyelhető a CPK szint emelkedése. Ezenkívül, az áttekintett időszakban a szakirodalom egyetlen súlyos, refrakter tejsavas acidózis esetről számolt be egy telbivudin monoterápiában részesülő beteg esetében, akinek nem jelentettek semmilyen súlyos alapteregséget. Összegezve hét halálos kimenetelű tejsav-acidózis esetet jegyeztek fel, köztük hat olyan esetet, ahol a tejsavas acidózist tünetként vagy rhabdomyolysis mellett másodlagosan előforduló esetként jelentették. Összességében elmondható, hogy továbbra is nehéz egyértelműen megállapítani azt, hogy a tejsavas acidózis váltja-e ki az izommal kapcsolatos eseményeket, vagy a tejsavas acidózis az izomkárosodás eredményeként alakul ki.

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a PRAC úgy ítélte meg, hogy a telbivudin alkalmazási előírását úgy kell módosítani, hogy annak 4.4. pontjában megerősítésre kerüljön a tejsavas acidózissal kapcsolatos figyelmeztetés, kiemelve a telbivudin okozta tejsav-acidózis lehetséges halálos következményeit a rhabdomyolysissal összefüggésben, és törölni kell az alkalmazási előírás 4.8. pontjából azt, hogy a telbivudinnal összefüggő tejsavas acidózistól kizárólag másodlagos eseményként számoltak be (mivel nem mindig ez a helyzet).

Ezért az áttekintett időszakra vonatkozó PSUR-ban szereplő adatokat figyelembe véve a PRAC álláspontja az, hogy a telbivudint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosítása szükséges.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő módosítások indoklása

A telbivudinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a telbivudin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély feltételeinek a módosítását javasolja.