

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sebivo 600 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg telbivudino (*Telbivudinum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Baltos ar šviesiai gelsvos, ovalios plėvele dengtos tabletės, su įspaudu „LDT“ vienoje pusėje.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Sebivo skirtas suaugusiųjų lėtinio hepatito B gydymui, kai kepenų liga yra kompensuota ir nustatyta virusų replikacija, nuolat padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas kraujo serume ir histologiniu tyrimu patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas (arba) fibrozė.

Apie gydymo Sebivo paskyrimą reikia svarstyti tik tada, kai nėra kitų priešvirusinių preparatų, pasižyminčių didesniu genetiniu barjeru atsparumu išsivystyti, arba šių vaistinių preparatų vartoti netikslinga.

Tyrimų duomenys ir ypatingų pacientų grupių charakteristikos, kuriomis grindžiama ši indikacija, nurodytos 5.1 skyriuje.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti turi gydytojas, turintis lėtinio hepatito B gydymo patirties.

#### Dozavimas

##### *Suaugusieji*

Rekomenduojama Sebivo dozė yra 600 mg (viena tabletė) vieną kartą per parą.

Pacientams, kuriems sunku nuryti tabletes, galima skirti Sebivo geriamojo tirpalo.

##### *Būklės stebėjimas gydymo metu*

Nustatyta, kad atsakas į gydymą 24-ąją savaitę yra geras prognostinis ilgalaikio atsako rodmuo (žr. lentelę 5.1 skyriuje). HBV DNR koncentraciją reikia nustatyti praėjus 24 savaitėms nuo gydymo pradžios, kad būtų įsitikinta, jog pasiekta visiška viruso supresija (HBV DNR kiekis mažesnis kaip 300 kopijų/ml). Pacientams, kuriems po 24 savaitių nuo gydymo pradžios nustatoma HBV DNR, reikia apsvarstyti gydymo pakeitimo galimybę.

HBV DNR koncentraciją reikia tirti kas 6 mėnesius, kad būtų įsitikinta, jog išlieka atsakas į gydymą. Jeigu pacientams, kuriems iš pradžių pasireiškia atsakas į gydymą, vėliau bet kuriuo metu nustatoma HBV DNR, reikia apsvarstyti gydymo pakeitimo galimybę. Optimalaus gydymo pasirinkimas turi būti paremtas atsparumo tyrimais.

### Gydymo trukmė

Optimali gydymo trukmė nėra žinoma. Spendžiant dėl gydymo nutraukimo, reikia atsižvelgti į tai, kad:

- Kepenų ciroze nesergančius pacientus, kurių organizme yra HBeAg, reikia gydyti bent 6-12 mėnesių po patvirtintos HBeAg serokonversijos (t. y. tol, kol išnyks HBeAg bei HBV DNR ir atsiras anti-HBe) arba iki HBsAg serokonversijos, arba, kol gydymas taps nebeveiksmingas. Siekiant nustatyti vėlyvą virusologinį atkrytį, nutraukus gydymą reikia reguliariai tirti serumo ALT aktyvumą ir HBV DNR kieki.
- Kepenų ciroze nesergančius pacientus, kurių organizme nėra HBeAg, reikia gydyti bent iki HBsAg serokonversijos arba kol gydymas taps nebeveiksmingas. Jei gydymas tęsiamas ilgiau kaip 2 metus, rekomenduojama reguliariai vertinti paciento būklę, kad būtų įsitikinta, jog pasirinktą gydymą pacientui tikslinga tęsti.

### Praleistos dozės

Jei dozė praleidžiama, pacientas gali suvartoti praleistą dozę tik likus 4 valandoms iki kitos praleistos dozės vartojimo laiko. Kita dozė turi būti vartojama įprastu laiku.

### Senyvi asmenys (vyresni nei 65 metų)

Specifinėms dozavimo rekomendacijoms vyresniems kaip 65 metų pacientams pagrįsti duomenų nėra (žr. 4.4 skyrių).

### Inkštų pažeidimas

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra  $\geq 50$  ml/min., rekomenduojamos telbivudino dozės koreguoti nereikia. Dozę reikia koreguoti pacientams, kurių kreatinino klirensas  $< 50$  ml/min., taip pat sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL), kuriems atliekama hemodializė. Paros dozę rekomenduojama mažinti skiriant Sebivo geriamojo tirpalo. Dozė nurodyta 1 lentelėje toliau. Jei geriamojo tirpalo vartoti negalima, kaip alternatyvą galima skirti Sebivo plėvele dengtų tablečių, o dozę reikia koreguoti ilginant intervalą tarp dozių vartojimo, kaip nurodyta 1 lentelėje.

**1 lentelė Sebivo dozavimo schemos koregavimas pacientams, kuriems yra inkstų pažeidimas**

Kreatinino klirensas (ml/min.)	Telbivudino 20 mg/ml geriamasis tirpalas Paros dozės koregavimas	Telbivudino 600 mg plėvele dengta tabletė Alternatyvus** dozės koregavimas ilginant intervalus tarp dozių vartojimo
$\geq 50$	600 mg (30 ml) kartą per parą	600 mg kartą per parą
30-49	400 mg (20 ml) kartą per parą	600 mg kartą kas 48 valandas
$< 30$ (dializė nereikalinga)	200 mg (10 ml) kartą per parą	600 mg kartą kas 72 valandas
PSIL*	120 mg (6 ml) kartą per parą	600 mg kartą kas 96 valandas

\* Paskutinės stadijos inkstų liga

\*\* Tuo atveju, kai geriamojo tirpalo vartoti negalima

Šių dozių keitimo variantai paremti ekstrapoliacija ir gali nebūti optimalūs. Dozių koregavimo rekomendacijų saugumas ir efektyvumas nebuvo įvertintas klinikoje. Todėl rekomenduojama atidžiai stebėti klinikinę šių pacientų būklę.

### Paskutinės stadijos inkstų liga sergantys pacientai

PSIL sergantiems pacientams Sebivo reikia vartoti po hemodializės (žr. 5.2 skyrių).

### Kepenų pažeidimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, rekomenduojamos Sebivo dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### Vaikų populiacija

Sebivo saugumas ir veiksmingumas vaikų populiacijoje dar neištirti. Duomenų nėra.

## Vartojimo metodas

Sebivo reikia vartoti per burną valgio metu arba nevalgius. Tabletės negalima kramtyti, dalyti ar smulkinti.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Telbivudino vartojimas derinyje su pegiliuotu ar standartiniu interferonu alfa (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Santykinai dažnai būna sunkūs lėtinio hepatito B paūmėjimai, pasireiškiantys laikinu ALT aktyvumo serume padidėjimu. Pradėjus priešvirusinį gydymą, kai HBV DNR kiekis serume mažėja, ALT aktyvumas serume gali padidėti (žr. 4.8 skyrių). Telbivudinu gydomiems pacientams, kuriems pasunkėjimo vidutiniškai praeidavo 4-5 savaitės. Bendrai, ALT aktyvumo padidėjimas dažniau pasireiškė pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, nei pacientams, kurių organizme HBeAg nėra. Pacientams, sergantiems kompensuota kepenų liga, ALT aktyvumo serume padidėjimas paprastai nėra susijęs su padidėjusiu bilirubino kiekiu serume ar kitais kepenų funkcijos dekomensacijos simptomais. Kepenų funkcijos dekomensacijos ir po to sekančio hepatito paūmėjimo rizika gali būti padidėjusi ciroze sergantiems pacientams. Todėl šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti.

Hepatito paūmėjimai taip pat buvo registruoti pacientams, nutraukusiems hepatito B gydymą. Po gydymo pasireiškęs ALT aktyvumo padidėjimas paprastai yra susijęs su HBV DNR kiekio serume padidėjimu ir nustatyta, kad dauguma tokių atvejų praeina savaime. Tačiau yra registruota ir sunkių, kartais mirtinų, po gydymo pasireiškusių paūmėjimų. Todėl, nutraukus hepatito B gydymą, bent 6 mėnesius reikia reguliariai tikrinti kepenų funkciją, atliekant ir klinikinius ir laboratorinius tyrimus.

## Laktacidozė

Vaistiniam preparatui esant rinkoje, gauti atvejų pranešimų apie laktacidozės atvejus vartojant telbivudino. Atvejai buvo dažniausiai antriniai dėl kitų sunkių gretutinų būklių (pvz., rbdomiolizės) ir (arba) su raumenimis susijusių atvejų (pvz., miopatijos, miozito). Nors kitos būklės yra antrinės, kai kurie atvejai taip pat buvo susiję su pankreatitu, kepenų nepakankamumu / kepenų steatoze ir inkstų nepakankamumu. Kai kurie atvejais gauta pranešimų apie mirties atvejus, kai pieno rūgšties acidozė buvo antrinis rbdomiolizės atvejis. Pacientai turi būti atidžiai stebimi.

Gydymą telbivudinu reikia nutraukti, jeigu pasireiškia nežinomos etiologijos metabolinė acidozė ar laktacidozė. Laktacidozės vystymąsi gali rodyti nesunkūs virškinimo trakto simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas.

## Poveikis mūšmenims

Nuo gydymo telbivudinu pradžios praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams, registruota miopatijos ir mialgijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Telbivudiną vartojant, jam patekus į rinką, pranešta apie rbdomiolizės atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Miopatiją (pastovus, neaiškios kilmės raumenų skausmas ir (ar) raumenų silpnumas, nepriklausomai nuo to, kiek padidėjęs kreatinkinazės [KK] aktyvumas) reikia įtarti bet kuriam pacientui, kuriam pasireiškia išplitusi neaiškios kilmės mialgija, padidėjęs raumenų jautrumas, raumenų silpnumas arba miozitas (apibrėžiamas kaip miopatija ir histologiškai patvirtintas raumenų pažeidimas). Pacientus reikia įspėti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokį, ilgai trunkantį neaiškios kilmės raumenų gėlimą, skausmą, padidėjusį jautrumą ar silpnumą. Jei pacientas skundžiasi bet kuriuo iš šių simptomų, siekiant įvertinti raumenų funkciją reikia atlikti išsamius raumenų tyrimus. Diagnozavus miopatiją, gydymą telbivudinu reikia nutraukti.

Nėra žinoma, ar gydymo telbivudinu metu miopatijos rizika didėja, kai kartu vartojama kitų miopatiją galinčių sukelti vaistinių preparatų (pvz., statinų, fibratų ar ciklosporino). Gydytojas, prieš pradėdamas kartu skirti kitų vaistinių preparatų, kurie gali sukelti miopatiją, turi atidžiai pasverti galimą tokio gydymo naudą ir riziką, taip pat turi atidžiai stebėti, ar pacientui nepasireiškė miopatijai būdingų simptomų.

#### Periferinė neuropatija

Periferinė neuropatija nedažnai stebėta telbivudinu gydytiems pacientams. Įtarus periferinę neuropatiją, reikia persvarstyti klausimą, ar būtina gydyti telbivudinu (žr. 4.8 skyrių).

Padidėjusi periferinės neuropatijos pasireiškimo rizika pastebėta vieno tyrimo metu, kai kartu buvo vartojama telbivudino ir pegiliuoto interferono alfa-2a (žr. 4.5 skyrių). Negalima atmesti galimybės, kad tokia rizika didės ir vartojant kitą interferoną alfa (pegiliuotą ar standartinį). Be to, dar nėra nustatyta, ar naudinga derinti telbivudiną ir interferoną alfa (pegiliuotą ar standartinį). Todėl telbivudino draudžiama vartoti kartu su pegiliuotu ar standartiniu interferonu alfa (žr. 4.5 skyrių).

#### Inkstų funkcija

Pagrindinis telbivudino eliminacijos būdas yra ekskrecija pro inkstus, todėl rekomenduojama koreguoti intervalus tarp dozių pacientams, kurių kreatinino klirensas <math>< 50 \text{ ml/min}</math>, taip pat pacientams, kuriems atliekama hemodializė. Intervalų tarp dozių koregavimo efektyvumas nebuvo kliniškai vertintas. Todėl reikia atidžiai stebėti virologinį atsaką pacientams, kuriems padidintas intervalas tarp dozių (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### Pacientai, kuriems yra kompensuota cirozė

Kadangi duomenų turima nedaug (apie 3 % tyrime dalyvavusių pacientų sirgo ciroze), telbivudiną ciroze sergantiems pacientams reikia skirti ypac atsargiai. Gydymo metu ir nutraukus gydymą reikia atidžiai stebėti šių pacientų su hepatitu B susijusius klinikinius, biocheminius ir virologinius parametrus.

#### Pacientai, kuriems yra dekompensuota cirozė

Nėra pakankamų veiksmingumo ir saugumo duomenų gydant pacientus, sergančius dekompensuota ciroze.

#### Pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas nukleozidų ir (ar) nukleotidų analogais

*In vitro* telbivudinas neveikė rtM204V/rtL180M ar rtM204I mutacijas turinčių HBV štamų (žr. 5.1 skyrių). Telbivudino monoterapija neturi būti skiriama pacientams, kuriems nustatyta lamivudinui atsparaus ne A181V viruso sukelta infekcija. Mažai tikėtina, kad telbivudino monoterapija būtų veiksminga tiems pacientams, kuriems nebuvo pasiektas virusologinis atsakas daugiau kaip 24 savaites skiriant gydymą lamivudinu. Šiuo metu klinikinių duomenų, kurie padėtų tinkamai įvertinti gydymo keitimo iš lamivudino į telbivudiną naudą ir riziką pacientams, kuriems skiriant lamivudino buvo pasiekta visiška viruso supresija, nėra.

Nėra duomenų apie telbivudino skyrimą pacientams, kuriems yra nustatytas adefovirui atsparaus vieno rtN236T ar A181V mutaciją turinčio viruso sukeltas hepatitas B. Ląstelių kultūroje atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad su atsparumu adefovirui susijusi A181V mutacija sąlygojo nuo 1,5 iki apytiksliai 4 kartų sumažėjusį jautrumą telbivudinui.

#### Pacientai, kuriems persodintos kepenys

Telbivudino saugumo ir efektyvumo duomenys pacientams, kuriems persodintos kepenys, nežinomi.

## Senyvi asmenys

Telbivudino klinikiniuose tyrimuose dalyvavo nepakankamas skaičius pacientų  $\geq 65$  metų, kad būtų galima nustatyti, ar jų atsakas skiriasi nuo jaunesnių asmenų. Sebivo senyviems pacientams reikia skirti atsargiai, atsižvelgiant į tai, kad jų inkstų funkcija dažniau būna sutrikusi dėl kitų ligų ar kartu vartojamų kitų vaistinių preparatų.

## Kitos specialios pacientų grupės

Sebivo nebuvo tirtas pacientų, kurie kartu su hepatitu B buvo užsikrėtę ir kitomis infekcijomis (pvz., pacientų, kurie kartu buvo užsikrėtę žmogaus imunodeficito virusu [ŽIV], hepatito C virusu [HCV] ar hepatito D virusu [HDV]), grupėje.

## Bendros pastabos

Pacientus reikia informuoti, kad nėra duomenų, jog gydymas Sebivo sumažintų HBV perdavimo kitiems asmenims lytiniu keliu ar per užterštą kraują riziką.

Telbivudino nerekomenduojama vartoti kartu su lamivudinu, kadangi II fazės tyrimo metu gydymo atsakas vartojant telbivudino ir lamivudino derinį buvo blogesnis, nei vartojant vien tik telbivudiną.

Šiuo metu nėra kitų priešvirusinių preparatų derinių su telbivudinu efektyvumo ir saugumo duomenų.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Kadangi pagrindinis telbivudino eliminacijos būdas yra ekskrecija pro inkstus, Sebivo skiriant kartu su preparatais, kurie veikia inkstų funkciją (pvz., aminoglikozidai, kilpiniai diuretikai, platinos junginiai, vankomicinas, amfotericinas B), gali pakisti telbivudino (ar) kartu vartojamo preparato koncentracija plazmoje. Telbivudiną kartu su šiais vaistiniais preparatais reikia vartoti atsargiai. Telbivudino farmakokinetikos, kai koncentracija yra kraujyje, neveikė kartu kartotinai skiriamas lamivudinas, adefoviro dipivoksilis, tenofoviras, dizoproksilio fumaratas, ciklosporinas ar pegiliuotas interferonas alfa-2a. Be to, telbivudinas nepakito lamivudino, adefoviro dipivoksilio, tenofoviras, dizoproksilio fumarato ar ciklosporino farmakokinetikos. Negalima daryti tikslių išvadų dėl telbivudino įtakos pegilinto interferono farmakokinetikai, kadangi individų pegilinto interferono alfa-2a koncentracijos yra labai skirtingos. Klinikinio tyrimo, kurio metu kartu vartota 600 mg telbivudino, kartą per parą, ir 180  $\mu$ g pegilinto interferono alfa-2a, vieną kartą per savaitę po oda, duomenys rodo, kad gali padidėti periferinės neuropatijos dažnis. Šio reiškinio mechanizmas nežinomas (žr. 4.4 skyrių). Telbivudino draudžiama vartoti kartu su bet koku preparatu, kurio sudėtyje yra interferono alfa (žr. 4.3 skyrių).

Telbivudinas nėra citochromo P450 (CYP450) fermentų sistemos substratas, inhibitorius ar induktorius (žr. 5.3 skyrių). Todėl Sebivo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais dalyvaujant CYP450 sistemai tikimybė yra nedidelė.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėščių žiurkių ir triušių patelių tyrimai parodė, kad telbivudinas prasiskverbia pro placentos barjerą. Nėščių triušių patelių tyrimai parodė, kai pasireiškia toksinis poveikis motinai, gali būti ankstyvas jaunikių atsivedimas ir (ar) persileidimas.

Riboti klinikiniai duomenys (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių) nerodo poveikio apsigimimams, vartojant telbivudino pirmojo nėštumo trimestro metu, o daug duomenų (kurių yra daugiau kaip apie 1 000 nėštumų baigčių) po telbivudino vartojimo antruoju ir trečiuoju trimestrais nerodo toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui.

Sebivo nėštumo metu vartoti draudžiama, išskyrus tuos atvejus, kai nauda motinai yra didesnė už galimą riziką vaisiui.

Remiantis literatūros duomenimis, telbivudino vartojant antruoju ir (arba) trečiuoju nėštumo trimestrais sumažėja HBV perdavimo iš motinos kūdikiui rizika tais atvejais, jeigu telbivudino paskiriama kartu su hepatito B imunoglobulinu ir vakcina nuo hepatito B.

#### Žindymas

Telbivudino išsiskiria į žiurkių pieną. Nežinoma, ar telbivudino patenka į žmogaus pieną, todėl vartojančioms moterims žindyti draudžiama.

#### Vaisingumas

Nėra klinikinių duomenų apie telbivudino poveikį vyrų ar moterų vaisingumui. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su suaugusiais gyvūnais metu tiek žiurkių patinams, tiek patelėms skiriant telbivudino, jų visumas sumažėjo nedaug. Vieno atskiro tyrimo su nesubrenčiusiais gyvūnais metu abiejų lyčių gyvūnams skiriant telbivudino, nepageidaujamas poveikis visumui buvo didesnis (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Sebivo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas daugiausiai surinkti iš dviejų tyrimų, NV-02B-007 (GLOBE) ir NV-02B-015, kuriuose dalyvavo 1 699 lėtinis hepatitu B sergantys pacientai, dvigubai aklu būdu 104 savaites vartojo arba 600 mg per parą telbivudino (n = 847), arba lamivudino (n = 852).

104 savaičių trukmės klinikinių tyrimų metu registruotos nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo. Dažniausiai pasireiškiosios nepageidaujamos reakcijos buvo 3-iojo arba 4-ojo laipsnio kraujo kreatininezės aktyvumo padidėjimas (6,8 %), nuovargis (4,4 %), galvos skausmas (3,0 %) ir pykinimas (2,6 %).

## Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, suskirstytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir sutrikimų pasireiškimo dažnį, naudojant tokią klasifikaciją: labai dažni ( $\geq 1/10$ ); dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); labai reti ( $< 1/10\ 000$ ); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

**2 lentelė** Nepageidaujamos reakcijos

<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Reti*	Laktatacidozė
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Dažni	Svaigulys, galvos skausmas
Nedažni	Periferinė neuropatija, pakitęs skonis, hipoestezija, parestezija, sėdimųjų vietų skausmas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Dažni	Kosulys
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Dažni	Viduriavimas, padidėjęs lipazės aktyvumas kraujyje, pykinimas, pilvo skausmas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Išbėrimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Nedažni	Myopatija ar miozitas, artralgija, mialgija, galūnių skausmas, nugaros skausmas, raumenų spazmai, kaklo skausmas, šono skausmas
Reti*	Rabdomiolizė
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Dažni	Nuovargis
Nedažni	Bendras negalavimas
<b>Tyrimai</b>	
Dažni	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs amilazės aktyvumas kraujyje
Nedažni	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas

\* Ši nepageidaujama reakcija nustatyta vaistiniam preparatui esant rinkoje, tačiau jos nebuvo nustatyta kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu. Jos pasireiškimo dažnis apskaičiuotas statistiniu būdu, remiantis bendruoju klinikinių tyrimų metu telbivudino vartojusių pacientų skaičiumi (n = 8 914).

### Kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Kreatinkinazės aktyvumo padidėjimas*

Atlikus apibendrintą NV-02B-007 (GLOBE) ir NV-02B-015 tyrimų metu gautų duomenų analizę nustatyta, kad per 104 gydymo savaites 3-iojo ar 4-ojo laipsnio KK aktyvumo padidėjimas ( $> 7 \times \text{VNR}$ ) pasireiškė 12,6 % telbivudinu gydytų pacientų (n = 847) ir 4,0 % lamivudinu gydytų pacientų (n = 846). Dažniausiai KK aktyvumo padidėjimas buvo asimptominis, o, tęsiant gydymą, KK aktyvumas paprastai sumažėdavo iki kito vizito.



### *ALT aktyvumo padidėjimas*

Gydymo metu padidėjusio alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo pasireiškimo dažnio duomenys abiejose gydymo grupėse, remiantis AASLD (Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacijos, angl. *American Association for the Study of Liver Diseases*) apibrėžimu (ALT aktyvumo padidėjimas >2x nuo pradinio lygio ir >10x VNR), pateikti žemiau 3 lentelėje.

**3 lentelė Gydymo metu padidėjusio ALT aktyvumo suvestinė – susumuoti NV-02B-007 (GLOBE) ir NV-02B-015 tyrimų duomenys**

ALT aktyvumo padidėjimas: ALT aktyvumo padidėjimas >2x nuo pradinio lygio ir >10x VNR	Lamivudinas n/N (%)	Telbivudinas n/N (%)
Iš viso	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Nuo pradinio lygio iki 24-osios savaitės	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Nuo 24-osios savaitės iki tyrimo pabaigos	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Gydymo metu rekomenduojama reguliariai tirti kepenų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

### *Nutraukus gydymą pasireiškęs hepatito B paūmėjimas*

Sunkūs ūminiai hepatito B pasunkėjimai stebėti pacientams, kurie nutraukė hepatito B gydymą, įskaitant ir gydymą telbivudinu (žr. 4.4 skyrių).

Nutraukus gydymą padidėjusio alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo pasireiškimo dažnio duomenys abiejose gydymo grupėse išsamiai pateikiami toliau 4 lentelėje.

**4 lentelė Nutraukus gydymą padidėjusio ALT aktyvumo suvestinė – susumuoti NV-02B-007 (GLOBE) ir NV-02B-015 tyrimų duomenys**

	Lamivudinas n/N (%)	Telbivudinas n/N (%)
ALT aktyvumo padidėjimas	n/N (%)	n/N (%)
ALT aktyvumo padidėjimas >2x nuo pradinio lygio ir >10x VNR	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

### Rezultatai po 208 savaičių

Po 104 savaičių trukmės gydymo telbivudinu 78 % NV-02B-007 (GLOBE) tyrime dalyvavusių pacientų (530 iš 680) ir 82 % NV-02B-015 tyrime dalyvavusių pacientų (137 iš 167) buvo įtraukti į tęstinį CLDT004A203 tyrimą (žr. 5.1 skyrių), kurio metu vaistinio preparato vartojimas buvo tęsiamas iki 208-osios savaitės. Ilgalaikio saugumo nustatymo tyrimo populiaciją sudarė 655 pacientai, įskaitant 518 NV-02B-007 (GLOBE) tyrime dalyvavusių pacientų ir 137 NV-02B-015 tyrime dalyvavusių pacientus. Atlikus apibendrintą iki 104-osios savaitės ir iki 208-osios savaitės sumintų duomenų analizę nustatyta, kad bendrosios vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios. 3-iojo ar 4-ojo laipsnio KK aktyvumo padidėjimas naujai pasireiškė 15,9 % telbivudinu vartojusių pacientų, kurie buvo gydomi 208 savaites. Dažniausiai 3-iojo ar 4-ojo laipsnio KK aktyvumo padidėjimas buvo asimptominis ir grįžtamas.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Nėra duomenų apie sąmoningą telbivudino perdozavimą, bet vienam asmeniui netyčia jo perdozavus, simptomai nepasireiškė. Buvo tirtos 1 800 mg paros dozės, tris kartus didesnės už rekomenduojamą paros dozę, ir jos buvo gerai toleruojamos. Didžiausia toleruojama telbivudino dozė nėra nustatyta. Perdozavus, reikia nutraukti gydymą Sebivo ir, esant reikalui, skirti tinkamą palaikomąjį gydymą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Sisteminio poveikio priešvirusiniai preparatai, nukleozidai ir nukleotidai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AF11.

#### Veikimo mechanizmas

Telbivudinas yra sintetinis timidino nukleozido analogas, aktyviai veikiantis HBV DNR polimerazę. Jį ląstelės kinazės fosforilina ir verčia aktyvia trifosfato forma, kurios pusinės eliminacijos periodas ląstelėje yra 14 valandų. Telbivudino-5'-trifosfatas slopina HBV DNR polimerazę (atvirkštinę transkriptazę) konkuruodamas su natūraliu substratu, timidino 5'-trifosfatu. Telbivudino-5'-trifosfatas įsiterpia į viruso DNR ir sukelia DNR grandinės nutrūkimą, dėl ko slopinama HBV replikacija.

#### Farmakodinaminis poveikis

Telbivudinas slopina ir HBV pirmosios grandinės ( $EC_{50} = 0,12-1,3 \mu\text{M}$ ), ir antrosios grandinės ( $EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$ ) sintezę, stipriau slopina antrosios grandies susidarymą. Bet, net kai susidaro koncentracija iki  $100 \mu\text{M}$ , telbivudino-5'-trifosfatas neslopina ląstelių DNR  $\alpha$ ,  $\beta$ , ar  $\gamma$  polimerazių. Poveikio mitochondrijų struktūrai, funkcijai bei DNR kiekiui tyrimuose, kai koncentracija buvo iki  $10 \mu\text{M}$ , pastebimų toksinių reiškinių telbivudinas nesukėlė ir *in vitro* nedidino pieno rūgšties susidarymo.

Telbivudino priešvirusinis aktyvumas *in vitro* buvo vertinamas HBV ekspresuojančioje žmogaus hepatomos ląstelių linijoje 2.2.15. Efektyviai 50 % viruso sintezę slopinusi telbivudino koncentracija ( $EC_{50}$ ) buvo maždaug  $0,2 \mu\text{M}$ . Telbivudinas specifiskai veikia hepatito B virusą ir susijusius hepadnavirusus. Telbivudinas nebuvo aktyvus prieš ŽIV *in vitro*. Telbivudino aktyvumo prieš ŽIV nebuvimas klinikinių tyrimų metu nebuvo vertintas. Gauta pranešimų apie laikiną ŽIV-1 RNR sumažėjimą sulėidus telbivudino pacientams, kuriems nebuvo skirtas antiretrovirusinis gydymas. Klinikinė šių sumažėjimų reikšmė nebuvo nustatyta.

#### Klinikinė patirtis

Ilgalaikio (104 savaitių) gydymo Sebivo saugumo ir efektyvumo duomenys buvo vertinti dviejų aktyvių preparatu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 1 699 lėtiniu hepatitu B sergantys pacientai (NV-02B-007 (GLOBE) ir NV-02B-015).

#### NV-02B-007 (GLOBE) tyrimas

NV-02B-007 (GLOBE) tyrimas yra randomizuotas, dvigubai aklas, keliose šalyse atliktas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame telbivudinas buvo lyginamas su lamivudinu, preparatus skiriant 104 savaites 1 367 nukleozidais anksčiau negydytiems lėtiniu hepatitu B sergantiems pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, ir kurių organizme nebuvo HBeAg. Dauguma tyrime dalyvavusių pacientų buvo azijiečiai. Dažniausi HBV genotipai buvo B (26 %) ir C (51 %). Nedaug (iš viso 98) baltųjų pacientų vartojo telbivudiną. Pirminė duomenų analizė buvo atlikta, kai visi pacientai tyrime jau buvo dalyvavę 52 savaites.

*Pacientai, kurių organizme yra HBeAg:* Vidutinis pacientų amžius buvo 32 metai, 74 % sudarė vyrai, 82 % - azijiečiai, 12 % - baltieji, o 6 % anksčiau buvo gydyti alfa interferonu.

*Pacientai, kurių organizme nėra HBeAg:* Vidutinis pacientų amžius buvo 43 metai, 79 % sudarė vyrai, 65 % - azijiečiai, 23 % - baltieji, o 11 % anksčiau buvo gydyti alfa interferonu.

#### *52-ąją savaitę gauti klinikiniai rezultatai*

Klinikiniai ir virologiniai efektyvumo tikslai buvo atskirai vertinti pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, ir pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, grupėse. Pirminis terapinio atsako tikslas buvo sudėtinis serologinis, jam pasiekti reikia HBV DNR slopinimo iki  $<5 \log_{10}$  kopijų/ml, kartu su HBeAg išnykimu iš serumo arba ALT sumažėjimu iki normos. Antriniai tikslai buvo histologinis atsakas, ALT sumažėjimas iki normos ir įvairūs priešvirusinio aktyvumo parametrai.

Nežiūrint į pradines vertes, daugumai Sebivo vartojusių pacientų buvo gautas histologinis, virologinis, biocheminis ir serologinis atsakas. Kai pradinis ALT aktyvumas buvo  $>2x$  VNR ir pradinis HBV DNR buvo  $<9 \log_{10}$  kopijų/ml, HBeAg serokonversijos dažnis buvo didesnis pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, grupėje. Pacientams, kurių HBV DNR koncentracija iki 24 savaitės sumažėjo iki  $<3 \log_{10}$  kopijų/ml, gautas optimalus atsakas į gydymą; priešingai, pacientams, kurių HBV DNR koncentracija 24-ą savaitę buvo  $>4 \log_{10}$  kopijų/ml, 52-ą savaitę registruota mažiau teigiamų išeičių.

Pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, grupėje telbivudinas buvo pranašesnis už lamivudiną pagal terapinį atsaką (75,3 %, lyginant su 67,0 % pacientų, kuriems gautas atsakas;  $p = 0,0047$ ). Pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, grupėje telbivudinas nebuvo pranašesnis už lamivudiną (75,2 % ir 77,2 % pacientų, kuriems gautas atsakas;  $p = 0,6187$ ). Priklausymas baltųjų etninei grupei buvo siejamas su blogesniu atsaku į gydymą abiem priešvirusiniais preparatais NV-02B-007 (GLOBE) tyrimo metu, tačiau tyrime dalyvavo labai nedidelis skaičius baltųjų ( $n = 98$ ).

24-ą savaitę, 203 pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, ir 177 pacientams, kurių organizme nebuvo HBeAg, buvo pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija. Iš minėtų pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, 52-ą savaitę 95 % pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija, 39 % įvyko HBeAg serokonversija, 90 % ALT sumažėjo iki normos ir 0,5 % pasireiškė atsparumas 48-ą savaitę. Panašiai, iš minėtų pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, 52-ą savaitę 96 % pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija, 79 % ALT sumažėjo iki normos ir 0 % pasireiškė atsparumas 48-ą savaitę.

Gauti virologiniai, biocheminiai ir serologiniai rezultatai nurodyti 5 lentelėje, o histologinio atsako – 6 lentelėje.

**5 lentelė Virologiniai, biocheminiai ir serologiniai rezultatai 52-ą savaitę NV-02B-007 (GLOBE) tyrimo metu**

Atsako parametras	Yra HBeAg (n = 921)		Nėra HBeAg (n = 446)	
	Telbivudinas 600 mg (n = 458)	Lamivudinas 100 mg (n = 463)	Telbivudinas 600 mg (n = 222)	Lamivudinas 100 mg (n = 224)
Vidutinis HBV DNR sumažėjimas, lyginant su pradine verte ( $\log_{10}$ kopijų/ml) $\pm$ VSP <sup>1,2,3</sup>	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% Pacientų, kuriems pasiekta PGR būdu nenustatoma HBV DNR koncentracija	60 %*	40 %	88 %*	71 %
ALT sumažėjimas iki normos <sup>4</sup>	77 %	75 %	74 %	79 %
HBeAg serokonversija <sup>4</sup>	23 %	22 %	-	-
HBeAg išnykimas <sup>5</sup>	26 %	23 %	-	-

<sup>1</sup> VSP: Vidutinė standartinė paklaida

<sup>2</sup> Roche COBAS Amplicor<sup>®</sup> PGR testas (apatinė nustatoma HbV  $\leq 300$  kopijų/ml).

<sup>3</sup> Ir telbivudina vartojusių, ir lamivudina vartojusių grupėse, atitinkamai, pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, buvo n = 443 ir n = 444, o pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, buvo n = 219 ir n = 219. Skirtumai tarp populiacijų atsirado dėl pacientų iškritimo iš tyrimo ir trūkstamų HBV DNR verčių 52 savaitę.

<sup>4</sup> Ir telbivudina vartojusių, ir lamivudina vartojusių grupėse, atitinkamai, pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, buvo n = 440 ir n = 446, o pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, buvo n = 203 ir n = 207. ALT sumažėjimas iki normos vertintas tik tiems pacientams, kurių pradinis ALT > VNR.

<sup>5</sup> Atitinkamai, n = 432 ir n = 442 telbivudina vartojusių ir lamivudina vartojusių grupėse. HBeAg serokonversija ir išnykimas vertinti tik tiems pacientams, kuriems pradžioje buvo nustatyta HBeAg.

\*p < 0,0001

**6 lentelė Histologinis atsakas ir Ishak fibrozės balo pokytis 52-ą savaitę NV-02B-007 (GLOBE) tyrimo metu**

	Yra HBeAg (n = 921)		Nėra HBeAg (n = 446)	
	Telbivudinas 600 mg (n = 384) <sup>1</sup>	Lamivudinas 100 mg (n = 386) <sup>1</sup>	Telbivudinas 600 mg (n = 199) <sup>1</sup>	Lamivudinas 100 mg (n = 207) <sup>1</sup>
<b>Histologinis atsakas<sup>2</sup></b>				
Pagerėjo	71 %*	61 %	71 %	70 %
Nepagerėjo	17 %	24 %	21 %	24 %
<b>Ishak fibrozės balas<sup>3</sup></b>				
Pagerėjo	42 %	47 %	49 %	45 %
Nepakito	39 %	32 %	34 %	43 %
Pablogėjo	8 %	7 %	9 %	12 %
<b>Nėra biopsijos 52-ą savaitę</b>	12 %	15 %	9 %	7 %

<sup>1</sup> Pacientai, vartoję vieną ar daugiau tiriamojo vaistinio preparato dozių, kurių pradinės biopsijos buvo galima įvertinti, ir, kurių pradinis Knodell histologinio aktyvumo indeksas (HAI) balas buvo >3.  
<sup>2</sup> Histologinis atsakas apibrėžiamas, kaip Knodell nekrozės ir uždegimo balo sumažėjimas  $\geq 2$  taškais, lyginant su pradine verte, be Knodell fibrozės balo pablogėjimo.  
<sup>3</sup> Ishak fibrozės balo pagerėjimas buvo tada, kai 52-ą savaitę, lyginant su pradine verte, Ishak fibrozės balas sumažėjo  $\geq 1$  tašku.  
 \*p = 0,0024

*104-ąją savaitę gauti klinikiniai rezultatai*

Bendrai, telbivudiną vartojusių pacientų klinikiniai rezultatai 104-ąją savaitę buvo panašūs į 52-osios savaitės rezultatus ir tai parodė, kad gydymo telbivudinu veiksmingumas išlieka pacientams, kuriems gydymas tęsiamas toliau.

Pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, terapinis atsakas (63 %, lyginant su 48 %; p < 0,0001) ir pagrindiniai antriniai tyrimo tikslai (vidutinis  $\log_{10}$  HBV DNR sumažėjimas -5,74, lyginant su -4,42; p < 0,0001, pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija: 56 %, lyginant su 39 %; p < 0,0001 ir ALT aktyvumo sumažėjimas iki normos: 70 %, lyginant su 62 %) parodė didesnius skirtumus tarp, atitinkamai, telbivudino ir lamivudino grupių 104-ąją savaitę. Poslinkis link didesnio HBeAg išnykimo (35 %, lyginant su 29 %) ir serokonversijos (30 %, lyginant su 25 %) dažnio taip pat buvo nustatytas telbivudino grupėje. Dar daugiau, pacientų, kurių atrankos metu ALT aktyvumas buvo  $\geq 2x$  VNR (320), grupėje reikšmingai didesnei telbivudinu gydytų pacientų daliai 104-ąją savaitę buvo HBeAg serokonversija, lyginant su lamivudinu gydytais pacientais (atitinkamai 36 % ir 28 %).

Iki 104-osios savaitės pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, terapinio atsako (78 %, lyginant su 66 %) ir pagrindiniai antrinių tyrimo tikslų (vidutinis  $\log_{10}$  HBV DNR sumažėjimas -5,00, lyginant su -4,17, ir pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija 82 %, lyginant su 57 %; p < 0,0001) skirtumai telbivudino grupėje buvo didesni. Iki 104-osios savaitės ALT aktyvumo sumažėjimo iki normos dažnis (78 %, lyginant su 70 %) išliko didesnis.

*Galimybė numatyti rezultatus 24-ąją savaitę*

24-ąją savaitę telbivudinu gydytų 203 pacientų, kurių organizme buvo HBeAg (44 %), ir 177 pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg (80 %), kraujyje buvo pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija.

Ir tiems pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, ir tiems, kurių organizme nebuvo HBeAg, pagal 24-ąją savaitę gautus HBV DNR rezultatus buvo galima numatyti ilgalaikį teigiamą poveikį. Telbivudiną vartojusiems pacientams, kuriems iki 24-osios savaitės pasiekta PGR testo būdu nenustatoma HBV DNR koncentracija, 104-ąją savaitę buvo pasiektas didžiausias pasiektos nenustatomos HBV DNR koncentracijos ir HBeAg serokonversijos (pacientams, kurių organizme buvo HBeAg) dažnis ir mažiausias virusų padaugėjimo bendrasis dažnis.

7 lentelėje pateikti 104-ąją savaitę gauti baigčių rezultatai, atsižvelgiant į 24-ąją savaitę nustatytą HBV DNR kiekį, pacientams, kurių organizme buvo, ar nebuvo HBeAg.

**7 lentelė Pagrindiniai 104-ąją savaitę pasiekti veiksmingumo tyrimo tikslai pagal 24-ąją savaitę nustatytą HBV DNR kiekį telbivudiniu gydytiems pacientams NV-02B-007 (GLOBE) tyrimo metu**

HBV DNR 24-ąją savaitę	104-ą savaitę pasiekti pagrindiniai efektyvumo tikslai pagal 24-os savaitės rezultatus				
	Terapinis atsakas n/N (%)	Nenustatoma HBV DNR koncentracija n/N (%)	HBeAg serokonversija n/N (%)	ALT aktyvumo sumažėjimas iki normos n/N (%)	Virusų padaugėjimas* n/N (%)
<b>Yra HBeAg</b>					
<300 kopijų/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopijų/ml to <3 log <sub>10</sub> kopijų/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log <sub>10</sub> kopijų/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	22/186 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
<b>Nėra HBeAg</b>					
<300 kopijų/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopijų/ml to <3 log <sub>10</sub> kopijų/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log <sub>10</sub> kopijų/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = neaktualu

\* Virusų padaugėjimas: „1 log virš žemiausio taško“, apibrėžimas, vertintas 104-ąją savaitę.

#### NV-02B-015 tyrimas

NV-02B-007 (GLOBE) klinikinio tyrimo metu gauti veiksmingumo ir saugumo duomenys buvo patvirtinti atliekant NV-02B-015 tyrimą. Pastarasis klinikinis tyrimas yra III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas tyrimas, kurio metu telbivudino 600 mg vieną kartą per parą dozė buvo palyginta su lamivudino 100 mg vieną kartą per parą dozė, šiuos preparatus 104 savaites skiriant 332 nukleozidų analogais anksčiau negydytiems lėtiniu hepatitu B sergantiems kiniečiams, kurių organizme buvo arba nebuvo HBeAg.

CLDT600A2303 tyrimas – per 208 savaites gauti klinikiniai rezultatai

CLDT600A2303 tyrimas buvo atviras 104 savaičių trukmės tęstinis tyrimas, kuriame dalyvavo lėtiniu hepatitu B sirgę pacientai, kai jų liga buvo kompensuota ir kai jie anksčiau 2 metus buvo gydomi telbivudinu, įskaitant NV-02B-007 (GLOBE) ir NV-02B-015 tyrimuose dalyvavusius pacientus; skiriant nepertraukiamą gydymą telbivudinu, vaistinio preparato veiksmingumo ir saugumo duomenys buvo nustatomi po 156 savaičių ir po 208 savaičių. Pacientams, kuriems 24-ąją savaitę pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija, po 156 savaičių ir po 208 savaičių pasireiškė geresnės išeitys (žr. 8 lentelę).

**8 lentelė Apibendrintų NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 ir CLDT600A2303 tyrimų metu gautų veiksmingumo duomenų analizė**

	52-oji savaitė	104-oji savaitė	156-oji savaitė	208-oji savaitė
<b><i>Pacientai, kurių organizme buvo HBeAg (n = 293*)</i></b>				
Išliko nenustatoma HBV DNR koncentracija (<300 kopijų/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
Išliko nenustatoma HBV DNR koncentracija (<300 kopijų/ml), kai 24-ąją savaitę HBV DNR nebuvo nustatoma	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (136/150)	87,9 % (109/124)
Kumuliacinis HBeAg serokonversijos dažnis (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Kumuliacinis HBeAg serokonversijos dažnis pacientams, kuriems 24-ąją savaitę pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija (%)	40,1 % (65/162)	52,3 % (85/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Išliko normali ALT koncentracija	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
<b><i>Pacientai, kurių organizme nebuvo HBeAg (n = 209*)</i></b>				
Išliko nenustatoma HBV DNR koncentracija (<300 kopijų/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
Išliko nenustatoma HBV DNR koncentracija (<300 kopijų/ml), kai 24-ąją savaitę HBV DNR nebuvo nustatoma	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Išliko normali ALT koncentracija	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

\* Pacientams, kuriems pradėdant dalyvauti CLDT600A2303 tyrime nebuvo nustatyta virusų atsparumo, buvo 502 (29) pacientų organizme buvo HBeAg, o 209 pacientų organizme nebuvo HBeAg.

CLDT600ACN04E1 tyrimas – gydymo įtaka kepenų histologinei struktūrai

CLDT600ACN04E1 tyrimo metu iširti esantys kepenų histologinės struktūros pokyčiai 57 pacientams, kuriems atliktos dvi kepenų biopsijos prieš pradėdant dalyvauti tyrime ir po vidutinio 260,8 savaičių trukmės gydymo (38 pacientų organizme buvo HBeAg, o 19 pacientų organizme nebuvo HBeAg).

- Vidutinis Knodell nekrozės ir uždegimo įvertinimo balas nuo 7,6 (SN 2,9) vertės prieš pradėdant dalyvauti tyrime sumažėjo ( $p < 0,0001$ ) iki 1,4 (SN 0,9), o vidutinis pokytis buvo -6,3 (SN 2,8).  $\leq 3$  Knodell nekrozės ir uždegimo įvertinimo balas (t. y., nekrozės ir uždegimo nenustatoma ar jie yra minimalūs) įvertintas 98,2 % (56 iš 57) pacientų.
- Vidutinis Ishak balas nuo 2,2 (SN 1,1) vertės prieš pradėdant dalyvauti tyrime pagerėjo ( $p < 0,0001$ ) iki 0,9 (SN 1,0), o vidutinis pokytis buvo -1,3 (SN 1,3).  $\leq 1$  Ishak fibrozės balas (t. y., fibrozės nebuvo ar ji buvo minimali) įvertintas 84,2 % (48 iš 57) pacientų.

Knodell nekrozės ir uždegimo įvertinimo balo bei Ishak balo pokyčiai buvo panašūs tiek pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, tiek tiems, kurių organizme nebuvo HBeAg.

CLDT600A2303 tyrimas – HBeAg atsako trukmė nutraukus gydymą

CLDT600A2303 tyrimo metu taip pat buvo stebimi tie NV-02B-007 (GLOBE) ar NV-021-015 tyrimuose dalyvavę pacientai, kurių organizme buvo HBeAg ir kuriems buvo nutrauktas gydymas. Šie pacientai telbivudino vartojo  $\geq 52$  savaites, ir jiems  $\geq 24$  savaites nebuvo nustatoma HBeAg bei paskutiniojo dar vartojant vaistinio preparato įvykusio vizito metu HBV DNR kiekis buvo  $< 5 \log_{10}$  kopijų/ml. Gydymo trukmės mediana buvo 104 savaitės. Nutraukus vaistinio preparato vartojimą (stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 120 savaičių), daugiau telbivudino vartojusių pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, ir toliau nebuvo nustatoma HBeAg (83,3 %; 25/30) bei išliko HBeAg serokonversija (79,2 %; 19/24). Pacientams, kuriems išliko HBeAg serokonversija, vidutinis HBV DNR kiekis buvo  $3,3 \log_{10}$  kopijų/ml; o 73,7 % pacientų HBV DNR kiekis buvo  $< 4 \log_{10}$  kopijų/ml.

Atsparumo pasireiškimas klinikoje

Genotipinio atsparumo tyrimas NV-02B-007 (GLOBE;  $n = 680$ ) tyrimo metu buvo atliekamas pacientams, kuriems pasireiškė virusologinis atkrytis (patvirtintas HBV DNR kiekio padidėjimas  $\geq 1 \log_{10}$  kopijų/ml lyginant su mažiausiąja verte).

48-ąją savaitę atitinkamai 5 % (23 iš 458) pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, ir 2 % (5 iš 222) pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, pasireiškė virusologinis atkrytis ir buvo nustatoma atsparumą sukeliančių mutacijų turinčių virusų.

NV-02B-007 (GLOBE) ir CLDT600A2303 tyrimai – kumuliacinio genotipinio atsparumo dažnis

Pirminė kumuliacinio genotipinio atsparumo dažnio 104-ąją savaitę ir 208-ąją savaitę analizė atlikta naudojant ITT populiacijos duomenis, į ją įtraukti visų pacientų, kurie tęsė vaistinio preparato vartojimą iki 4 metų duomenys, nepriklausomai nuo HBV DNR kiekio. 517 iš 680 (t. y., 76 %) telbivudino vartojusių pacientų, kurie iš pradžių dalyvavo pagrindiniame NV-02B-007 (GLOBE) tyrime, buvo įtraukti į tyrimą CLDT600A2303, kurio metu gydymas telbivudinu buvo tęsiamas iki 208 savaičių. 159 iš šių 517 pacientų (135 pacientų organizme buvo HBeAg, o 24 pacientų organizme nebuvo HBeAg) buvo nustatoma HBV DNR koncentracija.

104-ąją savaitę kumuliacinis genotipinio atsparumo dažnis buvo 25,1 % (115 pacientų iš 458) pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, ir 10,8 % (24 pacientams iš 222) pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg.

Bendrojoje ITT populiacijoje kumuliacinis atsparumo dažnis ketvirtaisiais metais pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, ir tiems, kurių organizme nebuvo HBeAg, buvo, atitinkamai, 40,8 % (131 iš 321) ir 18,9 % (37 iš 196).



Kumuliacinis genotipinio atsparumo pasireiškimo dažnis buvo apskaičiuotas taikant matematinį modelį, kai buvo vertinami tik tų pacientų duomenys, kuriems atitinkamų metų pradžioje buvo pasiekta nenustatoma HBV DNA koncentracija. Kumuliacinis atsparumo dažnis ketvirtaisiais metais pacientams, kurių organizme buvo HbeAg, ir tiems, kurių organizme nebuvo HbeAg, buvo atitinkamai 22,3 % ir 16,0 %.

Nagrinėjant pacientų, kuriems NV-02B-007 (GLOBE) tyrimo metu iki 104-osios savaitės padaugėjo virusų, duomenis, nustatyta, kad atsparumo dažnis buvo mažesnis pacientų, kurių HBV DNR kiekis 24-ąją savaitę buvo <300 kopijų/ml, grupėje, nei pacientų, kurių HBV DNR kiekis 24-ąją savaitę buvo ≥300 kopijų/ml, grupėje. Pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, ir, kurių HBV DNR kiekis 24-ąją savaitę buvo <300 kopijų/ml, atsparumas buvo 1 % (3/203) 48-ąją savaitę ir 9 % (18/203) 104-ąją savaitę, o pacientų, kurių HBV DNR kiekis buvo ≥300 kopijų/ml, atsparumas buvo 8 % (20/247) 48-ąją savaitę ir 39 % (97/247) 104-ąją savaitę. Pacientams, kurių organizme nebuvo HBeAg, ir, kurių HBV DNR kiekis 24-ąją savaitę buvo <300 kopijų/ml, 48-ąją savaitę atsparumas buvo 0 % (0/177) ir 5 % (9/177) 104-ąją savaitę, o pacientų, kurių HBV DNR kiekis buvo ≥300 kopijų/ml, atsparumas buvo 11 % (5/44) 48-ąją savaitę ir 34 % (15/44) 104-ąją savaitę.

#### Genotipinių mutacijų pobūdis ir kryžminis atsparumas

203 tinkamų vertinimui tiriamųjų porų, kuriose NV-02B-007 (GLOBE) tyrimo metu 104-ąją savaitę HBV DNR kiekis buvo ≥1 000 kopijų/ml, genotipinė analizė parodė, kad pagrindinė su atsparumu telbivudinui susijusi mutacija buvo rtM204I, dažnai susijusi su rtL180M ir rtL80I/V mutacijomis ir nedažnai – su rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I ir rtA200V mutacijomis. Su genotipinio atsparumo vaistiniam preparatui vystymusi susiję faktoriai prieš pradedant tyrimą buvo: gydymas lamivudinu, didesnis pradinis HBV DNR kiekis, mažesnis pradinis ALT aktyvumas serume ir didesnis kūno svoris ar didesnis KMI. Gydymo atsako rodikliai, pagal kuriuos 24-ąją savaitę buvo galima numatyti atsparumo vaistiniam preparatui išsivystymą 104-ąją savaitę, buvo HBV DNR kiekis >300 kopijų/ml ir padidėjęs ALT aktyvumas serume.

50 HBV štamų, gautų CLDT600A2303 tyrimo metu iš telbivudinu gydytų pacientų organizmų 208-ąją savaitę, genotipinė analizė parodė, kad atsparumo duomenys yra panašūs į gautuosius 104-ąją savaitę. Genetinėse sekose, kuriose susidaro genotipinio atsparumą sukianti M204I mutacija, visada buvo nustatomos konversijos pozicijose 80, 180 ir polimorfinėse pozicijose 91, 229. Labiausiai tikėtina, kad šios mutacijos yra kompensuojamosios. Telbivudinu gydytiems pacientams, kuriems iki 208-osios savaitės pasireiškė virusų padaugėjimas, nustatyta viena atskira rtM204V mutacija ir dvi rtM204I/V/M mutacijos. Naujų mutacijų nerasta.

Tarp HBV nukleozidų analogų stebėtas kryžminis atsparumas (žr. 4.4 skyrių). Ląstelių kultūrų bandiniuose lamivudinu atsparūs HBV štamai, kuriuose buvo arba rtM204I mutacija, arba rtL180M/rtM204V dupleksa mutacija, buvo ≥1 000 kartų mažiau jautrūs telbivudinui. Ląstelių kultūroje tiriant HBV, kuriuose buvo atsparumą adefovirui sąlygojančios mutacijos rtN236T arba rtA181V, jie buvo atitinkamai apie 0,3 karto ir 4 kartus mažiau jautrūs telbivudinui (žr. 4.4 skyrių).

#### **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Vienkartinės dozės ir kartotinių telbivudino dozių farmakokinetika buvo tirta dalyvaujant sveikiems savanoriams ir lėtiniu hepatitu B sergantiems pacientams. Telbivudino rekomenduojamos 600 mg dozės farmakokinetika lėtiniu hepatitu B sergantiems pacientams nebuvo tirta. Tačiau abiejų šių populiacijų telbivudino farmakokinetika yra panaši.

##### Absorbcija

Sveikiems savanoriams (n = 42) išgėrusi vienkartinę 600 mg telbivudino dozę, didžiausia telbivudino koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) buvo  $3,2 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$  (vidurkis  $\pm$  SN), jos susidarymo mediana buvo 3,0 valandos po pavartojimo. Telbivudino plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivė (*angl. area under the plasma concentration-time curve* ( $AUC_{0-\infty}$ )) buvo  $28,0 \pm 8,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (vidurkis  $\pm$  SN). Sisteminės ekspozicijos rodikliai ( $C_{max}$ , AUC) tarp individų (CV %) paprastai svyravo maždaug 30 %.

### *Maisto poveikis išgerto vaistinio preparato absorbcijai*

Kai vienkartinė 600 mg dozė buvo vartojama valgio metu, telbivudino absorbcija ir ekspozicija nepakito.

### Pasiskirstymas

*In vitro* nedaug telbivudino jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (3,3 %).

### Biotransformacija

Žmonėms paskyrus <sup>14</sup>C-telbivudino, telbivudino metabolitų nenustatyta. Telbivudinas nėra citochromo P450 (CYP450) fermentų sistemos substratas, inhibitorius ar induktorius.

### Eliminacija

Po didžiausios koncentracijos susidarymo, telbivudino koncentracija plazmoje mažėja biekspONENTIŠKAI, galutinis pusinės eliminacijos periodas ( $t_{1/2}$ ) yra  $41,8 \pm 11,8$  valandų. Daugiausia telbivudino eliminuojama ekskretuojant nepakitusį vaistinį preparatą į šlapimą. Telbivudino inkstų klirensas yra panašus į normalų glomerulų filtracijos greitį, todėl atrodo, kad filtracija yra pagrindinis ekskrecijos būdas. Išgėrus vienkartinę 600 mg telbivudino dozę, per 7 dienas į šlapimą išsiskiria apie 42 % vaistinio preparato dozės. Kadangi pagrindinis eliminacijos būdas yra ekskrecija pro inkstus, pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų sutrikimas, ir tiems, kuriems atliekama hemodializė, reikia koreguoti intervalą tarp dozių (žr. 4.2 skyrių).

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Telbivudino farmakokinetika yra proporcinga dozei, kai vaistinio preparato vartojama 25 mg – 1 800 mg dozėmis. Vartojant vieną kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija pasiekama po 5-7 dienų, kai dėl kumuliacijos sisteminė ekspozicija padidėjo 1,5 karto, tai rodo, kad efektyvios kumuliacijos pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 15 valandų. Vieną kartą per parą vartojant 600 mg telbivudino, plazmoje susidaro maždaug 0,2-0,3 µg/ml pusiausvyrinė koncentracija.

### Ypatingos populiacijos

#### *Lytis*

Nėra reikšmingų su lytimi susijusių telbivudino farmakokinetikos skirtumų.

#### *Rasė*

Nėra reikšmingų su rase susijusių telbivudino farmakokinetikos skirtumų.

#### *Vaikai ir senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)*

Nėra atlikti tyrimai su vaikais ir senyvu pacientų farmakokinetikos tyrimų.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Telbivudino farmakokinetika po vienkartinės dozės (200, 400 arba 600 mg) tirta pacientams (nesergantiems lėtiniu hepatitu B), kuriems buvo įvairaus sunkumo inkstų pažeidimas (vertinant pagal kreatinino klirensą). Remiantis 9 lentelėje nurodytais duomenimis, pacientams, kurių kreatinino klirensas <50 ml/min., rekomenduojama koreguoti intervalą tarp telbivudino dozių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

**9 lentelė** Telbivudino farmakokinetikos parametrai (vidurkis ± SN) asmenims, kuriems yra įvairaus laipsnio inkstų pažeidimas

	Inkstų funkcija (kreatinino klirensas ml/min.)				
	Normali funkcija (>80) (n = 8) 600 mg	Nesunkus sutrikimas (50-80) (n = 8) 600 mg	Vidutinio sunkumo sutrikimas (30-49) (n = 8) 400 mg	Sunkus sutrikimas (<30) (n = 6) 200 mg	PSIL/ Hemo dializė (n = 6) 200 mg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
AUC <sub>0-∞</sub> (µg•h/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
KL <sub>INKSTŲ</sub> (ml/min.)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	17 ± 6,7	-

### *Sutrikusi inkstų funkcija, kai atliekama hemodializė*

Hemodializė (per 4 valandas) maždaug 23 % sumažina sisteminę telbivudino ekspoziciją. Pakoregavus intervalą tarp dozių pagal kreatinino klirensą, dozė nereikia keisti įprastinės hemodializės metu (žr. 4.2 skyrių). Telbivudiną vartoti po hemodializės.

### *Kepenų pažeidimas*

Telbivudino farmakokinetika buvo tirta pacientams (nesergantiems lėtiniu hepatitu B), kuriems buvo įvairaus sunkumo kepenų pažeidimas ir keletui pacientų, kuriems buvo kepenų nepakankamumas. Jokių reikšmingų telbivudino farmakokinetikos pakitimų nestebėta asmenims, kurių kepenys pažeistos, lyginant su asmenimis, kurių kepenys nėra pažeistos. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad pacientams, kuriems yra kepenų pažeidimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

## **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo iki klinikinių tyrimų duomenys specifinio poveikio žmogui nerodo. Nenustatyta galimo telbivudino kancerogeninio poveikio. Standartinių tyrimų metu nenustatyta tiesioginio toksinio telbivudino poveikio reprodukcijai. Kai žiurkėms buvo skiriamos tokios telbivudino dozės, po kurių susidarė 37 kartus didesnė koncentracija už tą, kuri susidaro žmogui pavartojus gydomąją dozę (600 mg), padidėjo persileidimų ir ankstyvųjų gimimų atsivedimo dažnis. Manoma, kad šie reiškiniai pasireiškė dėl toksinio poveikio patelėms.

Poveikis vislumui buvo tirtas įprastų iki klinikinių tyrimų su suaugusiomis žiurkėmis metu, taip pat kaip toksinio poveikio nesubrendusiems gyvūnams tyrimo dalis.

Suaugusių žiurkių vislumas sumažėjo, kai tiek žiurkių patinams, tiek patelėms buvo skiriama 500 mg/kg arba 1000 mg/kg kūno svorio telbivudino dozė per parą (nustatytas mažesnis vislumo rodiklis lyginant su atitinkamais kontroliniais gyvūnais). Spermos morfologijos ir funkcijos sutrikimų nenustatyta, o sėklidės ir kiaušidės histologiškai ryškiau nepakito.

Kitų atliktų tyrimų metu, kai arba žiurkių patinams, arba patelėms buvo skiriama iki 2000 mg/kg kūno svorio telbivudino dozė per parą (t.y. sisteminė preparato ekspozicija buvo maždaug 6-14 kartų didesnė už tą, kuri būna žmogaus organizme) ir gyvūnai buvo poruojami su preparato negavusiomis žiurkėmis, vislumo sutrikimų nenustatyta.

Toksinio poveikio tyrimo su nesubrendusiais gyvūnais metu žiurkėms preparato buvo skiriama nuo 14 dienos iki 70 dienos nuo gimimo, ir vėliau gyvūnai buvo poruojami su kitos vados žiurkėmis, kurios gavo to paties preparato. Žiurkių porų, kurioms buvo skirta  $\geq 1000$  mg kūno svorio preparato dozė per parą, vislumas sumažėjo, t.y. nustatyti sumažėję vislumo ir poravimosi rodikliai bei mažesnis apvaisinimo dažnis. Tačiau toms patelėms, kurios susiporavo sėkmingai, kiaušidžių ir gimdos rodikliai nepakito.

Preparato dozė, kai nenustatoma nepageidaujamo poveikio (angl. *no observed adverse effect level* – *NOAEL*) vislumui ar poravimosi rodikliams, lygi 250 mg/kg kūno svorio per parą; tai atitinka 2,5-2,8 karto didesnę sistemine preparato ekspoziciją už tą, kuri būna žmogaus, kurio inkstų veikla normali, organizme, pavartojus terapinę dozę.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Magnio stearatas

#### Tabletės dangalas

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Talkas

Hipromeliozė

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniui preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Pakuotės pobūdis ir jos turinys**

PVC/rafininio lizdinės plokštelės

Pakuotės dydis: 28 ar 98 plėvele dengtos tabletės

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

**7. REGISTRUOTOJAS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Jungtinė Karalystė

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2007 m. balandžio 24 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. gruodžio 16 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sebivo 20 mg/ml geriamasis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml tirpalo yra 20 mg telbivudino (*Telbivudinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: 600 mg geriamojo tirpalo dozėje (30 ml) yra apytiksliai 47 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas

Skaidrus, bespalvis ar blyškiai geltonos spalvos tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Sebivo skirtas suaugusiųjų lėtinio hepatito B gydymui, kai kepenų liga yra kompensuota ir nustatyta virusų replikacija, nuolat padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas kraujo serume ir histologiniu tyrimu patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Apie gydymo Sebivo paskyrimą reikia svarstyti tik tuomet, kai nėra kitų priešvirusinių preparatų, pasižyminčių didesniu genetiniu barjeru atsparumui išsivystyti, arba šių vaistinių preparatų vartoti netikslinga.

Tyrimų duomenys ir ypatingų pacientų grupių charakteristikos, kuriomis grindžiama ši indikacija, nurodytos 5.1 skyriuje.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti turėtų gydytojas, turintis lėtinio hepatito B gydymo patirties.

#### Dozavimas

##### *Suaugusiesiems*

Rekomenduojama Sebivo dozė yra 30 ml, kuri atitinka 600 mg dozę, vieną kartą per parą.

##### *Būklės stebėjimas gydymo metu*

Nustatyta, kad atsakas į gydymą 24-ąją savaitę yra geras prognostinis ilgalaikio atsako rodmuo (žr. 7 lentelę 5.1 skyriuje). HBV DNR koncentraciją reikia nustatyti praėjus 24 savaitėms nuo gydymo pradžios, kad būtų įsitikinta, jog pasiekta visiška viruso supresija (HBV DNR kiekis mažesnis kaip 300 kopijų/ml). Pacientams, kuriems po 24 savaičių nuo gydymo pradžios nustatoma HBV DNR, reikia apsvarstyti gydymo pakeitimo galimybę.

HBV DNR koncentraciją reikia tirti kas 6 mėnesius, kad būtų įsitikinta, jog išlieka atsakas į gydymą. Jeigu pacientams, kuriems iš pradžių pasireiškia atsakas į gydymą, vėliau bet kuriuo metu nustatoma HBV DNR, reikia apsvarstyti gydymo pakeitimo galimybę. Optimalaus gydymo pasirinkimas turi būti paremtas atsparumo tyrimais.

#### Gydymo trukmė

Optimali gydymo trukmė nėra žinoma. Spėndžiant dėl gydymo nutraukimo, reikia atsižvelgti į tai, kad:

- Kepenų ciroze nesergančius pacientus, kurių organizme yra HBeAg, reikia gydyti bent 6-12 mėnesių po patvirtintos HBeAg serokonversijos (t. y. tol, kol išnyks HBeAg bei HBV DNR ir atsiras anti-HBe) arba iki HBsAg serokonversijos, arba, kol gydymas taps neveiksmingas. Siekiant nustatyti vėlyvą virusologinį atkrytį, nutraukus gydymą reikia reguliariai tirti serumo ALT aktyvumą ir HBV DNR kiekį.
- Kepenų ciroze nesergančius pacientus, kurių organizme nėra HBeAg, reikia gydyti bent iki HBsAg serokonversijos arba kol gydymas taps neveiksmingas. Jei gydymas tęsiasi ilgiau kaip 2 metus, rekomenduojama reguliariai vertinti paciento būklę, kad būtų įsitikinta, jog pasirinktą gydymą pacientui tikslinga tęsti.

#### Praleistos dozės

Jei dozė praleidžiama, pacientas gali suvartoti praleistą dozę tik likus 4 valandoms iki kitos planinės dozės vartojimo laiko. Kita dozė turi būti vartojama įprastu laiku.

#### Senyvi asmenys (vyresni nei 65 metų)

Specifinėms dozavimo rekomendacijoms vyresniems kaip 65 metų pacientams pagrįsti duomenų nėra (žr. 4.4 skyrių).

#### Inkstų pažeidimas

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra  $\geq 50$  ml/min., rekomenduojamos telbivudino dozės koreguoti nereikia. Dozė reikia koreguoti pacientams, kurių kreatinino klirensas  $< 50$  ml/min., taip pat sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL), kuriems atliekama hemodializė. Paros dozė rekomenduojama mažinti skiriant Sebivo geriamojo tirpalo, kaip nurodyta 1 lentelėje toliau. Jei geriamojo tirpalo vartoti negalima, kaip alternatyvą galima skirti Sebivo plėvele dengtų tablečių, o dozė reikia koreguoti ilginant intervalus tarp dozių vartojimo, kaip nurodyta 1 lentelėje.

**1 lentelė Sebivo dozavimo schemos koregavimas pacientams, kuriems yra inkstų pažeidimas**

Kreatinino klirensas (ml/min.)	Telbivudino 20 mg/ml geriamasis tirpalas	Telbivudino 600 mg plėvele dengta tabletė
	Paros dozės koregavimas	Alternatyvus** dozės koregavimas ilginant intervalus tarp dozių vartojimo
$\geq 50$	600 mg (30 ml) kartą per parą	600 mg kartą per parą
30-49	400 mg (20 ml) kartą per parą	600 mg kartą kas 48 valandas
$< 30$ (dializė nereikalinga)	200 mg (10 ml) kartą per parą	600 mg kartą kas 72 valandas
PSIL**	120 mg (6 ml) kartą per parą	600 mg kartą kas 96 valandas

\* Paskutinės stadijos inkstų liga

\*\* Tuo atveju, kai geriamojo tirpalo vartoti negalima

Siūlomi dozės keitimo variantai paremti ekstrapoliacija ir gali nebūti optimalūs. Dozių koregavimo rekomendacijų saugumas ir efektyvumas nebuvo įvertintas klinikoje. Todėl rekomenduojama atidžiai stebėti klinikinę šių pacientų būklę.

#### Paskutinės stadijos inkstų liga sergantys pacientai

PSIL sergantiems pacientams Sebivo reikia vartoti po hemodializės (žr. 5.2 skyrių).

### *Kepenų pažeidimas*

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, rekomenduojamos Sebivo dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Sebivo saugumas ir veiksmingumas vaikų populiacijoje dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Sebivo reikia vartoti per burną valgio metu arba nevalgius.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Telbivudino vartojimas derinyje su pegiliuotu ar standartiniu interferonu alfa (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Santykinai dažnai būna sunkūs lėtinio hepatito B paūmėjimai, pasireiškiantys laikinu ALT aktyvumo serume padidėjimu. Pradėjus priešvirusinį gydymą, kai HBV DNR kiekis serume mažėja, ALT aktyvumas serume gali padidėti (žr. 4.8 skyrių). Telbivudinu gydomiems pacientams iki būklės pasunkėjimo vidutiniškai praeidavo 4-5 savaitės. Bendrai, ALT aktyvumo padidėjimas dažniau pasireiškė pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, nei pacientams, kurių organizme HBeAg nėra. Pacientams, sergantiems kompensuota kepenų liga, ALT aktyvumo serume padidėjimas paprastai nėra susijęs su padidėjusiu bilirubino kiekiu serume ar kitais kepenų funkcijos dekomensacijos simptomais. Kepenų funkcijos dekomensacijos ir nepakankamo hepatito paūmėjimo rizika gali būti padidėjusi ciroze sergantiems pacientams. Todėl šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti.

Hepatito paūmėjimai taip pat buvo registruoti pacientams, nutraukusiems hepatito B gydymą. Po gydymo pasireiškęs ALT aktyvumo padidėjimas paprastai yra susijęs su HBV DNR kiekiu serume padidėjimu ir nustatyta, kad dauguma atvejų praeina savaime. Tačiau yra registruota ir sunkių, kartais mirtinų, po gydymo pasireišusių paūmėjimų. Todėl, nutraukus hepatito B gydymą, bent 6 mėnesius reikia reguliariai tikrinti kepenų funkciją, atliekant ir klinikinius ir laboratorinius tyrimus.

### Laktacidozė

Vaistiniame preparate esanti rinkoje, gauta retų pranešimų apie laktacidozės atvejus vartojant telbivudino. Atvejai buvo dažniausiai antriniai dėl kitų sunkių gretutinų būklių (pvz., rbdmiolizės) ir (arba) su raumensis susijusių atvejų (pvz., miopatijos, miozito). Nors kitos būklės yra antrinės, kai kurie atvejai taip pat buvo susiję su pankreatitu, kepenų nepakankamumu / kepenų steatoze ir inkstų nepakankamumu. Kai kuriais atvejais gauta pranešimų apie mirties atvejus, kai pieno rūgšties acidozė buvo antrinė rbdmiolizės atvejis. Pacientai turi būti atidžiai stebimi.

Gydymą telbivudinu reikia nutraukti, jeigu pasireiškia nežinomos etiologijos metabolinė acidozė ar laktacidozė. Laktacidozės vystymąsi gali rodyti nesunkūs virškinimo trakto simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas.

### Poveikis raumenims

Nuo gydymo telbivudinu pradžios praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams, registruota miopatijos ir mialgijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Telbivudiną vartojant, jam patekus į rinką, pranešta apie rbdmiolizės atvejus (žr. 4.8 skyrių).



Miopatiją (pastovus, neaiškios kilmės raumenų skausmas ir (ar) raumenų silpnumas, nepriklausomai nuo to, kiek padidėjęs kreatinkinazės [KK] aktyvumas) reikia įtarti bet kuriam pacientui, kuriam pasireiškia išplitusi neaiškios kilmės mialgija, padidėjęs raumenų jautrumas, raumenų silpnumas arba miozitas (apibrėžiamas kaip miopatija ir histologiškai patvirtintas raumenų pažeidimas). Pacientus reikia įspėti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokią, ilgai trunkantį neaiškios kilmės raumenų gėlimą, skausmą, padidėjusį jautrumą ar silpnumą. Jei pacientas skundžiasi bet kuriuo iš šių simptomų, siekiant įvertinti raumenų funkciją reikia atlikti išsamius raumenų tyrimus. Diagnozavus miopatiją, gydymą telbivudinu reikia nutraukti.

Nėra žinoma, ar gydymo telbivudinu metu miopatijos rizika didėja, kai kartu vartojama kitų miopatiją galinčių sukelti vaistinių preparatų (pvz., statinų, fibratų ar ciklosporino). Gydytojas, prieš pradėdamas kartu skirti kitų vaistinių preparatų, turi atidžiai pasverti galimą tokio gydymo naudą ir riziką, taip pat turi atidžiai stebėti, ar pacientui nepasireiškė miopatijai būdingų simptomų.

### Periferinė neuropatija

Periferinė neuropatija nedažnai stebėta telbivudinu gydytiems pacientams. Įtarus periferinę neuropatiją, reikia persvarstyti klausimą, ar būtina gydyti telbivudinu (žr. 4.8 skyrių).

Padidėjusi periferinės neuropatijos pasireiškimo rizika pastebėta vieno tyrimo metu, kai kartu buvo vartojama telbivudino ir pegiliuoto interferono alfa-2a (žr. 4.5 skyrių). Negalima atmesti galimybės, kad tokia rizika didės ir vartojant kitą interferoną alfa (pegiliuotą ar standartinį). Be to, dar nėra nustatyta, ar naudinga derinti telbivudiną ir interferoną alfa (pegiliuotą ar standartinį). Todėl telbivudino draudžiama vartoti kartu su pegiliuotu ar standartinio interferono alfa (žr. 4.3 skyrių).

### Inkstų funkcija

Pagrindinis telbivudino eliminacijos būdas yra ekskrecija pro inkstus, todėl rekomenduojama koreguoti intervalus tarp dozių pacientams, kurių kreatinino klirensas <50 ml/min., taip pat pacientams, kuriems atliekama hemodializė. Intervalų tarp dozių koregavimo efektyvumas nebuvo kliniškai vertintas. Todėl reikia atidžiai stebėti virologinį atsaką pacientams, kuriems padidintas intervalas tarp dozių (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

### Pacientai, kuriems yra kompensuota cirozė

Kadangi duomenų turima nedaug (apie 3 % tyrime dalyvavusių pacientų sirgo ciroze), telbivudiną ciroze sergantiems pacientams reikia skirti ypač atsargiai. Gydymo metu ir nutraukus gydymą reikia atidžiai stebėti šių pacientų su hepatitu B susijusius klinikinius, biocheminius ir virologinius parametrus.

### Pacientai, kuriems yra dekompenzuota cirozė

Nėra pakankamų veiksmingumo ir saugumo duomenų gydant pacientus, sergančius dekompenzuota ciroze.

### Pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas nukleozidų ir (ar) nukleotidų analogais

*In vitro* telbivudinas neveikė rtM204V/rtL180M ar rtM204I mutacijas turinčių HBV štamų (žr. 5.1 skyrių). Telbivudino monoterapija neturi būti skiriama pacientams, kuriems nustatyta lamivudinui atsparaus hepatito B viruso sukelta infekcija. Mažai tikėtina, kad telbivudino monoterapija būtų veiksminga tiems pacientams, kuriems nebuvo pasiektas virusologinis atsakas daugiau kaip 24 savaites skiriant gydymą lamivudinu. Šiuo metu klinikinių duomenų, kurie padėtų tinkamai įvertinti gydymo keitimo iš lamivudino į telbivudiną naudą ir riziką pacientams, kuriems skiriant lamivudino buvo pasiekta visiška viruso supresija, nėra.

Nėra duomenų apie telbivudino skyrimą pacientams, kuriems yra nustatytas adefovirui atsparaus viena rtN236T ar A181V mutaciją turinčio viruso sukeltas hepatitas B. Ląstelių kultūroje atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad su atsparumu adefovirui susijusi A181V mutacija sąlygojo nuo 1,5 iki apytiksliai 4 kartų sumažėjusį jautrumą telbivudinui.

#### Pacientai, kuriems persodintos kepenys

Telbivudino saugumo ir efektyvumo duomenys pacientams, kuriems persodintos kepenys, nežinomi.

#### Senyvi asmenys

Telbivudino klinikiniuose tyrimuose dalyvavo nepakankamas skaičius pacientų  $\geq 65$  metų, kad būtų galima nustatyti, ar jų atsakas skiriasi nuo jaunesnių asmenų. Sebivo senyviems pacientams reikia skirti atsargiai, atsižvelgiant į tai, kad jų inkstų funkcija dažniau būna sutrikusi dėl kitų ligų ar kitų vartojamų kitų vaistinių preparatų.

#### Kitos specialios pacientų grupės

Sebivo nebuvo tirtas pacientų, kurie kartu su hepatitu B buvo užsikrėtę ir kitomis infekcijomis (pvz., pacientų, kurie kartu buvo užsikrėtę žmogaus imunodeficito virusu [ŽIV], hepatito C virusu [HCV] ar hepatito D virusu [HDV]), grupėje.

#### Bendros pastabos

Pacientus reikia informuoti, kad nėra duomenų, jog gydymas Sebivo sumažintų HBV perdavimo kitiems asmenims lytiniu keliu ar per užterštą kraują riziką.

Telbivudino nerekomenduojama vartoti kartu su lamivudinui, kadangi II fazės tyrimo metu gydymo atsakas vartojant telbivudino ir lamivudino derinį buvo blogesnis, nei vartojant vien tik telbivudiną.

Šiuo metu nėra kitų priešvirusinių preparatų derinių su telbivudinu efektyvumo ir saugumo duomenų.

#### Pagalbinės medžiagos

600 mg Sebivo geriamojo tirpalo dozęje (30 ml) yra apytiksliai 47 mg natrio. Būtina į tai atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika**

Kadangi pagrindinis telbivudino eliminacijos būdas yra ekskrecija pro inkstus, Sebivo skiriant kartu su preparatais, kurie veikia inkstų funkciją (pvz., aminoglikozidai, kilpiniai diuretikai, platinos junginiai, vankomicinas, amfotericinas B), gali pakisti telbivudino ir (ar) kartu vartojamo preparato koncentracija plazmoje. Telbivudiną kartu su šiais vaistinėmis preparatais reikia vartoti atsargiai.

Telbivudino farmakokinetikos, kai koncentracija pusiausvyrinė, neveikė kartu kartotinai skiriamas lamivudinas, adefoviro dipivoksilis, tenofoviro dizoproksilio fumaratas, ciklosporinas ar pegiliuotas interferonas alfa-2a. Be to, telbivudinas neįtakoja lamivudino, adefoviro dipivoksilio, tenofoviro dizoproksilio fumarato ar ciklosporino farmakokinetikos. Negalima daryti tikslių išvadų dėl telbivudino įtakos pegilinto interferono farmakokinetikai, kadangi individų pegilinto interferono alfa-2a koncentracijos yra labai skirtingos. Klinikinio tyrimo, kurio metu kartu vartota 600 mg telbivudino, kartą per parą, ir 180 µg pegiliuoto interferono alfa-2a, vieną kartą per savaitę po oda, duomenys rodo, kad gali padidėti periferinės neuropatijos dažnis. Šio reiškinio mechanizmas nežinomas (žr. 4.4 skyrių). Telbivudino draudžiama vartoti kartu su bet koku preparatu, kurio sudėtyje yra interferono alfa (žr. 4.3 skyrių).

Telbivudinas nėra citochromo P450 (CYP450) fermentų sistemos substratas, inhibitorius ar induktorius (žr. 5.2 skyrių). Todėl Sebivo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais dalyvaujant CYP450 sistemai tikimybė yra nedidelė.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

##### Nėštumas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėščių žiurkių ir triušių patelių tyrimai parodė, kad telbivudinas prasiskverbia pro placentos barjerą. Nėščių triušių patelių tyrimai parodė, kai pasireiškia toksinis poveikis motinai, gali būti ankstyvas jauniklių atsivedimas ir (ar) persileidimas.

Riboti klinikiniai duomenys (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių) nerodo poveikio apsigimimams, vartojant telbivudino pirmojo nėštumo trimestro metu, o daug duomenų (kurie yra daugiau kaip apie 1 000 nėštumų baigčių) po telbivudino vartojimo antruoju ir trečiuoju trimestrais nerodo toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui.

Sebivo nėštumo metu vartoti draudžiama, išskyrus tuos atvejus, kai nauda motinai yra didesnė už galimą riziką vaisiui.

Remiantis literatūros duomenimis, telbivudino vartojant antruoju ir (arba) trečiuoju nėštumo trimestrais sumažėja HBV perdavimo iš motinos kūdikiui rizika tais atvejais, jeigu telbivudino paskiriama kartu su hepatito B imunoglobulinu ir vakcina nuo hepatito B.

##### Žindymas

Telbivudino išsiskiria į žiurkių pieną. Nežinoma, ar telbivudino patenka į žmogaus pieną. Sebivo vartojančioms moterims žindyti draudžiama.

##### Vaisingumas

Nėra klinikinių duomenų apie telbivudino poveikį vyrų ar moterų vaisingumui. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su suaugusiais gyvūnais metu tiek žiurkių patinams, tiek patelėms skiriant telbivudino, jų visumas sumažėjo nedaug. Vieno atskiro tyrimo su nesubrendusiais gyvūnais metu abiejų lyčių gyvūnams skiriant telbivudino, nepageidaujamas poveikis vislumui buvo didesnis (žr. 5.3 skyrių).

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Sebivo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Sunkumo duomenų santrauka

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas daugiausiai surinkti iš dviejų tyrimų, NV-02B-007 (GLOBE) ir NV-02B-015, kuriuose dalyvavo 1 699 lėtiniu hepatitu B sergantys pacientai, dvigubai aklu būdu 104 savaites vartoję arba 600 mg per parą telbivudino (n = 847), arba lamivudino (n = 852).

104 savaičių trukmės klinikinių tyrimų metu registruotos nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo 3-iojo arba 4-ojo laipsnio kraujo kreatinkinazės aktyvumo padidėjimas (6,8 %), nuovargis (4,4 %), galvos skausmas (3,0 %) ir pykinimas (2,6 %).

## Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, suskirstytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir sutrikimų pasireiškimo dažnį, naudojant tokią klasifikaciją: labai dažni ( $\geq 1/10$ ); dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); labai reti ( $< 1/10\ 000$ ); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

**2 lentelė Nepageidaujamos reakcijos**

<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Reti*	Laktatacidozė
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Dažni	Svaigulys, galvos skausmas
Nedažni	Periferinė neuropatija, pakitęs skonis, hipoestezija, parestezija, sėdimųjų nervų skausmas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Dažni	Kosulys
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Dažni	Viduriavimas, padidėjęs lipazės aktyvumas kraujyje, pykinimas, pilvo skausmas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Išbėrimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Nedažni	Miopatija ar miozitas, artralgija, mialgija, galūnių skausmas, nugaros skausmas, raumenų spazmai, kaklo skausmas, šono skausmas
Reti*	Rabdomiolizė
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Dažni	Nuovargis
Nedažni	Bendras negalavimas
<b>Tyrimai</b>	
Dažni	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs amilazės aktyvumas kraujyje
Nedažni	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas

\* Ši nepageidaujama reakcija nustatyta vaistiniam preparatui esant rinkoje, tačiau jos nebuvo siebėta kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu. Jos pasireiškimo dažnis apskaičiuotas statistiniu būdu, remiantis bendroju klinikinių tyrimų metu telbivudino vartojusių pacientų skaičiumi (n = 8 914).

### Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Kreatinkinazės aktyvumo padidėjimas*

Atlikus apibendrintą NV-02B-007 (GLOBE) ir NV-02B-015 tyrimų metu gautų duomenų analizę nustatyta, kad per 104 gydymo savaites 3-iojo ar 4-ojo laipsnio KK aktyvumo padidėjimas ( $> 7x$  VNR) pasireiškė 12,6 % telbivudinu gydytų pacientų (n = 847) ir 4,0 % lamivudinu gydytų pacientų (n = 846). Dažniausiai KK aktyvumo padidėjimas buvo asimptominis, o, tęsiant gydymą, KK aktyvumas paprastai sumažėdavo iki kito vizito.

### *ALT aktyvumo padidėjimas*

Gydymo metu padidėjusio alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo pasireiškimo dažnio duomenys abiejose gydymo grupėse, remiantis AASLD (Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacijos, angl. *American Association for the Study of Liver Diseases*) apibrėžimu (ALT aktyvumo padidėjimas >2x nuo pradinio lygio ir >10x VNR), pateikti žemiau 3 lentelėje.

**3 lentelė Gydymo metu padidėjusio ALT aktyvumo suvestinė – susumuoti NV-02B-007 (GLOBE) ir NV-02B-015 tyrimų duomenys**

ALT aktyvumo padidėjimas: ALT aktyvumo padidėjimas >2x nuo pradinio lygio ir >10x VNR	Lamivudinas n/N (%)	Telbivudinas n/N (%)
Iš viso	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Nuo pradinio lygio iki 24-osios savaitės	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Nuo 24-osios savaitės iki tyrimo pabaigos	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Gydymo metu rekomenduojama reguliariai tirti kepenų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

### *Nutraukus gydymą pasireiškęs hepatito B paūmėjimas*

Sunkūs ūminiai hepatito B pasunkėjimai stebėti pacientams, kurie nutraukė hepatito B gydymą, įskaitant ir gydymą telbivudinu (žr. 4.4 skyrių).

Nutraukus gydymą padidėjusio alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo pasireiškimo dažnio duomenys abiejose gydymo grupėse išsamiai pateikiami toliau 4 lentelėje.

**4 lentelė Nutraukus gydymą padidėjusio ALT aktyvumo suvestinė – susumuoti NV-02B-007 (GLOBE) ir NV-02B-015 tyrimų duomenys**

	Lamivudinas n/N (%)	Telbivudinas n/N (%)
ALT aktyvumo padidėjimas	n/N (%)	n/N (%)
ALT aktyvumo padidėjimas >2x nuo pradinio lygio ir >10x VNR	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

### Rezultatai po 208 savaičių

Po 104 savaičių trukmės gydymo telbivudinu 78 % NV-02B-007 (GLOBE) tyrime dalyvavusių pacientų (530 iš 680) ir 82 % NV-02B-015 tyrime dalyvavusių pacientų (137 iš 167) buvo įtraukti į tęstinį CLDT004A203 tyrimą (žr. 5.1 skyrių), kurio metu vaistinio preparato vartojimas buvo tęsiamas iki 208-osios savaitės. Ilgalaikio saugumo nustatymo tyrimo populiaciją sudarė 655 pacientai, įskaitant 518 NV-02B-007 (GLOBE) tyrime dalyvavusių pacientų ir 137 NV-02B-015 tyrime dalyvavusių pacientus. Atlikus apibendrintą iki 104-osios savaitės ir iki 208-osios savaitės sumintų duomenų analizę nustatyta, kad bendrosios vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios. 3-iojo ar 4-ojo laipsnio KK aktyvumo padidėjimas naujai pasireiškė 15,9 % telbivudino vartojusių pacientų, kurie buvo gydomi 208 savaites. Dažniausiai 3-iojo ar 4-ojo laipsnio KK aktyvumo padidėjimas buvo asimptominis ir grįžtamas.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Nėra duomenų apie sąmoningą telbivudino perdozavimą, bet vienam asmeniui netyčia jo perdozavus, simptomai nepasireiškė. Buvo tirtos 1 800 mg paros dozės, tris kartus didesnės už rekomenduojamą paros dozę, ir jos buvo gerai toleruojamos. Didžiausia toleruojama telbivudino dozė nėra nustatyta. Perdozavus, reikia nutraukti gydymą Sebivo ir, esant reikalui, skirti tinkamą palaikomąjį gydymą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Sisteminio poveikio priešvirusiniai preparatai, nukleozidai ir nukleotidai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AF11.

#### Veikimo mechanizmas

Telbivudinas yra sintetinis timidino nukleozido analogas, aktyviai veikiantis HBV DNR polimerazę. Jį ląstelės kinazės fosforilina ir verčia aktyvia trifosfato forma, kurios pusinės eliminacijos periodas ląstelėje yra 14 valandų. Telbivudino-5'-trifosfatas slopina HBV DNR polimerazę (atvirkštinę transkriptazę) konkuruodamas su natūraliu substratu, timidino 5'-trifosfatu. Telbivudino-5'-trifosfatas įsiterpia į viruso DNR ir sukelia DNR grandinės nutrūkimą, dėl ko slopinama HBV replikacija.

#### Farmakodinaminis poveikis

Telbivudinas slopina ir HBV pirmosios grandinės ( $EC_{50} = 0,12-1,3 \mu\text{M}$ ), ir antrosios grandinės ( $EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$ ) sintezę, stipriau slopina antrosios grandies susidarymą. Bet, net kai susidaro koncentracija iki  $100 \mu\text{M}$ , telbivudino-5'-trifosfatas neslopina ląstelių DNR  $\alpha$ ,  $\beta$ , ar  $\gamma$  polimerazių. Poveikio mitochondrijų struktūrai, funkcijai bei DNR kiekiui tyrimuose, kai koncentracija buvo iki  $10 \mu\text{M}$ , pastebimų toksinių reiškinių telbivudinas nesukėlė ir *in vitro* nedidino pieno rūgšties susidarymo.

Telbivudino priešvirusinis aktyvumas *in vitro* buvo vertinamas HBV ekspresuojančioje žmogaus hepatomos ląstelių linijoje 2.2.15. Efektyviai 50 % viruso sintezę slopinusi telbivudino koncentracija ( $EC_{50}$ ) buvo maždaug  $0,2 \mu\text{M}$ . Telbivudinas specifiskai veikia hepatito B virusą ir susijusius hepadnavirusus. Telbivudinas nebuvo aktyvus prieš ŽIV *in vitro*. Telbivudino aktyvumo prieš ŽIV nebuvimas klinikinių tyrimų metu nebuvo vertintas. Gauta pranešimų apie laikiną ŽIV-1 RNR sumažėjimą sulėidus telbivudino pacientams, kuriems nebuvo skirtas antiretrovirusinis gydymas. Klinikinė šių sumažėjimų reikšmė nebuvo nustatyta.

#### Klinikinė patirtis

Ilgalaikio (104 savaitių) gydymo Sebivo saugumo ir efektyvumo duomenys buvo vertinti dviejų aktyvių preparatu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 1 699 lėtiniu hepatitu B sergantys pacientai (NV-02B-007 (GLOBE) ir NV-02B-015).

#### NV-02B-007 (GLOBE) tyrimas

NV-02B-007 (GLOBE) tyrimas yra randomizuotas, dvigubai aklas, keliose šalyse atliktas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame telbivudinas buvo lyginamas su lamivudinu, preparatus skiriant 104 savaites 1 367 nukleozidais anksčiau negydytiems lėtiniu hepatitu B sergantiems pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, ir kurių organizme nebuvo HBeAg. Dauguma tyrime dalyvavusių pacientų buvo azijiečiai. Dažniausi HBV genotipai buvo B (26 %) ir C (51 %). Nedaug (iš viso 98) baltųjų pacientų vartojo telbivudiną. Pirminė duomenų analizė buvo atlikta, kai visi pacientai tyrime jau buvo dalyvavę 52 savaites.

*Pacientai, kurių organizme yra HBeAg:* Vidutinis pacientų amžius buvo 32 metai, 74 % sudarė vyrai, 82 % - azijiečiai, 12 % - baltieji, o 6 % anksčiau buvo gydyti alfa interferonu.

*Pacientai, kurių organizme nėra HBeAg:* Vidutinis pacientų amžius buvo 43 metai, 79 % sudarė vyrai, 65 % - azijiečiai, 23 % - baltieji, o 11 % anksčiau buvo gydyti alfa interferonu.

#### *52-ąją savaitę gauti klinikiniai rezultatai*

Klinikiniai ir virologiniai efektyvumo tikslai buvo atskirai vertinti pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, ir pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, grupėse. Pirminis terapinio atsako tikslas buvo sudėtinis serologinis, jam pasiekti reikia HBV DNR slopinimo iki  $<5 \log_{10}$  kopijų/ml, kartu su HBeAg išnykimu iš serumo arba ALT sumažėjimu iki normos. Antriniai tikslai buvo histologinis atsakas, ALT sumažėjimas iki normos ir įvairūs priešvirusinio aktyvumo parametrai.

Nežiūrint į pradines vertes, daugumai Sebivo vartojusių pacientų buvo gautas histologinis, virologinis, biocheminis ir serologinis atsakas. Kai pradinis ALT aktyvumas buvo  $>2x$  VNR ir pradinis HBV DNR buvo  $<9 \log_{10}$  kopijų/ml, HBeAg serokonversijos dažnis buvo didesnis pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, grupėje. Pacientams, kurių HBV DNR koncentracija iki 24 savaitės sumažėjo iki  $<3 \log_{10}$  kopijų/ml, gautas optimalus atsakas į gydymą; priešingai, pacientams, kurių HBV DNR koncentracija 24-ą savaitę buvo  $>4 \log_{10}$  kopijų/ml, 52-ą savaitę registruota mažiau teigiamų išiečių.

Pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, grupėje telbivudinas buvo pranašesnis už lamivudiną pagal terapinį atsaką (75,3 %, lyginant su 67,0 % pacientų, kuriems gautas atsakas;  $p = 0,0047$ ). Pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, grupėje telbivudinas nebuvo pranašesnis už lamivudiną (75,2 % ir 77,2 % pacientų, kuriems gautas atsakas;  $p = 0,6187$ ). Priklausymas baltųjų etninei grupei buvo siejamas su blogesniu atsaku į gydymą abiem priešvirusiniais preparatais NV-02B-007 (GLOBE) tyrimo metu, tačiau tyrime dalyvavo labai nedidelis skaičius baltųjų ( $n = 98$ ).

24-ą savaitę, 203 pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, ir 177 pacientams, kurių organizme nebuvo HBeAg, buvo pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija. Iš minėtų pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, 52-ą savaitę 95 % pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija, 39 % įvyko HBeAg serokonversija, 90 % ALT sumažėjo iki normos ir 0,5 % pasireiškė atsparumas 48-ą savaitę. Panašiai, iš minėtų pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, 52-ą savaitę 96 % pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija, 79 % ALT sumažėjo iki normos ir 0 % pasireiškė atsparumas 48-ą savaitę.

Gauti virologiniai, biocheminiai ir serologiniai rezultatai nurodyti 5 lentelėje, o histologinio atsako – 6 lentelėje.

**5 lentelė Virologiniai, biocheminiai ir serologiniai rezultatai 52-ą savaitę NV-02B-007 (GLOBE) tyrimo metu**

Atsako parametras	Yra HBeAg (n = 921)		Nėra HBeAg (n = 446)	
	Telbivudinas 600 mg (n = 458)	Lamivudinas 100 mg (n = 463)	Telbivudinas 600 mg (n = 222)	Lamivudinas 100 mg (n = 224)
Vidutinis HBV DNR sumažėjimas, lyginant su pradine verte ( $\log_{10}$ kopijų/ml) $\pm$ VSP <sup>1,2,3</sup>	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% Pacientų, kuriems pasiekta PGR būdu nenustatoma HBV DNR koncentracija	60 %*	40 %	88 %*	71 %
ALT sumažėjimas iki normos <sup>4</sup>	77 %	75 %	74 %	79 %
HBeAg serokonversija <sup>4</sup>	23 %	22 %	-	-
HBeAg išnykimas <sup>5</sup>	26 %	23 %	-	-

<sup>1</sup> VSP: Vidutinė standartinė paklaida

<sup>2</sup> Roche COBAS Amplicor<sup>®</sup> PGR testas (apatinė nustatoma riba  $\leq 300$  kopijų/ml).

<sup>3</sup> Ir telbivudiną vartojusių, ir lamivudiną vartojusių grupėse, atitinkamai, pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, buvo n = 443 ir n = 444, o pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, buvo n = 219 ir n = 219. Skirtumai tarp populiacijų atsirado dėl pacientų iškritimo iš tyrimo ir trūkstamų HBV DNR verčių 52 savaitę.

<sup>4</sup> Ir telbivudiną vartojusių, ir lamivudiną vartojusių grupėse, atitinkamai, pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, buvo n = 440 ir n = 446, o pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, buvo n = 203 ir n = 207. ALT sumažėjimas iki normos vertintas tik tiems pacientams, kurių pradinis ALT > VNR.

<sup>5</sup> Atitinkamai, n = 432 ir n = 442 telbivudiną vartojusių ir lamivudiną vartojusių grupėse. HBeAg serokonversija ir išnykimas vertinti tik tiems pacientams, kuriems pradžioje buvo nustatyta HBeAg.

\*p < 0,0001



**6 lentelė Histologinis atsakas ir Ishak fibrozės balo pokytis 52-ą savaitę NV-02B-007 (GLOBE) tyrimo metu**

	Yra HBeAg (n = 921)		Nėra HBeAg (n = 446)	
	Telbivudinas 600 mg (n = 384) <sup>1</sup>	Lamivudinas 100 mg (n = 386) <sup>1</sup>	Telbivudinas 600 mg (n = 199) <sup>1</sup>	Lamivudinas 100 mg (n = 207) <sup>1</sup>
<b>Histologinis atsakas<sup>2</sup></b>				
Pagerėjo	71 %*	61 %	71 %	70 %
Nepagerėjo	17 %	24 %	21 %	24 %
<b>Ishak fibrozės balas<sup>3</sup></b>				
Pagerėjo	42 %	47 %	49 %	45 %
Nepakito	39 %	32 %	34 %	43 %
Pablogėjo	8 %	7 %	9 %	12 %
<b>Nėra biopsijos 52-ą savaitę</b>	12 %	15 %	9 %	7 %

<sup>1</sup> Pacientai, vartoję vieną ar daugiau tiriamojo vaistinio preparato dozių, kurių pradinės biopsijos buvo galima įvertinti, ir, kurių pradinis Knodell histologinio aktyvumo indeksas (HAI) balas buvo >3.

<sup>2</sup> Histologinis atsakas apibrėžiamas, kaip Knodell nekrozės ir uždegimo balo sumažėjimas  $\geq 2$  taškais, lyginant su pradine verte, be Knodell fibrozės balo pablogėjimo.

<sup>3</sup> Ishak fibrozės balo pagerėjimas buvo tada, kai 52-ą savaitę, lyginant su pradine verte, Ishak fibrozės balas sumažėjo  $\geq 1$  tašku.

\*p = 0,0024

*104-ąją savaitę gauti klinikiniai rezultatai*

Bendrai, telbivudiną vartojusių pacientų klinikiniai rezultatai 104-ąją savaitę buvo panašūs į 52-osios savaitės rezultatus ir tai parodė, kad gydymo telbivudinu veiksmingumas išlieka pacientams, kuriems gydymas tęsiamas toliau.

Pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, terapinis atsakas (63 %, lyginant su 48 %; p < 0,0001) ir pagrindiniai antriniai tyrimo tikslai (vidutinis  $\log_{10}$  HBV DNR sumažėjimas -5,74, lyginant su -4,42; p < 0,0001, pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija: 56 %, lyginant su 39 %; p < 0,0001 ir ALT aktyvumo sumažėjimas iki normos: 70 %, lyginant su 62 %) parodė didesnius skirtumus tarp, atitinkamai, telbivudino ir lamivudino grupių 104-ąją savaitę. Poslinkis link didesnio HBeAg išnykimo (35 %, lyginant su 29 %) ir serokonversijos (30 %, lyginant su 25 %) dažnio taip pat buvo nustatytas telbivudino grupėje. Dar daugiau, pacientų, kurių atrankos metu ALT aktyvumas buvo  $\geq 2x$  VNR (320), grupėje reikšmingai didesnei telbivudinu gydytų pacientų daliai 104-ąją savaitę buvo HBeAg serokonversija, lyginant su lamivudinu gydytais pacientais (atitinkamai 36 % ir 28 %).

Iki 104-osios savaitės pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, terapinio atsako (78 %, lyginant su 66 %) ir pagrindinių antrinių tyrimo tikslų (vidutinis  $\log_{10}$  HBV DNR sumažėjimas -5,00, lyginant su -4,17, ir pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija 82 %, lyginant su 57 %; p < 0,0001) skirtumai telbivudino grupėje buvo didesni. Iki 104-osios savaitės ALT aktyvumo sumažėjimo iki normos dažnis (78 %, lyginant su 70 %) išliko didesnis.

*Galimybė numatyti rezultatus 24-ąją savaitę*

24-ąją savaitę telbivudinu gydytų 203 pacientų, kurių organizme buvo HBeAg (44 %), ir 177 pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg (80 %), kraujyje buvo pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija.

Ir tiems pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, ir tiems, kurių organizme nebuvo HBeAg, pagal 24-ąją savaitę gautus HBV DNR rezultatus buvo galima numatyti ilgalaikį teigiamą poveikį. Telbivudiną vartojusiems pacientams, kuriems iki 24-osios savaitės pasiekta PGR testo būdu nenustatoma HBV DNR koncentracija, 104-ąją savaitę buvo pasiektas didžiausias pasiektas

nenustatomos HBV DNR koncentracijos ir HBeAg serokonversijos (pacientams, kurių organizme buvo HBeAg) dažnis ir mažiausias virusų padaugėjimo bendrasis dažnis.

7 lentelėje pateikti 104-ąją savaitę gauti baigčių rezultatai, atsižvelgiant į 24-ąją savaitę nustatytą HBV DNR kiekį, pacientams, kurių organizme buvo, ar nebuvo HBeAg.

**7 lentelė Pagrindiniai 104-ąją savaitę pasiekti veiksmingumo tyrimo tikslai pagal 24-ąją savaitę nustatytą HBV DNR kiekį telbivudinu gydytiems pacientams NV-02B-007 (GLOBE) tyrimo metu**

HBV DNR 24-ąją savaitę	104-ą savaitę pasiekti pagrindiniai efektyvumo tikslai pagal 24-os savaitės rezultatus				
	Terapinis atsakas n/N (%)	Nenustatoma HBV DNR koncentracija n/N (%)	HBeAg serokonversija n/N (%)	ALT aktyvumo sumažėjimas iki normos n/N (%)	Virusų padaugėjimas* n/N (%)
<b>Yra HBeAg</b>					
<300 kopijų/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/184 (87)	22/203 (11)
300 kopijų/ml to <3 log <sub>10</sub> kopijų/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log <sub>10</sub> kopijų/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	109/184 (58)	90/190 (47)
<b>Nėra HBeAg</b>					
<300 kopijų/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopijų/ml to <3 log <sub>10</sub> kopijų/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log <sub>10</sub> kopijų/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = neaktualu

\* Virusų padaugėjimas: „1 log virš žemiausio taško“, apibrėžimas, vertintas 104-ąją savaitę.

NV-02B-015 tyrimas

NV-02B-007 (GLOBE) klinikinio tyrimo metu gauti veiksmingumo ir saugumo duomenys buvo patvirtinti atliekant NV-02B-015 tyrimą. Pastarasis klinikinis tyrimas yra III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas tyrimas, kurio metu telbivudino 600 mg vieną kartą per parą dozė buvo palyginta su lamivudino 100 mg vieną kartą per parą doze, šiuos preparatus 104 savaites skiriant 332 nukleozidų analogais anksčiau neįdėtiems lėtiniu hepatitu B sergantiems kiniečiams, kurių organizme buvo arba nebuvo HBeAg.

CLDT600A2303 tyrimas – per 208 savaites gauti klinikiniai rezultatai

CLDT600A2303 tyrimas buvo atviras 104 savaičių trukmės tęstinis tyrimas, kuriame dalyvavo lėtiniu hepatitu B sirgę pacientai, kai jų liga buvo kompensuota ir kai jie anksčiau 2 metus buvo gydomi telbivudinu, įskaitant NV-02B-007 (GLOBE) ir NV-02B-015 tyrimuose dalyvavusius pacientus; skiriant nepertraukiamą gydymą telbivudinu, vaistinio preparato veiksmingumo ir saugumo duomenys buvo nustatomi po 156 savaičių ir po 208 savaičių. Pacientams, kuriems 24-ąją savaitę pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija, po 156 savaičių ir po 208 savaičių pasireiškė geresnės išeitys (žr. 8 lentelę).

**8 lentelė Apibendrintų NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 ir CLDT600A2303 tyrimų metu gautų veiksmingumo duomenų analizė**

	52-oji savaitė	104-oji savaitė	156-oji savaitė	208-oji savaitė
<b><i>Pacientai, kurių organizme buvo HBeAg (n = 293*)</i></b>				
Išliko nenustatoma HBV DNR koncentracija (<300 kopijų/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
Išliko nenustatoma HBV DNR koncentracija (<300 kopijų/ml), kai 24-ąją savaitę HBV DNR nebuvo nustatoma	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (136/150)	87,9 % (109/124)
Kumuliacinis HBeAg serokonversijos dažnis (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Kumuliacinis HBeAg serokonversijos dažnis pacientams, kuriems 24-ąją savaitę pasiekta nenustatoma HBV DNR koncentracija (%)	40,1 % (65/162)	52,3 % (85/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Išliko normali ALT koncentracija	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
<b><i>Pacientai, kurių organizme nebuvo HBeAg (n = 209*)</i></b>				
Išliko nenustatoma HBV DNR koncentracija (<300 kopijų/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
Išliko nenustatoma HBV DNR koncentracija (<300 kopijų/ml), kai 24-ąją savaitę HBV DNR nebuvo nustatoma	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Išliko normali ALT koncentracija	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

\* Pacientams, kuriems pradėdant dalyvauti CLDT600A2303 tyrime nebuvo nustatyta virusų atsparumo, buvo 502 (29) pacientų organizme buvo HBeAg, o 209 pacientų organizme nebuvo HBeAg.

CLDT600ACN04E1 tyrimas – gydymo įtaka kepenų histologinei struktūrai

CLDT600ACN04E1 tyrimo metu iširti esantys kepenų histologinės struktūros pokyčiai 57 pacientams, kuriems atliktos dvi kepenų biopsijos prieš pradedant dalyvauti tyrime ir po vidutinio 260,8 savaičių trukmės gydymo (38 pacientų organizme buvo HBeAg, o 19 pacientų organizme nebuvo HBeAg).

- Vidutinis Knodell nekrozės ir uždegimo įvertinimo balas nuo 7,6 (SN 2,9) vertės prieš pradedant dalyvauti tyrime sumažėjo ( $p < 0,0001$ ) iki 1,4 (SN 0,9), o vidutinis pokytis buvo -6,3 (SN 2,8).  $\leq 3$  Knodell nekrozės ir uždegimo įvertinimo balas (t. y., nekrozės ir uždegimo nenustatoma ar jie yra minimalūs) įvertintas 98,2 % (56 iš 57) pacientų.
- Vidutinis Ishak balas nuo 2,2 (SN 1,1) vertės prieš pradedant dalyvauti tyrime pagerėjo ( $p < 0,0001$ ) iki 0,9 (SN 1,0), o vidutinis pokytis buvo -1,3 (SN 1,3).  $\leq 1$  Ishak fibrozės balas (t. y., fibrozės nebuvo ar ji buvo minimali) įvertintas 84,2 % (48 iš 57) pacientų.

Knodell nekrozės ir uždegimo įvertinimo balo bei Ishak balo pokyčiai buvo panašūs tiek pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, tiek tiems, kurių organizme nebuvo HBeAg.

CLDT600A2303 tyrimas – HBeAg atsako trukmė nutraukus gydymą

CLDT600A2303 tyrimo metu taip pat buvo stebimi tie NV-02B-007 (GLOBE) ar NV-021-015 tyrimuose dalyvavę pacientai, kurių organizme buvo HBeAg ir kuriems buvo nutrauktas gydymas. Šie pacientai telbivudino vartojo  $\geq 52$  savaites, ir jiems  $\geq 24$  savaites nebuvo nustatoma HBeAg bei paskutiniojo dar vartojant vaistinio preparato įvykusio vizito metu HBV DNR kiekis buvo  $< 5 \log_{10}$  kopijų/ml. Gydymo trukmės mediana buvo 104 savaitės. Nutraukus vaistinio preparatavartojimą (stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 120 savaičių), daugeliui telbivudino vartojusių pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, ir toliau nebuvo nustatoma HBeAg (83,3 %; 25/30) bei išliko HBeAg serokonversija (79,2 %; 19/24). Pacientams, kuriems išliko HBeAg serokonversija, vidutinis HBV DNR kiekis buvo  $3,3 \log_{10}$  kopijų/ml; o 73,7 % pacientų HBV DNR kiekis buvo  $< 4 \log_{10}$  kopijų/ml.

Atsparumo pasireiškimas klinikoje

Genotipinio atsparumo tyrimas NV-02B-007 (GLOBE;  $n = 680$ ) tyrimo metu buvo atliekamas pacientams, kuriems pasireiškė virusologinis atkrytis (patvirtintas HBV DNR kiekio padidėjimas  $\geq 1 \log_{10}$  kopijų/ml lyginant su mažiausiąja verte).

48-ąją savaitę atitinkamai 5 % (23 iš 458) pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, ir 2 % (5 iš 222) pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg, pasireiškė virusologinis atkrytis ir buvo nustatoma atsparumą sukeliančių mutacijų turinčių virusų.

NV-02B-007 (GLOBE) ir CLDT600A2303 tyrimai – kumuliacinio genotipinio atsparumo dažnis

Pirminė kumuliacinio genotipinio atsparumo dažnio 104-ąją savaitę ir 208-ąją savaitę analizė atlikta naudojant ITT populiacijos duomenis, į ją įtraukti visų pacientų, kurie tęsė vaistinio preparatavartojimą iki 4 metų, duomenys, nepriklausomai nuo HBV DNR kiekio. 517 iš 680 (t. y., 76 %) telbivudino vartojusių pacientų, kurie iš pradžių dalyvavo pagrindiniame NV-02B-007 (GLOBE) tyrime, buvo įtraukti į tyrimą CLDT600A2303, kurio metu gydymas telbivudinu buvo tęsiamas iki 208 savaičių. 159 iš šių 517 pacientų (135 pacientų organizme buvo HBeAg, o 24 pacientų organizme nebuvo HBeAg) buvo nustatoma HBV DNR koncentracija.

104-ąją savaitę kumuliacinis genotipinio atsparumo dažnis buvo 25,1 % (115 pacientų iš 458) pacientų, kurių organizme buvo HBeAg, ir 10,8 % (24 pacientams iš 222) pacientų, kurių organizme nebuvo HBeAg.

Bendrojoje ITT populiacijoje kumuliacinis atsparumo dažnis ketvirtaisiais metais pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, ir tiems, kurių organizme nebuvo HBeAg, buvo, atitinkamai, 40,8 % (131 iš 321) ir 18,9 % (37 iš 196).

Kumuliacinis genotipinio atsparumo pasireiškimo dažnis buvo apskaičiuotas taikant matematinį modelį, kai buvo vertinami tik tų pacientų duomenys, kuriems atitinkamų metų pradžioje buvo pasiekta nenustatoma HBV DNA koncentracija. Kumuliacinis atsparumo dažnis ketvirtaisiais metais pacientams, kurių organizme buvo HbeAg, ir tiems, kurių organizme nebuvo HbeAg, buvo atitinkamai 22,3 % ir 16,0 %.

Nagrinėjant pacientų, kuriems NV-02B-007 (GLOBE) tyrimo metu iki 104-osios savaitės padaugėjo virusų, duomenis, nustatyta, kad atsparumo dažnis buvo mažesnis pacientų, kurių HBV DNR kiekis 24-ąją savaitę buvo <300 kopijų/ml, grupėje, nei pacientų, kurių HBV DNR kiekis 24-ąją savaitę buvo ≥300 kopijų/ml, grupėje. Pacientams, kurių organizme buvo HBeAg, ir, kurių HBV DNR kiekis 24-ąją savaitę buvo <300 kopijų/ml, atsparumas buvo 1 % (3/203) 48-ąją savaitę ir 9 % (18/203) 104-ąją savaitę, o pacientų, kurių HBV DNR kiekis buvo ≥300 kopijų/ml, atsparumas buvo 8 % (20/247) 48-ąją savaitę ir 39 % (97/247) 104-ąją savaitę. Pacientams, kurių organizme nebuvo HBeAg, ir, kurių HBV DNR kiekis 24-ąją savaitę buvo <300 kopijų/ml, 48-ąją savaitę atsparumas buvo 0 % (0/177) ir 5 % (9/177) 104-ąją savaitę, o pacientų, kurių HBV DNR kiekis buvo ≥300 kopijų/ml, atsparumas buvo 11 % (5/44) 48-ąją savaitę ir 34 % (15/44) 104-ąją savaitę.

#### Genotipinių mutacijų pobūdis ir kryžminis atsparumas

203 tinkamų vertinimui tiriamųjų porų, kuriose NV-02B-007 (GLOBE) tyrimo metu 104-ąją savaitę HBV DNR kiekis buvo ≥1 000 kopijų/ml, genotipinė analizė parodė, kad pagrindinė su atsparumu telbivudinui susijusi mutacija buvo rtM204I, dažnai susijusi su rtL180M ir rtL80I/V mutacijomis ir nedažnai – su rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I ir rtA200V mutacijomis. Su genotipinio atsparumo vaistiniam preparatui vystymusi susiję faktoriai prieš pradedant tyrimą buvo: gydymas lamivudinu, didesnis pradinis HBV DNR kiekis, mažesnis pradinis ALT aktyvumas serume ir didesnis kūno svoris ar didesnis KMI. Gydymo atsako rodikliai, pagal kuriuos 24-ąją savaitę buvo galima numatyti atsparumo vaistiniam preparatui išsivystymą 104-ąją savaitę, buvo HBV DNR kiekis >300 kopijų/ml ir padidėjęs ALT aktyvumas serume.

50 HBV štamų, gautų CLDT600A2303 tyrimo metu iš telbivudinu gydytų pacientų organizmų 208-ąją savaitę, genotipinė analizė parodė, kad atsparumo duomenys yra panašūs į gautuosius 104-ąją savaitę. Genetinėse sekose, kuriose susidaro genotipinio atsparumą sukeltanti M204I mutacija, visada buvo nustatomos konversijos pozicijose 80, 188 ir polimorfinėse pozicijose 91, 229. Labiausiai tikėtina, kad šios mutacijos yra kompensuojamosios. Telbivudinu gydytiems pacientams, kuriems iki 208-osios savaitės pasireiškė virusų padaugėjimas, nustatyta viena atskira rtM204V mutacija ir dvi rtM204I/V/M mutacijos. Naujų mutacijų nerasta.

Tarp HBV nukleozidų analogų stebėtas kryžminis atsparumas (žr. 4.4 skyrių). Ląstelių kultūrų bandiniuose lamivudinu atsparūs HBV štamai, kuriuose buvo arba rtM204I mutacija, arba rtL180M/rtM204V dviguba mutacija, buvo ≥1 000 kartų mažiau jautrūs telbivudinui. Ląstelių kultūroje tiriant HBV, kuriuose buvo atsparumą adefovirui sąlygojančios mutacijos rtN236T arba rtA181V, jie buvo atitinkamai apie 0,3 karto ir 4 kartus mažiau jautrūs telbivudinui (žr. 4.4 skyrių).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Vienkartinės dozės ir kartotinių telbivudino dozių farmakokinetika buvo tirta dalyvaujant sveikiems savanoriams ir lėtiniu hepatitu B sergantiems pacientams. Telbivudino rekomenduojamos 600 mg dozės farmakokinetika lėtiniu hepatitu B sergantiems pacientams nebuvo tirta. Tačiau abiejų šių populiacijų telbivudino farmakokinetika yra panaši.

### Absorbcija

Sveikiems savanoriams (n = 42) išgėrus vienkartinę 600 mg telbivudino dozę, didžiausia telbivudino koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) buvo  $3,2 \pm 1,1$   $\mu\text{g/ml}$  (vidurkis  $\pm$  SN), jos susidarymo mediana buvo 3,0 valandos po pavartojimo. Telbivudino plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivė (*angl. area under the plasma concentration-time curve* ( $AUC_{0-\infty}$ )) buvo  $28,0 \pm 8,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (vidurkis  $\pm$  SN). Sisteminės ekspozicijos rodikliai ( $C_{max}$ , AUC) tarp individų (CV %) paprastai svyravo maždaug 30%. Plėvele dengta tabletė, kurioje yra 600 mg telbivudino, yra biologiškai ekvivalentiška 30 ml telbivudino geriamojo tirpalo (20 mg/ml).

### *Maisto poveikis išgerto vaistinio preparato absorbcijai*

Kai vienkartinė 600 mg dozė buvo vartojama valgio metu, telbivudino absorbcija ir ekspozicija nepakito.

### Pasiskirstymas

*In vitro* nedaug telbivudino jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (3,3 %).

### Biotransformacija

Žmonėms paskyrus  $^{14}\text{C}$ -telbivudino, telbivudino metabolitų nenustatyta. Telbivudinas nėra citochromo P450 (CYP450) fermentų sistemos substratas, inhibitorius ar induktorius.

### Eliminacija

Po didžiausios koncentracijos susidarymo, telbivudino koncentracija plazmoje mažėja biekspONENTIŠKAI, galutinis pusinės eliminacijos periodas ( $t_{1/2}$ ) yra  $41,8 \pm 11,8$  valandų. Daugiausia telbivudino eliminuojama ekskrecuojant nepakitusį vaistinį preparatą į šlapimą. Telbivudino inkstų klirensas yra panašus į normalų glomerulų filtracijos greitį, todėl atrodo, kad filtracija yra pagrindinis ekskrecijos būdas. Išgėrus vienkartinę 600 mg telbivudino dozę, per 7 dienas į šlapimą išsiskiria apie 42 % vaistinio preparato dozės. Kadangi pagrindinis eliminacijos būdas yra ekskrecija pro inkstus, pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų sutrikimas, ir tiems, kuriems atliekama hemodializė, reikia laukti intervalo tarp dozių (žr. 4.2 skyrių).

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Telbivudino farmakokinetika yra proporcinga dozei, kai vaistinio preparato vartojama 25 mg – 1 800 mg dozėmis. Vartojant vieną kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija pasiekama po 5-7 dienų, kai dėl kumuliacijos sisteminė ekspozicija padidėjo 1,5 karto, tai rodo, kad efektyvios kumuliacijos pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 15 valandų. Vieną kartą per parą vartojant 600 mg telbivudino, plazmoje susidaro maždaug 0,2-0,3  $\mu\text{g/ml}$  pusiausvyrinė koncentracija.

### Ypatingos populiacijos

#### *Lytis*

Nėra reikšmingų su lytimi susijusių telbivudino farmakokinetikos skirtumų.

#### *Rasė*

Nėra reikšmingų su rase susijusių telbivudino farmakokinetikos skirtumų.

Vaikai ir senyvi asmenys (65 metų ir vyresni)  
 Nėra atlikta vaikų ir senyvų pacientų farmakokinetikos tyrimų.

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Telbivudino farmakokinetika po vienkartinės dozės (200, 400 arba 600 mg) tirta pacientams (nesergantiems lėtiniu hepatitu B), kuriems buvo įvairaus sunkumo inkstų pažeidimas (vertinant pagal kreatinino klirensą). Remiantis 9 lentelėje nurodytais duomenimis, pacientams, kurių kreatinino klirensas <50 ml/min., rekomenduojama koreguoti intervalą tarp telbivudino dozių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

**9 lentelė Telbivudino farmakokinetikos parametrai (vidurkis ± SN) asmenims, kuriems yra įvairaus laipsnio inkstų pažeidimas**

	Inkstų funkcija (kreatinino klirensas ml/min.)				
	Normali funkcija (>80) (n = 8) 600 mg	Nesunkus sutrikimas (50-80) (n = 8) 600 mg	Vidutinio sunkumo sutrikimas (30-49) (n = 8) 400 mg	Sunkus sutrikimas (<30) (n = 6) 200 mg	FFL/ Hemodializė (n = 6) 200 mg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
AUC <sub>0-∞</sub> (µg•h/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
KL <sub>INKSTŲ</sub> (ml/min.)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

#### Sutrikusi inkstų funkcija, kai atliekama hemodializė

Hemodializė (per 4 valandas) maždaug 23 % sumažina sisteminę telbivudino ekspoziciją. Pakoregavus intervalą tarp dozių pagal kreatinino klirensą, dozė nereikia keisti įprastinės hemodializės metu (žr. 4.2 skyrių). Telbivudiną vartoti po hemodializės.

#### Kepenų pažeidimas

Telbivudino farmakokinetika buvo tirta pacientams (nesergantiems lėtiniu hepatitu B), kuriems buvo įvairaus sunkumo kepenų pažeidimas ir keletui pacientų, kuriems buvo kepenų nepakankamumas. Jokių reikšmingų telbivudino farmakokinetikos pakitimų nestebėta asmenims, kurių kepenys pažeistos, lyginant su asmenimis, kurių kepenys nėra pažeistos. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad pacientams, kuriems yra kepenų pažeidimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Nenustatyta galimo telbivudino kancerogeninio poveikio. Standartinių tyrimų metu nenustatyta tiesioginio toksinio telbivudino poveikio reprodukcijai. Kai žiurkėms buvo skiriamos tokios telbivudino dozės, po kurių susidarė 37 kartus didesnė koncentracija už tą, kuri susidaro žmogui pavartojus gydomąją dozę (600 mg), padidėjo persileidimų ir ankstyvo jaunikių atsivedimo dažnis. Manoma, kad šie reiškiniai pasireiškė dėl toksinio poveikio paalei.

Poveikis vislumui buvo tirtas įprastų ikiklinikinių tyrimų su suaugusiomis žiurkėmis metu, taip pat kaip toksinio poveikio nesubrendusiems gyvūnams tyrimo dalis.

Suaugusių žiurkių vislumas sumažėjo, kai tiek žiurkių patinams, tiek patelėms buvo skiriama 500 mg/kg arba 1000 mg/kg kūno svorio telbivudino dozė per parą (nustatytas mažesnis vislumo rodiklis lyginant su atitinkamais kontroliniais gyvūnais). Spermos morfologijos ir funkcijos sutrikimų nenustatyta, o sėklidės ir kiaušidės histologiškai ryškiau nepakito.

Kitų atliktų tyrimų metu, kai arba žiurkių patinams, arba patelėms buvo skiriama iki 2000 mg/kg kūno svorio telbivudino dozė per parą (t.y. sisteminė preparato ekspozicija buvo maždaug 6-14 kartų didesnė už tą, kuri būna žmogaus organizme) ir gyvūnai buvo poruojami su preparato negavusiomis žiurkėmis, vislumo sutrikimų nenustatyta.

Toksinio poveikio tyrimo su nesubrendusiais gyvūnais metu žiurkėms preparato buvo skiriama nuo 14 dienos iki 70 dienos nuo gimimo, ir vėliau gyvūnai buvo poruojami su kitos vados žiurkėmis, kurios gavo to paties preparato. Žiurkių porų, kurioms buvo skirta  $\geq 1000$  mg kūno svorio preparato dozė per parą, vislumas sumažėjo, t.y. nustatyti sumažėję vislumo ir poravimosi rodikliai bei mažesnis apvaisinimo dažnis. Tačiau toms patelėms, kurios susiporavo sėkmingai, kiaušidžių ir gimdos rodikliai nepakito.

Preparato dozė, kai nenustatoma nepageidaujamo poveikio (angl. *no observed adverse effect level* / *NOAEL*) vislumui ar poravimosi rodikliams, lygi 250 mg/kg kūno svorio per parą; tai atitinka 2,5-2,8 karto didesnę sisteminę preparato ekspoziciją už tą, kuri būna žmogaus, kurio inkstų veikla normali, organizme, pavartojus terapinę dozę.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Benzoinė rūgštis (E210)  
Sacharino natrio druska  
Pasiflorų vaisiaus skonį suteikianti medžiaga  
Natrio hidroksidas  
Bevandenė citrinų rūgštis  
Išgrynintas vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

Atidarius buteliuką, preparatą galima vartoti 2 mėnesius.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne auštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

### **6.5 Taryklės pobūdis ir jos turinys**

300 ml rudo stiklo buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, įskaitant polietileninį sandarinimo dangtelį ir garantinį žiedą, polipropileno dozavimo taurelė, reljefiškai sugraduota kas 5 ml nuo 5 iki 20 ml, ir polipropileno geriamasis švirkštas sugraduotas kas 0,5 ml nuo 1 ml iki 10 ml.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.



**7. REGISTRUOTOJAS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Jungtinė Karalystė

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/388/003

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2007 m. balandžio 24 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. gruodžio 16 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**

## II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SEBIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vokietija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateiktini reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGUMUI IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**

**III PRIEDAS  
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

# Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sebivo 600 mg plėvele dengtos tabletės  
Telbivudinum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje tabletėje yra 600 mg telbivudino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės  
98 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AS)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.  
Tabletės negalima kramtyti, dalyti ar sumalkinti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPAŠALINIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Jungtinė Karalystė

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/388/001 28 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/07/388/002 98 plėvele dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sebivo 600 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SI  
N:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sebivo 600 mg plėvele dengtos tabletės  
Telbivudinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Pirmadienis  
Antradienis  
Trečiadienis  
Ketvirtadienis  
Penktadienis  
Šeštadienis  
Sekmadienis

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**

**SULANKSTOMA DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sebivo 20 mg/ml geriamasis tirpalas  
Telbivudinum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename ml yra 20 mg telbivudino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje taip pat yra natrio. Papildomos informacijos žiūrėkite lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Geriamasis tirpalas

1 buteliukas, kuriame yra 300 ml geriamojo tirpalo [tik sulankstoma dėžutė]  
1 taurelė + 1 geriamasis švirškstas [tik sulankstoma dėžutė]

300 ml [tik buteliuko etiketė]

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakutes lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Atidarius buteliuką, preparatą galima vartoti 2 mėnesius.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Jungtinė Karalystė

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/388/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJOS BRILIJO RAŠTU**

Sebivo 20 mg/ml [tik sulankstoma dėžutė]

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS [tik sulankstoma dėžutė]**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS [tik sulankstoma dėžutė]**

PC:  
SN:  
NN:

# **Nebereģistrēotais vaistinis preparāts**

**B. PAKUOTĒS LAPELĪS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Sebivo 600 mg plėvele dengtos tabletės Telbivudinas (*Telbivudinum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sebivo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sebivo
3. Kaip vartoti Sebivo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sebivo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Sebivo ir kam jis vartojamas

Sebivo sudėtyje yra veikliosios medžiagos telbivudino. Sebivo priklauso priešvirusinių vaistų grupei, kurie vartojami virusų sukeltoms infekcijoms gydyti.

Sebivo vartojamas suaugusiųjų pacientų lėtinio hepatito B gydymui. Gydymą Sebivo reikia pradėti tik tuomet, kai negalima arba nėra tinkamo alternatyvaus vaisto, kurį vartojant yra mažiau tikėtina, kad išsivystys atsparumas hepatito B virusui. Gydytojas nuspręs, koks gydymas Jums yra tinkamiausias.

Hepatitą B sukelia hepatito B virusas, kuris dauginasi kepenyse ir jas pažeidžia. Vartojant Sebivo, organizme mažėja hepatito B viruso kiekis, nes stabdomas jų augimas, todėl mažiau pažeidžiamos kepenys ir pagerėja jų funkcija.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Sebivo

##### Sebivo vartoti negalima

- jeigu yra alergija telbivudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 4 skyriuje);
- jeigu Jūs esate gydomas pegiliuotu ar standartiniu interferonu alfa (žr. skyrių „Kitų vaistų vartojimas“).

Jeigu taip yra Jums, **Sebivo nevertokite. Pasikonsultuokite su gydytoju.**

## Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Sebivo:

- jeigu Jums yra ar anksčiau buvo inkstų sutrikimų. Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojas gali atlikti laboratorinius tyrimus, kad patikrintų, ar gerai veikia inkstai. Atsižvelgdamas į šių tyrimų rezultatus gydytojas gali rekomenduoti Sebivo vartojimo dažnį.
  - jeigu sergate kepenų ciroze (sunki būklė, sukelianti kepenų „surandėjimą“). Tokiu atveju gydytojas gali norėti Jus atidžiau stebėti.
  - jeigu Jums persodintos kepenys.
  - jeigu vartojate kitų vaistų, kurie gali sukelti raumenų pažeidimą (pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, jei nesate dėl to tikras).
  - jeigu esate užsikrėtęs ŽIV, hepatitu C ar D, ar vartojate kokių nors kitų priešvirusinių vaistų.
- Jeigu kuris nors iš punktų Jums tinka, **pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Sebivo.**

Sebivo vartojimo metu:

- Sebivo gali sukelti nuolatinį, neaiškios kilmės raumenų silpnumą ar skausmą (miopatiją). Raumenų simptomai gali progresuoti ir tapti sunkūs, kartais privedantys prie raumenų irimo (rabdomiolizės), kuris gali sukelti inkstų pažeidimą.
- Nedažnai Sebivo gali sukelti tirpulį, dilgčiojimą, skausmą ir (arba) deginimo pojūtį rankose ir (arba) kojose (periferinę neuropatiją).

Jeigu vartojant Sebivo Jums pasireiškis kuris nors iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

### Kiti šios vaistų grupės šalutiniai poveikiai

Sebivo gali per daug padidinti pieno rūgšties kiekį kraujyje (sukelti laktacidozę), kuris paprastai sąlygoja kepenų padidėjimą (hepatomegaliją). Laktacidozė yra retas, bet sunkus šalutinis poveikis, kuris kartais gali būti mirtinas. Kol vartosite Sebivo, gydytojas reguliariai stebės Jūsų būklę. Jeigu vartojant Sebivo pasireiškia raumenų skausmas, stiprus ir nuolatinis pilvo skausmas kartu su pykinimu ir vėmimu, smarkiai ir pastoviai apsunkintas kvėpavimas, nuovargis arba diskomforto pojūtis pilve, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Nustojus vartoti į Sebivo panašių vaistų, kai kurie asmenims gali pasireikšti labai sunkių hepatito simptomų. Nustojus vartoti Sebivo, gydytojas tikrins Jūsų sveikatą ir reguliariai tirs kraują, kad įvertintų kepenų būklę. Jei, nutraukus gydymą, pasireikštų bet kokių naujų ar neįprastų simptomų, nedelsdami praneškite gydytojui (žr. „Nustojus vartoti Sebivo“ šio lapelio 3 skyriuje).

### Saugokitės, kad neapkrėstumėte kitų žmonių

Net jei Jūs vartojate Sebivo, Jūs vis dar galite perduoti hepatito B virusą (HBV) kitiems asmenims lytiniu būdu, per užterštą kraują ar kitus organizmo skysčius rizikos. Jeigu turite lytinių santykių su partneriu, kuris nėra pasiskiepijęs nuo hepatito B infekcijos, visuomet naudokite prezervatyvus ir venkite bet kokio kontakto su organizmo skysčiais. Niekada su kitais asmenimis nenaudokite vienos adatos. Su kitais asmenimis nenaudokite tų pačių asmeninių daiktų, ant kurių gali būti kraujo ar kitų organizmo skysčių, pvz., dantų šepetėlių ar skutimosi peiliukų. Infekavimo HBV profilaktikai gali būti vartojama vakcina.

### **Vaikams ir paaugliams**

Sebivo nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Sebivo**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydytojui ar vaistininkui reikia žinoti, kokius kitus vaistus vartojate, nes kai kurie vaistai gali veikti inkstų funkciją, o daugiausia Sebivo iš organizmo pašalinama pro inkstus su šlapimu.

Nevartokite Sebivo tuomet, jeigu vartojate pegiliuotą ar standartinę interferoną alfa (žr. skyrių „Sebivo vartoti negalima“), kadangi šių preparatų vartojimas kartu gali didinti periferinės neuropatijos (rankų ir (arba) kojų tirpimo, dilgčiojimo ir (arba) deginimo pojūčio) išsivystymo Jums pavojų. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu Jums skiriamas gydymas interferonu.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Nėštumo metu Sebivo vartoti draudžiama, išskyrus atvejus, kai tai daryti rekomenduoja gydytojas. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Gydytojas paaiškins, kokia gali būti Sebivo vartojimo nėštumo metu rizika.
- Jeigu sergate hepatitu B ir pastojate, pasitarkite su gydytoju, koks geriausias būdas apsaugoti kūdikį. Sebivo gali mažinti hepatito B viruso perdavimo dar negimusiam kūdikiui riziką, jeigu vaisto skiriama kartu su hepatito B imunoglobulinu ir vakcina nuo hepatito B.
- Vartojant Sebivo žindyti negalima. Jei maitinate kūdikį krūtimi, pasakykite gydytojui.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Sebivo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Jeigu vartodami šį vaistą jaučiate silpnumą, nervingumą, svaigulį, nevairuokite transporto priemonės ir nenaudokite jokių įrankių bei nevaldykite mechanizmų.

### **3. Kaip vartoti Sebivo**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Kiek reikia gerti Sebivo**

Rekomenduojama Sebivo dozė yra viena 600 mg tabletė vieną kartą per parą. Kiekvieną dieną tabletę gerkite maždaug tuo pačiu metu.

Tabletę galima gerti valgio metu ar nevalgius. Ją reikia nuryti visą, užgerti trupučiu vandens. Jos negalima kramtyti, skaldyti ar traiškyti.

Jeigu yra inkstų veiklos sutrikimų, Sebivo gali reikėti vartoti rečiau. Jeigu yra ar kada nors buvo inkstų veiklos sutrikimų, pasakykite gydytojui.

#### **Kiek laiko reikia vartoti Sebivo**

Vartokite Sebivo kasdien tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Nepasitarę su gydytoju, nekeiskite Sebivo dozės ir nenustokite jo vartoti. Šis vaistas skirtas ilgalaikiam vartojimui, kuris gali tęstis kelis mėnesius ar metus. Gydytojas reguliariai patikrins Jūsų būklę, kad įsitikintų, jog vaistas veikia tinkamai.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Sebivo dozę?**

Jeigu išgėrėte per daug Sebivo arba kas nors kitas netyčia išgėrė Jūsų vaistų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vikitoji ligoninę. Pasiimkite tablečių pakuotę, kad ją galėtumėte parodyti gydytojui.

#### **Pamiršus vartoti Sebivo**

- Jeigu pamiršote išgerti Sebivo, padarykite tai iškart prisiminę, o kitą dozę išgerkite kaip įprasta.
- Tačiau, jei liko 4 valandos ar mažiau iki kitos dozės vartojimo, praleiskite pamirštąją, o kitą dozę gerkite įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Tai gali padidinti nepageidaujamų šalutinių reakcijų pasireiškimo galimybę. Jeigu nesate tikras, ką daryti, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

### **Nustojus vartoti Sebivo**

Nutraukus Sebivo vartojimą, gali pasunkėti hepatito B infekcija, t. y., liga gali progresuoti ir gali būti nustatomi pakitę tyrimų rodikliai (padidėjęs virusų kiekis, padidėjęs ALT aktyvumas). Nenustokite vartoti Sebivo, kol nelieps gydytojas. Kol vartojate Sebivo pasirūpinkite, kad nepritrūktumėte vaisto.

Nutraukus Sebivo vartojimą, gydytojas stebės Jūsų sveikatos būklę ir reguliariai tirs kraują kepenų veiklai patikrinti, kadangi nutraukus gydymą gali pablogėti arba tapti labai sunkia hepatito B infekcija. Jei nutraukus gydymą pastebėsite bet kokių naujų ar neįprastų simptomų, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs:**

- nuolatinis raumenų silpnumas ar skausmas;
- tirpulis, dilgčiojimas, skausmas ir (arba) deginimo pojūtis rankose ir (arba) kojose.

Jei Jums pasireišk bet kuris iš šių reiškinų, **nedelsiant skambinkite savo gydytojui.**

#### **Sebivo taip pat gali sukelti kitokį šalutinį poveikį:**

Dažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 pacientui iš 10)

- Svaigulys, galvos skausmas
- Kosulys
- Viduriavimas, šleikštulys (pykinimas), skrandžio (pilvo) skausmas
- Odos išbėrimas
- Nuovargis
- Kraujo tyrimuose nustatytas padidėjęs kai kurių kepenų fermentų (pvz., ALT, AST), amilazės, lipazės ar kreatinkinazės aktyvumas

Nedažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 pacientui iš 100)

- Sąnarių skausmas
- Ilgai trunkantis raumenų silpnumas ar raumenų skausmas (miopatija ar miozitas), raumenų mėšlungis
- Nugaros, kaklo ar šono skausmas
- Tirpulis, dygčiojimas, skausmas ir/arba deginimo pojūtis rankose ir/arba kojose arba aplink burną
- Skausmas juosmens ar klubo srityje, kuris gali plisti į koją (sėdimąjo nervo skausmas)
- Pakitęs skonis
- Bloga savijauta (bendras negalavimas)

Reti (gali pasireikšti mažiau kaip 1 pacientui iš 1 000)

- Padidėjusi pieno rūgšties koncentracija kraujyje (laktacidozė)
- Raumenų irimas (rabdomiolizė)

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Sebivo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad pakuotė pažeista ar atidaryta, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Sebivo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra telbivudinas. Vienoje tabletėje yra 600 mg telbivudino.
- Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, povidonas, karboksimerilkrakmolo natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), talkas, makrogolis.

### Sebivo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sebivo plėvele dengtos tabletės yra baltos ar šviesiai gelsvos, o baltos plėvele dengtos tabletės, su įspaudu „LDT“ vienoje pusėje.

Sebivo plėvele dengtos tabletės tiekiamos pakuotėmis po 28 arba 98 tabletes. Į Jūsų šalį gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Jungtinė Karalystė

### Gamintojas

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### België/Belgique/Belgien

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

### България

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

### Česká republika

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

### Lietuva

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Magyarország

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



**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

Novartis Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 600 8600

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Sebivo 20 mg/ml geriamasis tirpalas Telbivudinas (*Telbivudinum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sebivo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sebivo
3. Kaip vartoti Sebivo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sebivo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Sebivo ir kam jis vartojamas

Sebivo sudėtyje yra veikliosios medžiagos telbivudino. Sebivo priklauso priešvirusinių vaistų grupei, kurie vartojami virusų sukeltoms infekcijoms gydyti.

Sebivo vartojamas suaugusiųjų pacientų lėtinio hepatito B gydymui. Gydymą Sebivo reikia pradėti tik tuomet, kai negalima arba nėra tinkamo alternatyvaus vaisto, kurį vartojant yra mažiau tikėtina, kad išsivystys atsparumas hepatito B virusui. Gydytojas nuspręs, koks gydymas Jums yra tinkamiausias.

Hepatitą B sukelia hepatito B virusas, kuris dauginasi kepenyse ir jas pažeidžia. Vartojant Sebivo, organizme mažėja hepatito B viruso kiekis, nes stabdomas jų augimas, todėl mažiau pažeidžiamos kepenys ir pagerėja jų funkcija.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Sebivo

##### Sebivo vartoti negalima

- jeigu yra alergija telbivudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 4 skyriuje);
- jeigu Jūs esate gydomas pegiliuotu ar standartiniu interferonu alfa (žr. skyrių „Kitų vaistų vartojimas“).

Jeigu taip yra Jums, **Sebivo nevertokite. Pasikonsultuokite su gydytoju.**

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Sebivo:

- jeigu Jums yra ar anksčiau buvo inkstų sutrikimų. Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojas gali atlikti laboratorinius tyrimus, kad patikrintų, ar gerai veikia inkstai. Atsižvelgdamas į šių tyrimų rezultatus gydytojas gali rekomenduoti Sebivo vartojimo dažnį.
  - jeigu sergate kepenų ciroze (sunki būklė, sukelianti kepenų „surandėjimą“). Tokiu atveju gydytojas gali norėti Jus atidžiau stebėti.
  - jeigu Jums persodintos kepenys.
  - jeigu vartojate kitų vaistų, kurie gali sukelti raumenų pažeidimą (pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, jei nesate dėl to tikras).
  - jeigu esate užsikrėtęs ŽIV, hepatitu C ar D, ar vartojate kokių nors kitų priešvirusinių vaistų.
- Jeigu kuris nors iš punktų Jums tinka, **pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Sebivo.**

Sebivo vartojimo metu:

- Sebivo gali sukelti nuolatinį, neaiškios kilmės raumenų silpnumą ar skausmą (miopatiją). Raumenų simptomai gali progresuoti ir tapti sunkūs, kartais privedantys prie raumenų irimo (rabdomiolizės), kuris gali sukelti inkstų pažeidimą.
- Nedažnai Sebivo gali sukelti tirpulį, dilgčiojimą, skausmą ir (arba) deginimo pojūtį rankose ir (arba) kojose (periferinę neuropatiją).

Jeigu vartojant Sebivo Jums pasireiškis kuris nors iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

### Kiti šios vaistų grupės šalutiniai poveikiai

Sebivo gali per daug padidinti pieno rūgšties kiekį kraujyje (sukelti laktacidozę), kuris paprastai sąlygoja kepenų padidėjimą (hepatomegaliją). Laktacidozė yra retas, bet sunkus šalutinis poveikis, kuris kartais gali būti mirtinas. Kol vartosite Sebivo, gydytojas reguliariai stebės Jūsų būklę. Jeigu vartojant Sebivo pasireiškia raumenų skausmas, stiprus ir nuolatinis pilvo skausmas kartu su pykinimu ir vėmimu, smarkiai ir pastoviai apsunkintas kvėpavimas, nuovargis arba diskomforto pojūtis pilve, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Nustojus vartoti į Sebivo panašių vaistų, kai kurie asmenims gali pasireikšti labai sunkių hepatito simptomų. Nustojus vartoti Sebivo, gydytojas tikrins Jūsų sveikatą ir reguliariai tirs kraują, kad įvertintų kepenų būklę. Jei, nutraukus gydymą, pasireiškėtų bet kokių naujų ar neįprastų simptomų, nedelsdami praneškite gydytojui (žr. „Nustojus vartoti Sebivo“ šio lapelio 3 skyriuje).

### Saugokitės, kad neapkrėstumėte kitų žmonių

Net jei Jūs vartojate Sebivo, Jūs vis dar galite perduoti hepatito B virusą (HBV) kitiems asmenims lytiniu būdu, per užterštą kraują ar kitus organizmo skysčius rizikos. Jeigu turite lytinių santykių su partneriu, kuris nėra pasiskiepijęs nuo hepatito B infekcijos, visuomet naudokite prezervatyvus ir venkite bet kokio kontakto su organizmo skysčiais. Niekada su kitais asmenimis nenaudokite vienos adatos. Su kitais asmenimis nenaudokite tų pačių asmeninių daiktų, ant kurių gali būti kraujo ar kitų organizmo skysčių, pavyzdžiui, dantų šepetėlių ar skutimosi peiliukų. Infekavimo HBV profilaktikai gali būti vartojama vakcina.

### **Vaikams ir paaugliams**

Sebivo nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Sebivo**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydytojui ar vaistininkui reikia žinoti, kokius kitus vaistus vartojate, nes kai kurie vaistai gali veikti inkstų funkciją, o daugiausia Sebivo iš organizmo pašalinama pro inkstus su šlapimu.

Nevartokite Sebivo tuomet, jeigu vartojate pegiliuotą ar standartinę interferoną alfa (žr. skyrių „Sebivo vartoti negalima“), kadangi šių preparatų vartojimas kartu gali didinti periferinės neuropatijos (rankų ir (arba) kojų tirpimo, dilgčiojimo ir (arba) deginimo pojūčio) išsivystymo Jums pavojų. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu Jums skiriamas gydymas interferonu.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Nėštumo metu Sebivo vartoti draudžiama, išskyrus atvejus, kai tai daryti rekomenduoja gydytojas. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Gydytojas paaiškins, kokia gali būti Sebivo vartojimo nėštumo metu rizika.
- Jeigu sergate hepatitu B ir pastojate, pasitarkite su gydytoju, koks geriausias būdas apsaugoti kūdikį. Sebivo gali mažinti hepatito B viruso perdavimo dar negimusiam kūdikiui riziką jeigu vaisto skiriama kartu su hepatito B imunoglobulinu ir vakcina nuo hepatito B.
- Vartojant Sebivo žindyti negalima. Jei maitinate kūdikį krūtimi, pasakykite gydytojui.

### **Sebivo sudėtyje yra natrio druskos**

600 mg Sebivo geriamojo tirpalo dozėje (30 ml) yra apytiksliai 47 mg natrio. Jei ribojate natrio kiekį maiste, pasikonsultuokite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Sebivo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Jeigu vartodami šį vaistą jaučiate svaigulį, nevairuokite transporto priemonės ir nenaudokite jokių įrankių bei nevaldykite mechanizmų.

## **3. Kaip vartoti Sebivo**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek reikia gerti Sebivo**

Rekomenduojama Sebivo dozė yra 30 ml geriamojo tirpalo (600 mg telbivudino) vieną kartą per parą. Kiekvieną dieną Sebivo gerkite maždaug tuo pačiu metu. Vaisto galima gerti valgio metu arba nevalgius.

Išsamią instrukciją apie tai, kaip vartoti Sebivo, žr. skyriuje „Vartojimo instrukcija“ šio lapelio pabaigoje.

Nuimkite dozavimo taurelę ir atidarykite buteliuką. Lėtai ir atsargiai pilkite tirpalą iš buteliuko į dozavimo taurelę, kol pripildysite paskirtą vaisto kiekį. Nedelsiant nurykite visą dozavimo taurelės turinį.

Jei Jūs negalite tiksliai matuoti nustatytos vaisto dozės dozavimo taurele, tuomet naudokite geriamąjį švirkštą. Išsamią instrukciją apie tai, kaip juo naudotis, žr. skyriuje „Vartojimo instrukcija“.

Jeigu Jums yra inkstų veiklos sutrikimų, vaisto dozė gali būti mažesnė. Jeigu Jums yra ar kada nors buvo bet kokių inkstų veiklos sutrikimų, pasakykite gydytojui.

### **Kiek laiko reikia vartoti Sebivo**

Vartokite Sebivo kasdien tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Nepasitarę su gydytoju, nekeiskite Sebivo dozės ir nenustokite jo vartoti. Šis vaistas skirtas ilgalaikiam vartojimui, kuris gali tęstis kelis mėnesius ar metus. Gydytojas reguliariai patikrins Jūsų būklę, kad įsitikintų, jog vaistas veikia tinkamai.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Sebivo dozę?**

Jeigu išgėrėte per daug Sebivo arba kas nors kitas netyčia išgėrė Jūsų geriamojo tirpalo, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vykite į ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę, kad ją galėtumėte parodyti gydytojui.

### **Pamiršus pavartoti Sebivo**

- Jeigu pamiršote išgerti Sebivo, padarykite tai iškart prisiminę, o kitą dozę išgerkite kaip įprasta.
- Tačiau, jei liko 4 valandos ar mažiau iki kitos dozės vartojimo, praleiskite pamirštąją, o kitą dozę gerkite įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Tai gali padidinti nepageidaujamų šalutinių reakcijų pasireiškimo galimybę. Jeigu nesate tikras, ką daryti, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

### **Nustojus vartoti Sebivo**

Nutraukus Sebivo vartojimą, gali pasunkėti hepatito B infekcija, t. y., liga gali progresuoti ir gali būti nustatomi pakitę tyrimų rodikliai (padidėjęs virusų kiekis, padidėjęs ALT aktyvumas). Nenustokite vartoti Sebivo, kol nelieps gydytojas. Kol vartojate Sebivo pasirūpinkite, kad nepritrūktumėte vaistu.

Nutraukus Sebivo vartojimą, gydytojas stebės Jūsų sveikatos būklę ir reguliariai tirs kraują kepenų veiklai patikrinti, kadangi nutraukus gydymą gali pablogėti arba tapti labai sunkia hepatito B infekcija. Jei nutraukus gydymą pastebėsite bet kokių naujų ar neįprastų simptomų, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs:**

- nuolatinis raumenų silpnumas ar skausmas;
- tirpuly, dilgčiojimas, skausmas ir (arba) deginimo pojūtis rankose ir (arba) kojose.

Jei Jums pasireišk bet kuris iš šių reiškinų, **nedelsiant skambinkite savo gydytojui.**

### **Sebivo taip pat gali sukelti kitokių šalutinių poveikių:**

Dažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 pacientui iš 10)

- Svaigulys, galvos skausmas
- Kosulys
- Viduriavimas, šleikštulys (vėlinimas), skrandžio (pilvo) skausmas
- Odos išbėrimas
- Nuovargis
- Kraujo tyrimuose nustatytas padidėjęs kai kurių kepenų fermentų (pvz., ALT, AST), amilazės, lipazės ar kreatininizės aktyvumas

Nedažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 pacientui iš 100)

- Svarbių skausmas
- Ilgas traukiantis raumenų silpnumas ar raumenų skausmas (miopatija ar miozitas), raumenų išsilūngis
- Nugaros, kaklo ar šono skausmas
- Tirpuly, dygčiojimas, skausmas ir/arba deginimo pojūtis rankose ir/arba kojose arba aplink burną
- Skausmas juosmens ar klubo srityje, kuris gali plisti į koją (sėdimosio nervo skausmas)
- Pakitęs skonis
- Bloga savijauta (bendras negalavimas)

Reti (gali pasireikšti mažiau kaip 1 pacientui iš 1 000)

- Padidėjusi pieno rūgšties koncentracija kraujyje (laktacidozė)
- Raumenų irimas (rabdomiolizė)

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Sebivo**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

Atidarius buteliuką, preparatą galima vartoti 2 mėnesius.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Sebivo sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra telbivudinas. 30 ml geriamojo tirpalo yra 600 mg telbivudino.
- Pagalbinės medžiagos yra: benzoinė rūgštis, sacharino natrio druska, pasiflorų vaisiaus skonį suteikianti medžiaga, natrio hidroksidas, bevardė citrinų rūgštis, išgrynintas vanduo.

#### **Sebivo išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Sebivo 20 mg/ml geriamasis tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar blyškiai geltonos spalvos 300 ml tirpalas, tiekiamas rudo stiklo buteliuke su baltu polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, įskaitant polietileninį sandarinimo diską ir parantinį žiedą. Pakuotėje yra polipropileno dozavimo taurelė, reljefiškai sugraduota kas 5 ml nuo 5 iki 30 ml ir polipropileno geriamasis švirkštas sugraduotas kas 0,5 ml nuo 1 ml iki 10 ml.

#### **Registruotojas**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7GR  
Jungtinė Karalystė

#### **Gamintojas**

Novartis Pharma GmbH  
Röntgenstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 820

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 11 11

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 65 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**



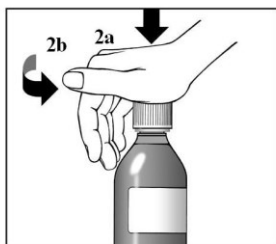
## VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prašytume atidžiai perskaityti šią instrukciją, kad žinotumėte, kaip teisingai vartoti tirpalą.



1. Buteliukas, kuriame yra geriamasis tirpalas.
2. Vaikų sunkiai atidaromas uždaras su garantiniu žiedu. Po vartojimo visada uždenkite buteliuką dangteliu.
3. Dozavimo taurelė, skirta dozei matuoti. Pavartoję ir iššluostę, dozavimo taurelę visada uždėkite atgal ant dangtelio.
4. Geriamasis švirkštas skirtas vaisto dozėms, kurios sunku tiksliai atmatuoti naudojant dozavimo taurelę.

### Vaisto dozės paruošimas naudojant dozavimo taurelę



1. Nuimkite dozavimo taurelę.
2. Norėdami atidaryti buteliuką, tuo pačiu metu spauskite žemyn (2a) ir sukite į kairę vaikų sunkiai atidaromą uždarį (2b).

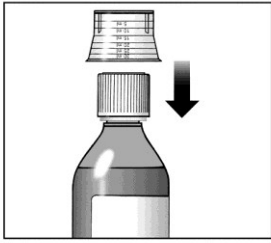


3. Pildami tirpalą į taurelę pasitikslinkite reikiamos dozės padalos padėtį, kad vaisto nepripiltumėte per daug ar neišlietumėte. Laikykite taurelę akių lygyje, atsargiai ir lėtai pilkite paskirtą tirpalo kiekį iš buteliuko į dozavimo taurelę, kol tirpalas pasieks reikiamos padalos viršutinę ribą.

**Pastaba:** jei į taurelę įpiltas tirpalo kiekis viršija reikalingą vaisto dozę, tirpalo perteklių išpilkite į kriauklę. Nepilkite jo atgal į buteliuką.

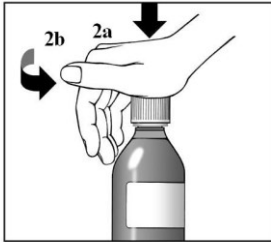


4. Nedelsiant išgerkite tirpalą arba duokite jį išgerti pacientui.
5. Uždenkite buteliuką sandariai užsukdami dangtelį.

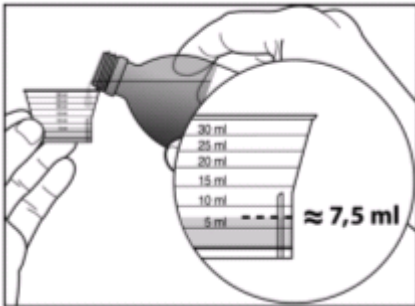


6. Dozavimo taurelę nedelsiant praplaukite vandeniu.
7. Išpilkite vandenį iš dozavimo taurelės, iššluostykite ją švaria servetėle ir uždėkite atgal ant dangtelio.

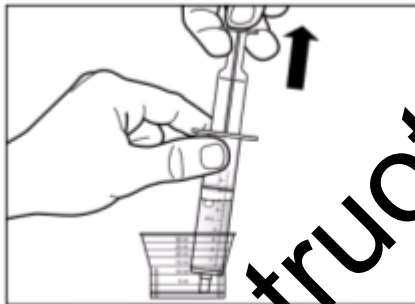
#### 6 ml vaisto dozės paruošimas naudojant geriamąjį švirkštą



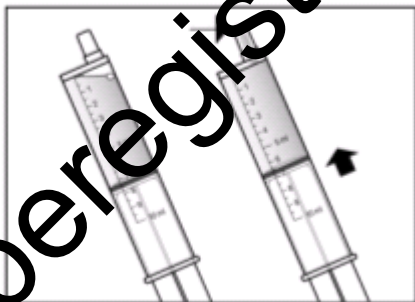
1. Nuimkite dozavimo taurelę.
2. Norėdami atidaryti buteliuką, tuo pačiu metu spauskite žemyn (2a) ir sukite į kairę vaiką su mačiau atidaromą uždorį (2b).



3. Prieš pildami tirpalą į taurelę pasiukšlinkite reikiamos dozės padalį padetį 5 ir 10 ml, kad vaisto nepripiltumėte per daug ar neišlietumėte. Laikykite taurelę atlygyje, atsargiai ir lėtai pilkite paskirtą tirpalo kiekį iš buteliuko į dozavimo taurelę, kol tirpalas pasieks reikiamos padalos vidutinę ribą tarp 5 ml ir 10 ml.

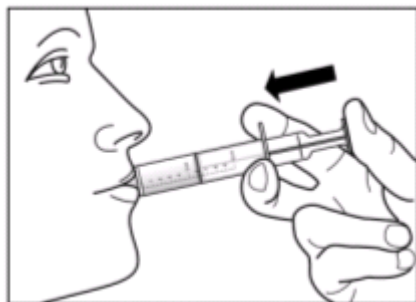
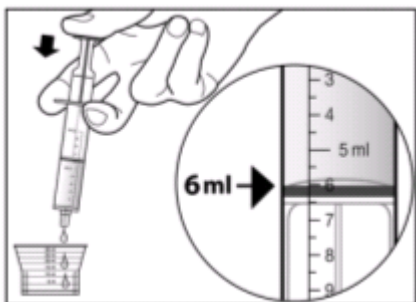


4. Įtraukite visą tirpalo kiekį iš taurelės į švirkštą.



5. Apsukite švirkštą statmenai ir truputį palenkite, kad susikaupę oro burbuliukai pakiltų į viršų.
6. Atsargiai ir lėtai stumkite švirkšto stūmoklį tol, kol pasirodys tirpalo lašelis.

Neberegistruotas vaistinis preparatas



7. Nukreipkite švirkštą virš taurelės.
8. Spauskite švirkšto stūmoklį lėtai ir atsargiai, kol tirpalas pasieks 6 ml ribą.

9. Nedelsiant išgerkite tirpalą tiesiai iš švirkšto.
10. Išpilkite taurelėje likusį tirpalą į kriauklę. Nepilkite jo atgal į buteliuką, kad neužterštumėte likusio tirpalo.
11. Uždenkite buteliuką sandariai užsukdami dangtelį.
12. Taurelę ir švirkštą praplaukite švariu vandeniu.
13. Iššluostykite taurelę švaria servetėle ir uždėkite atgal ant dangtelio.
14. Leiskite švirkštui visiškai išdžiūti ir padėkite prie buteliuko.

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**

**IV PRIEDAS**

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO  
SĄLYGŲ KEITIMO FONDAS**

## Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) telbivudino periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Remiantis šio *PASP* laikotarpiu registruotojo pateikta apibendrinta apžvalga, vartojant telbivudino nustatyti iš viso 96 laktatacidozės atvejai, įskaitant 54 atvejus, kai laktatacidozė buvo antrinė dėl sunkios gretutinės būklės, pavyzdžiui, pasireiškė dėl rbdomiolizės ar miopatijos, ir 26 atvejus, kai nebuvo nustatyta jokios akivaizdžios pirminės priežasties, nors dažnai buvo nustatomas ir padidėjęs kreatinkinazės (KK) aktyvumas. Be to, *PASP* pateikimo laikotarpiu literatūros šaltiniuose nustatytas vienas sunkios refrakterinės laktatacidozės atvejis, pasireiškęs pacientui, kuriam buvo skirta telbivudino monoterapija ir kuriam nebuvo diagnozuota jokia sunki gretutinė būklė. Apibendrinant, nustatyti septyni mirtį lėmę laktatacidozės atvejai, įskaitant šešis atvejus, kai laktatacidozė buvo aprašyta, kaip simptomas arba antrinis reiškinys dėl rbdomiolizės. Vis tik pripažįstama, kad sunkiu padaryti aiškią išvadą apie tai, ar pati laktatacidozė sukelia raumenų sutrikimus, ar laktatacidozė pasireiškia dėl raumenų pažeidimo.

Remdamasis turimais duomenimis, *PRAC* nusprendė, kad reikia atnaujinti telbivudino PCS ir pabrėžti šiuo metu PCS 4.4 skyriuje pateikiamą įspėjimą dėl laktatacidozės pasireiškimo, ypač būtent išryškinant galimas telbivudino vartojimo sukeltos laktatacidozės mirtinas baigtis, kur kartu nustatoma rbdomiolizė. Taip pat *PRAC* nusprendė, kad reikia išbraukti šiuo metu PCS 4.8 skyriuje pateikiamą informaciją apie tai, jog vartojant telbivudino laktatacidozės atveju nustatyta išskirtinai kaip antrinių reiškinų (kadangi taip būna ne visada).

Todėl remdamasis peržiūrėtame *PASP* pateikiamais duomenimis, *PRAC* nusprendė, kad reikia pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra telbivudino, informacinius dokumentus.

*CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo sąlygas**

*CHMP*, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl telbivudino, laikosi nuomonės, kad vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra telbivudino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo sąlygas.