

Zāles vairs nav reģistrētas

**I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sebivo 600 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 600 mg telbivudīna (*Telbivudinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Balta vai nedaudz iedzeltena, ovāla apvalkotā tablete ar uzdrukātu "LDT" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sebivo indicēts hroniska B hepatīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar kompensētu aknu slimību un vīrusa replikācijas pazīmēm, pastāvīgi paaugstinātu serumā alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeni un histoloģiskām akūta iekaisuma un/vai fibrozes pazīmēm.

Ārstēšanas uzsākšanu ar Sebivo vajadzētu apsvērt tikai tad, ja nav pieejams vai piemērots cits alternatīvs pretvīrusu līdzeklis ar augstāku ģenētisko barjeru pret rezistenci.

Vairāk par pētījumu un specifisko pacientu raksturojumu, uz ko pamatojas šī indikācija, skatiet 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze hroniska B hepatīta infekcijas ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā Sebivo deva ir 600 mg (viena tablete) vienreiz dienā.

Pacientiem, kuriem ir grūtības tabletes norīt, jāapsver iespēja lietot Sebivo šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Uzraudzība ārstēšanas laikā

Novērots, ka pēc atbildes reakcijas uz ārstēšanu 24. nedēļā var paredzēt ilgstošu atbildes reakciju (skatīt 5.1. apakšpunktu tabulā Nr. 7.). HBV DNS līmeni vajadzētu novērot 24. ārstēšanas nedēļā, lai pārliecinātos par pilnīgu vīrusa nomākšanu (HBV DNS mazāk nekā 300 kopijas/ml). Pacientiem, kuriem pēc 24 terapijas nedēļām var noteikt HBV DNS, vajadzētu apsvērt ārstēšanas plāna korekciju.

HBV DNS līmeni vajadzētu novērot katrus 6 mēnešus, lai pārliecinātos par turpinājušos atbildes reakciju. Ja pacientiem ir pozitīvs HBV DNS tests jebkurā laikā pēc viņu sākotnējās atbildes reakcijas, vajadzētu apsvērt ārstēšanas plāna korekciju. Izvēloties optimālu terapiju, vajadzētu vadīties pēc rezistences testa rezultātiem.

Terapijas ilgums

Optimālais ārstēšanas ilgums nav zināms. Ārstēšanas pārtraukšana jāapsver sekojoši:

- HBeAg pozitīviem pacientiem bez cirozes ārstēšana jāturpina vismaz 6 – 12 mēnešus pēc HBeAg serokonversijas (HBeAg izzušanai un HBV DNS izzušanai ar anti-HBe noteikšanu) apstiprināšanas vai līdz HBsAg serokonversijai, vai līdz iegūti pierādījumi par efektivitātes trūkumu. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas regulāri jākontrolē ALAT un HBV DNS līmenis serumā, lai atklātu vēlīnu viroloģisku recidīvu.
- HBeAg negatīviem pacientiem bez cirozes ārstēšana jāturpina vismaz līdz HBsAg serokonversijai vai līdz iegūti pierādījumi par efektivitātes trūkumu. Ilgstoši ārstējot ilgāk par 2 gadiem, ieteicami regulāri izmeklējumi, lai apstiprinātu, ka izvēlēta terapija pacientam joprojām ir piemērota.

Izlaistas devas

Ja deva ir izlaista, pacients var lietot aizmirsto devu tikai tad, ja līdz nākošai paredzētajai devai ir vairāk kā 4 stundas. Nākošā deva jālieto parastajā laikā.

Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Nav pieejami dati, kas apstiprinātu specifiskus ieteikumus par devām pacientiem pēc 65 gadu vecuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir ≥ 50 ml/min, ieteicamā telbivudīna deva nav jāpielāgo. Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min, tostarp tiem, kuriem ir beigu stadijas nieru slimība (ESRD - *end-stage renal disease*) un tiek veikta hemodialīze, jāpielāgo deva. Lietojot Sebivo šķīdumu iekšķīgai lietošanai, ieteicams samazināt dienas devu kā norādīts Tabulā Nr. 1. Ja šķīduma iekšķīgai lietošanai ordinēšana nav iespējama, kā alternatīvu līdzekli var izmantot Sebivo apvalkotās tabletes un jāveic devas korekcija, palielinot starplaiku starp devu lietošanas reizēm, kā norādīts Tabulā Nr. 1.

Tabula Nr. 1. Sebivo devu lietošanas režīma pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Telbivudīna 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai Dienas devas pielāgošana	Telbivudīna 600 mg apvalkotās tabletes Alternatīva** devas korekcija, palielinot starplaiku starp devu lietošanas reizēm
≥ 50	600 mg (30 ml) vienreiz dienā	600 mg vienreiz dienā
30-49	400 mg (20 ml) vienreiz dienā	600 mg vienu reizi 48 stundās
< 30 (nav nepieciešama dialīze)	200 mg (10 ml) vienreiz dienā	600 mg vienu reizi 72 stundās
ESRD*	120 mg (6 ml) vienreiz dienā	600 mg vienu reizi 96 stundās

* Nieru slimība beigu stadijā

** Ja šķīduma iekšķīgai lietošanai ordinēšana nav iespējama

Ieteiktās devas korekcijas balstītas uz ekstrapolāciju un var nebūt optimālas. Šo devu lietošanas starplaiku korekcijas ieteikumu drošums un efektivitāte nav klīniski pārbaudīta. Tāpēc šiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā kontrole.

Pacienti ar nieru slimību beigu stadijā

Pacientiem ar ESRD Sebivo jālieto pēc hemodialīzes (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicamā Sebivo deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Sebivo drošums un efektivitāte, lietojot pediatriskā populācijā, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Sebivo jālieto iekšķīgi kopā ar uzturu vai atsevišķi. Tableti nedrīkst sakošļāt, dalīt vai sasmalcināt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Telbivudīna lietošana kopā ar pegilēto vai standarta alfa interferonu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smagi akūti hroniska B hepatīta paasinājumi ir salīdzinoši bieži sastopami, un tiem raksturīga pārejoša seruma ALAT līmeņa paaugstināšanās. Pēc pretvīrusu terapijas sākšanas dažiem pacientiem var paaugstināties seruma ALAT līmenis, bet seruma HBV DNS līmenis var pazemināties (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar telbivudīnu ārstētiem pacientiem vidēji pagāj 4-5 nedēļas, pirms sākās paasinājums. Kopumā ALAT līmeņa paaugstināšanās biežāk rodas HBeAg pozitīviem pacientiem, salīdzinot ar HBeAg negatīviem pacientiem. Pacientiem ar kompensētu aknu slimību šī seruma ALAT līmeņa paaugstināšanās parasti norit bez paaugstināta seruma bilirubīna līmeņa un bez citiem aknu dekompensācijas simptomiem. Aknu dekompensācija un turpmāka hepatīta paasinājuma risks var būt palielināts pacientiem ar cirozi. Tāpēc šādi pacienti rūpīgi jānovēro.

Par hepatīta paasinājumu ziņots arī pacientiem, kuri pārtraukuši B hepatīta ārstēšanu. Pēc terapijas ALAT līmeņa paaugstināšanās parasti notiek ar HBV DNS līmeņa paaugstināšanos serumā, un vairums šādu gadījumu izrādījušies pašierobežojoši. Tomēr saņemti arī ziņojumi par smagiem un reizēm letāliem pēc terapijas paasinājuma gadījumiem. Tāpēc vismaz 6 mēnešus pēc B hepatīta ārstēšanas pārtraukšanas ar regulāriem starplaikiem jāpārbauda aknu darbība – gan klīniski, gan laboratoriski.

Laktātacidoze

Lietojo ar telbivudīnu, pēcreģistrācijas periodā ziņots par retiem laktātacidozes gadījumiem. Šie gadījumi biežāk rodas sekundāri citu nopietnu veselības traucējumu (piemēram, rabdomiolīzes) un/vai ar muskuļu saistītu notikumu (piemēram, miopātija, miozīts) dēļ. Daži gadījumi, kuri bija sekundāri citiem traucējumiem, bija saistīti ar pankreatītu, aknu mazspēju/aknu steatozi un nieru mazspēju. Dažos gadījumos, kad laktātacidoze bija sekundāra rabdomiolīzei, ziņots par letāliem iznākumiem. Pacienti rūpīgi jānovēro.

Ārstēšana ar telbivudīnu jāpārtrauc, ja rodas nezināmas izcelsmes metaboliska/laktātacidoze. Par laktātacidozes veidošanos var liecināt labdabīgi gremošanas simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā.

Muskuļu bojājumi

Lietojo ar telbivudīnu, vairākas nedēļas vai mēnešu pēc terapijas sākšanas ziņots par miopātijas un mialģijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā saistībā ar telbivudīna lietošanu ziņots par rabdomiolīzes gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Miopātija, kas definēta kā pastāvīgas, neizskaidrojamas muskuļu sāpes un/vai muskuļu vājums neatkarīgi no kreatīnkināzes (KK) līmeņa paaugstinājuma pakāpes, apsverama jebkuram pacientam ar difūzu, neizskaidrojamu mialģiju, muskuļu jutīgumu, muskuļu vājumu vai miozītu (definēts kā miopātija ar histoloģiski pierādītu muskuļu bojājumu). Pacienti jāiesaka nekavējoties ziņot par ikvienu ilgstošu, neizskaidrojamu muskuļu sūrstēšanu, sāpēm, jutīgumu vai vājumu. Ja ziņots par kādu no šiem simptomiem, jāveic detalizēta muskuļu pārbaude, lai novērtētu muskuļu darbību. Ja tiek diagnosticēta miopātija, telbivudīna terapija ir jāpārtrauc.

Nav zināms, vai miopātijas risks ārstēšanas laikā ar telbivudīnu palielinās, ja vienlaikus tiek lietotas citas zāles, kas var izraisīt miopātiju (piemēram, statīni, fibrāti vai ciklosporīns). Ārstiem, kuri apsver vienlaicīgu ārstēšanu ar citiem līdzekļiem, kas saistīti ar miopātiju, uzmanīgi jāsalīdzina iespējamais ieguvums un risks, un jānovēro, vai pacientiem nerodas kādas pazīmes vai simptomi, kas rada aizdomas par miopātiju.

Perifēra neiropātija

Retos gadījumos saņemti ziņojumi par perifēru neiropātiju pacientiem, kuri tika ārstēti ar telbivudīnu. Ja pastāv aizdomas par perifēras neiropātijas risku, jāizvērtē iespēja turpināt ārstēšanu ar telbivudīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienā pētījumā lietojot telbivudīnu kopā ar pegilēto 2a-alfa interferonu tika konstatēts palielināts perifērās neiropātijas rašanās risks (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šāds risks pastāv arī lietojot telbivudīnu kombinācijā ar cita veida alfa interferonu (pegilēto vai standarta). Bez tam ieguvums, lietojot telbivudīnu kombinācijā ar alfa interferonu (pegilēto vai standarta), šobrīd nav noskaidrots. Tādēļ telbivudīna lietošana kopā ar pegilēto vai standarta alfa interferonu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbība

Telbivudīns tiek izvadīts galvenokārt renālas ekskrecijas ceļā, tāpēc pacientiem ar kreatinīna klīrensu <50 ml/min, tostarp pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, ieteicams pielāgot starplaiku starp devu lietošanas reizēm. Devu lietošanas starplaiku pielāgošanas efektivitāte nav klīniski pārbaudīta. Tāpēc pacientiem, kuriem tiek pielāgots starplaiks starp devu lietošanas reizēm, rūpīgi jākontrolē viroloģiskā atbildes reakcija (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nedekompensētu cirozi

Tā kā pieejamo datu apjoms ir ierobežots (aptuveni 3% no pētījumos iesaistītajiem pacientiem bija ciroze), cirozes pacientiem telbivudīns jālieto īpaši piesardzīgi. Šiem pacientiem ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāveic rūpīga B hepatīta klīnisko, bioķīmisko un viroloģisko parametru kontrole.

Pacienti ar dekomensētu cirozi

Nav pietiekamu efektivitātes un drošuma datu par pacientiem ar dekomensētu cirozi.

Pacienti, kuri iepriekš ārstēti ar nukleozīdiem/nukleozīdu analogiem

In vitro telbivudīns nedarbojas pret HBV celmiem ar rtM204V/rtL180M vai rtM204I mutācijām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Telbivudīna lietošana monoterapijā nav piemērojama pacientiem ar diagnosticētu lamivudīna rezistentu B hepatīta vīrusa infekciju. Maz ticams, ka pacienti, kuri nerasniedza viroloģisku atbildes reakciju pēc vairāk nekā 24 nedēļu ilgas ārstēšanas ar lamivudīnu, gūs labumu no telbivudīna lietošanas monoterapijā. Šobrīd nav pieejami klīniskie dati, lai pietiekami izvērtētu ieguvumu un risku no ārstēšanas maiņas no ārstēšanas ar lamivudīnu pret ārstēšanu ar telbivudīnu pacientiem, kuriem lietojot lamivudīnu panākta pilnīga viroloģiska supresija.

Nav datu par ārstēšanu ar telbivudīnu pacientiem ar apstiprinātu pret adefovīru rezistentu B hepatīta vīrusa atsevišķu rtN236T vai A181V mutāciju. Rezultāti no pētījumiem šūnu kultūrās liecina, ka ar rezistenci pret adefovīru saistītās A181V aizstāšana uzrādīja 1,5 līdz aptuveni 4 reizes zemāku jutību pret telbivudīnu.

Aknu transplantāta recipienti

Telbivudīna lietošanas drošums un efektivitāte aknu transplantāta recipientiem nav zināma.

Gados vecāki cilvēki

Klīniskajos telbivudīna pētījumos piedalījās nepietiekams ≥ 65 gadus vecu pacientu skaits, lai varētu noskaidrot, vai viņu atbildreakcija atšķiras no gados jaunāku dalībnieku atbildreakcijas. Kopumā, parakstot Sebivo gados vecākiem cilvēkiem, jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem biežāk ir pavājināta nieru darbība vienlaicīgas slimības vai citu vienlaikus lietotu zāļu dēļ.

Citas īpašas pacientu grupas

Sebivo nav pētīts pacientiem, kuri vienlaikus ar B hepatītu inficēti arī ar, piemēram, cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV), C hepatīta vīrusu (HCV) vai D hepatīta vīrusu (HDV).

Vispārēji brīdinājumi

Pacientiem jāpaskaidro, ka nav novērots, ka ārstēšana ar Sebivo ievērojot HBV pārnesšanas risku dzimumkontakta laikā vai ar inficētām asinīm.

Telbivudīnu nav ieteicams lietot kombinācijā ar lamivudīnu, jo II fāzes pētījumā novērotā atbildes reakcija uz ārstēšanu, lietojot telbivudīna un lamivudīna kombināciju, bija zemāka nekā lietojot telbivudīnu monoterapijā.

Nav pieejami dati par telbivudīna un citu pretvīrusu līdzekļu kombināciju lietošanas efektivitāti un drošumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Telbivudīns tiek izvadīts pārsvarā ar renālas ekskrēcijas ceļā, tāpēc Sebivo lietošana vienlaikus ar vielām, kas traucē nieru darbību (piemēram, aminoglikozīdiem, cīlpas diurētiskiem līdzekļiem, platīnu saturošām zālēm, vancomicīnu, amfotericīnu B), var ietekmēt telbivudīna un/vai vienlaikus lietotās vielas koncentrāciju plazmā. Telbivudīna kombinācija ar šīm zālēm jālieto uzmanīgi. Telbivudīna līdzsvara stāvoklī farmakokinētika pēc daudzkārtēju devu lietošanas kombinācijā ar lamivudīnu, adefovīra dipivoksilu, tenofovīra dizoproksila fumarātu, ciklosporīnu vai pegilēto 2a-alfa interferonu nemainās. Turklāt telbivudīns neietekmē lamivudīna, adefovīra dipivoksila, tenofovīra dizoproksila fumarātu vai ciklosporīna farmakokinētiku. Nav iespējams izdarīt kādus konkrētus secinājumus par telbivudīna ietekmi uz pegilētā interferona farmakokinētiku, jo pegilētā 2a-alfa interferona koncentrācija indivīdiem stipri atšķiras. Klīniskajā pētījumā, lietojot telbivudīna 600 mg/dienā devu kombinācijā ar subkutāni ievadītu 180 µg pegilētā 2a-alfa interferona devu reizi nedēļā, pierādīts, ka šī kombinācija varētu būt saistīta ar palielinātu perifērās neiropātijas attīstības risku. Šo gadījumu laikā mijiedarbības mehānisms netika noskaidrots (skatīt 4.4. apakšpunktu). Telbivudīna lietošana kopā ar jebkurām alfa interferonu saturošām zālēm ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Telbivudīns nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu sistēmas substrāts, inhibitors vai induktors (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc CYP450 mediētās zāļu mijiedarbības, kurā piedalītos Sebivo, iespējamība ir neliela.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem tieši kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumi grūsnām žurkām un trušiem liecina, ka telbivudīns šķērso placentu. Pētījumi grūsnām trušiem liecināja par agrīnām dzemdībām un/vai abortu sekundāri toksiskajai iedarbībai mātei.

Ierobežots daudzums (mazāk kā 300 grūtniecības iznākumu) klīnisko datu neliecina par malformatīvu toksicitāti pēc telbivudīna lietošanas grūtniecības pirmajā trimestrī, un liels daudzums (vairāk kā 1 000 grūtniecības iznākumu) datu neliecina par toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo pēc telbivudīna lietošanas grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī.

Sebivo grūtniecības laikā lietojams tikai tad, ja ieguvums mātei ir lielāks nekā iespējamais risks auglim.

Literatūras dati rāda, ka telbivudīna lietošana grūtniecības otrajā un/vai trešajā trimestrī samazina HBV transmisijas no mātes zīdāinim risku, ja telbivudīnu lieto papildus B hepatīta vakcīnai un B hepatīta imūnglobulīnam.

Barošana ar krūti

Telbivudīns izdalās žurku mātes pienā. Nav zināms, vai telbivudīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti, ja viņas lieto Sebivo.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par telbivudīna ietekmi uz vīriešu un sieviešu auglību. Reproductīvās toksikoloģijas pētījumos ar pieaugušiem dzīvniekiem, gan žurku tēviņiem, gan mātītēm pēc telbivudīna lietošanas novēroja nelielu auglības samazināšanos. Ar auglību saistītās blakusparādības biežāk novēroja citā pētījumā ar jauniem dzīvniekiem, abu dzimumu dzīvniekiem lietojot telbivudīnu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sebivo maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Blakusparādību vērtējums pamatojas galvenokārt uz diviem pētījumiem, NV-02B-007 (GLOBE) un NV-02B-015, kuros 1 699 pacienti ar hronisku B hepatītu saņēma dubultmaskētu ārstēšanu ar telbivudīnu pa 600 mg dienā (n = 847) vai ar lamivudīnu (n = 852) līdz 104 nedēļas ilgi.

104 nedēļu klīniskajos pētījumos lielākā daļa ziņoto blakusparādību tika klasificētas kā vieglas vai vidēji smagas. Visbiežāk novērotās blakusparādības bija 3. vai 4. pakāpes kreatīnkināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (6,8%), nogurums (4,4%), galvassāpes (3,0%) un slikta dūša (2,6%).

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

Tabulā Nr. 2. minētās blakusparādības norādītas saskaņā ar MedDRA sistēmas orgānu grupām un sastopamības biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Tabula Nr. 2. Blakusparādības

Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Reti*	Laktātacidoze
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis, galvassāpes
Retāk	Perifēra neiropātija, garšas sajūtas izmaiņas, pavājināta jutība, parestēzija, išēmis
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Caureja, paaugstināts lipāzes līmenis asinīs, slikta dūša, sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Retāk	Miopātija/miozīts, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātēs, muguras sāpes, muskuļu krampji, sāpes kaklā, sāpes sānos
Reti*	Rabdomiolīze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ieviešanas vietā	
Bieži	Nogurums
Retāk	Savārgums
Izmeklējumi	
Bieži	Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs
Retāk	Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis

* Šīs blakusparādības tika noteiktas, veicot pēcreģistrācijas novērojumu, bet netika novērotas klīniskajos pētījumos. Biežuma kategorija tika aprēķināta pēc statistiska aprēķina, kurš balstīts uz kopējo pacientu daudzumu, kuri lietoja telbivudīnu klīniskajos pētījumos ($n = 8,914$).

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Kreatīnkināzes līmeņa paaugstinājums

104 nedēļu ārstēšanas apkopotajā analīzē no NV-02B-007 (GLOBE) un NV-02B-015 3. vai 4. pakāpes KK līmeņa paaugstināšanās ($> 7 \times \text{NAR}$) radās 12,6% ar telbivudīnu ārstēto pacientu ($n = 847$) un 4,0% ar lamivudīnu ārstēto pacientu ($n = 846$). Vairums KK līmeņa paaugstinājuma gadījumu bija asimptomātiski, un KK raksturlielumi parasti līdz nākamajai vizītei, turpinot ārstēšanu, mazinājās.

ALAT līmeņa paaugstināšanās

Ārstēšanas dēļ alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās sastopamības biežums divās ārstēšanas grupās saskaņā ar AASLD (*American Association for the Study of Liver Disease* – Amerikas Aknu slimību pētīšanas asociācija) definīciju (ALAT palielināšanās >2 x no sākotnējā lieluma un >10 x NAR) turpmāk aprakstīts tabulā Nr. 3.

Tabula Nr. 3. Apkopojums par ALAT līmeņa paaugstināšanos ārstēšanas dēļ – apkopoti NV-02B-007 (GLOBE) un NV-02B-015 pētījumi

ALAT līmeņa paaugstināšanās: ALAT līmeņa paaugstināšanās >2 x no sākotnējā līmeņa un >10 x NAR	Lamivudīns n/N (%)	Telbivudīns n/N (%)
Kopumā	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
No sākuma līdz 24. nedēļai	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
No 24. nedēļas līdz pētījuma beigām	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Ārstēšanas laikā ieteicama periodiska aknu darbības pārbaude (skatīt 4.4. apakšpunktu).

B hepatīta paasinājums pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Saņemti ziņojumi par smagiem B hepatīta paasinājumu gadījumiem pacientiem, kuri pārtraukuši B hepatīta ārstēšanu, arī ar telbivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās biežums pēc ārstēšanas divās ārstēšanas grupās norādīts turpmāk tabulā Nr. 4.

Tabula Nr. 4. Apkopojums par ALAT līmeņa paaugstināšanos pēc ārstēšanas – apkopoti NV-02B-007 (GLOBE) un NV-02B-015 pētījumi

	Lamivudīns	Telbivudīns
ALAT līmeņa paaugstināšanās	n/N (%)	n/N (%)
ALAT līmeņa paaugstināšanās >2 x no sākotnējā līmeņa un >10 x NAR	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

208. nedēļas rezultāti

Pēc 104 nedēļu telbivudīna terapijas, 78% pacientu (530/680) no NV-02B-007 (GLOBE) pētījuma un 82% pacientu (137/167) no NV-02B-015 pētījuma tika iekļauti pagarinājuma pētījumā CLDT600A2303 (skatīt 5.1. apakšpunktu), lai turpinātu ārstēšanu līdz pat 208 nedēļām. Ilgstošu drošuma profilu veidoja 655 pacienti, tai skaitā 518 no NV-02B-007 (GLOBE) un 137 no NV-02B-015. Kopumā drošuma profils no apkopotās analīzes līdz pat 104 un 208 nedēļām bija līdzīgs. Jaun 3. un 4. pakāpes KK līmeņa paaugstināšanās gadījumi notika 15,9% pacientu, ārstētu ar telbivudīnu 208 nedēļu laikā. Vairākumā gadījumu 3. un 4. pakāpes KK līmeņa paaugstināšanās bija asimptomātiska un pārejoša.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav informācijas par telbivudīna pārdozēšanu ar nodomu, bet vienam indivīdam netīši tika pārdozētas zāles, taču simptomu nebija. Pārbaudītajām devām līdz 1 800 mg dienā – trīs reizes lielākām nekā ieteicamā dienas deva – bija laba panesamība. Maksimālā panesamā telbivudīna deva nav noskaidrota. Pārdozēšanas gadījumā Sebivo lietošana jāpārtrauc un pēc nepieciešamības jāveic vispārēja uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AF11

Darbības mehānisms

Telbivudīns ir sintētisks timidīna nukleozīda analogs, kas darbojas pret HBV DNS polimerāzi. Šūnu kināzes to ir efektīvi fosforilējušas līdz aktīvai trifosfāta formai, kuras intracelulārais pusperiods ir 14 stundas. Telbivudīna-5'-trifosfāts inhibē HBV DNS polimerāzi (reverso transkriptāzi), konkurējot ar dabisko substrātu – timidīna 5'-trifosfātu. Telbivudīna-5'-trifosfāta iekļaušanās vīrusa DNS izraisa DNS ķēdes pārtrūkšanu un tādējādi kavējot HBV replikāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Telbivudīns ir gan HBV pirmās virknes ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$), gan otrās virknes ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) sintēzes inhibitors, un skaidri izteikti vairāk kavē otrās virknes veidošanos. Turpretim telbivudīna-5'-trifosfāts koncentrācijā līdz $100 \mu M$ neinhibēja HBV DNS α , β , vai γ polimerāzes. Testos, kas attiecās uz mitohondriju struktūru, funkciju un DNS saturu, telbivudīnam nekonstatēja novērtējamu toksisku iedarbību koncentrācijā līdz $10 \mu M$, tas arī nepastiprināja pienskābes veidošanos *in vitro*.

Telbivudīna *in vitro* pretvīrusu aktivitāte tika vērtēta HBV-ekspresējošā cilvēka hepatomas šūnu līnijā 2.2.15. Telbivudīna koncentrācijās kas efektīvi inhibēja 50% vīrusu sintēzi (EC_{50}), bija aptuveni $0,2 \mu M$. Telbivudīna pretvīrusu aktivitāte ir specifiska pret B hepatīta vīrusu un līdzīgiem hepadnavīrusiem. *In vitro* telbivudīnam nebija aktivitātes pret HIV. Telbivudīna aktivitātes trūkums pret HIV nav izvērtēts klīniskajos pētījumos. Mazam skaitam pacientu, kuri nesaņem pretvīrusu terapiju, pēc telbivudīna lietošanas ziņots par pārejošiem HIV-1 RNS samazinājumiem. Šo samazinājumu klīniskā nozīme nav noteikta.

Klīniskā pieredze

Sebivo ilgstošas (104 nedēļas) lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divos aktīvi kontrolētos klīniskos pētījumos (NV-02B-007 (GLOBE) un NV-02B-015), kuros tika iekļauti 1 699 pacienti ar hronisku B hepatītu.

Pētījums NV-02B-007 (GLOBE)

NV-02B-007 (GLOBE) pētījums ir randomizēts, dubultmaskēts, daudznacionāls III fāzes pētījums par telbivudīnu salīdzinājumā ar lamivudīnu 104 nedēļu ārstēšanas periodā 1 367 ar nukleozīdiem iepriekš neārstētiem HBeAg-pozitīviem un HBeAg-negatīviem pacientiem ar hronisku B hepatītu. Lielāka daļa iesaistīto pacientu bija aziātiskās rases. Visbiežāk konstatētie HBV genotipi bija B (26%) un C (51%). Neliels skaits (kopā 98) no eiropēidās rases pacientiem tika ārstēti ar telbivudīnu. Primārā datu analīze tika veikta, kad visi pacienti bija sasnieguši 52. nedēļu.

HBeAg-pozitīvi pacienti: vidējais pacientu vecums bija 32 gadi, 74% bija vīrieši, 82% bija aziāti, 12% bija baltās rases pārstāvji un 6% iepriekš bija saņēmuši alfa interferona terapiju.

HBeAg-negatīvi pacienti: vidējais pacientu vecums bija 43 gadi, 79% bija vīrieši, 65% bija aziāti, 23% bija baltās rases pārstāvji un 11% iepriekš bija saņēmuši alfa interferona terapiju.

52. nedēļas klīniskie rezultāti

Klīniskās un viroloģiskās efektivitātes beigu raksturlielumi HBeAg-pozitīvo un HBeAg-negatīvo pacientu grupās tika vērtēti atsevišķi. Primārais terapeitiskās atbildreakcijas beigu raksturlielums bija saliktais seroloģiskais beigu raksturlielums - HBV DNS supresija līdz $<5 \log_{10}$ kopijas/ml apvienojumā ar vai nu seruma HBeAg izzušanu, vai normalizētu ALAT. Sekundārie beigu raksturlielumi ietvēra histoloģisko atbildreakciju, ALAT normalizēšanos un dažādus pretvīrusu efektivitātes raksturlielumus.

Neatkarīgi no sākotnējiem raksturlielumiem vairumam pacientu, kuri lietoja Sebivo, konstatēja histoloģisku, viroloģisku, bioķīmisku un seroloģisku atbildreakciju pret ārstēšanu. Sākotnējais ALAT līmenis $>2 \times \text{NAR}$ un sākotnējais HBV DNS $<9 \log_{10}$ kopijas/ml bija saistīts ar izteiktāku HBeAg serokonversiju HBeAg-pozitīviem pacientiem. Pacientiem, kuri sasniedza HBV DNS līmeni $<4 \log_{10}$ kopijas/ml pēc 24 nedēļām, bija optimāla terapijas atbildes reakcija pretēji – pacientiem, kuriem HBV DNS līmenis bija $>4 \log_{10}$ kopijas/ml pēc 24 nedēļām, rezultāti 52. nedēļā nebija tik labi.

HBeAg-pozitīviem pacientiem telbivudīns bija pārāks par lamivudīnu terapeitiskās atbildreakcijas ziņā (75,3% vs 67,0% pacientu ar atbildreakciju; $p = 0,0047$). HBeAg-negatīviem pacientiem telbivudīns nebija sliktāks par lamivudīnu (75,2% un 77,2% pacientu ar atbildreakciju; $p = 0,6187$). NV-02B-007 (GLOBE) pētījumā piederība eiropēdajai rasei tika saistīta ar zemāku atbildes reakciju uz ārstēšanu ar abiem izmantotajiem pretvīrusu līdzekļiem; tomēr eiropēdās rases pacientu skaits bija ļoti ierobežots ($n = 98$).

24. nedēļā 203 HBeAg-pozitīvi un 177 HBeAg-negatīvi subjekti sasniedza nenosakāmu HBV DNS līmeni. No šiem HBeAg-pozitīvajiem subjektiem 95% sasniedza nenosakāmu HBV DNS, 39% sasniedza HBeAg serokonversiju, 90% sasniedza ALAT normalizēšanos 52. nedēļā un 0,5% atklāja rezistenci 48. nedēļā. Līdzīgi, no šiem HBeAg-negatīvajiem subjektiem 96% sasniedza nenosakāmu HBV DNS, 79% sasniedza ALAT normalizēšanos 52. nedēļā un 0% atklāja rezistenci 48. nedēļā.

Atsevišķi viroloģiskie, bioķīmiskie un seroloģiskie rezultātu raksturlielumi parādīti tabulā Nr. 5. un histoloģiskā atbildreakcija tabulā Nr. 6.

Tabula Nr. 5. Viroloģiskie, bioķīmiskie un seroloģiskie beigu raksturlielumi 52. nedēļā NV-02B-007 (GLOBE) pētījumā

Atbildreakcijas raksturlielums	HBeAg-pozitīvi (n = 921)		HBeAg-negatīvi (n = 446)	
	Telbivudīns 600 mg (n = 458)	Lamivudīns 100 mg (n = 463)	Telbivudīns 600 mg (n = 222)	Lamivudīns 100 mg (n = 224)
Vidējais HBV DNS samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo ($\log_{10}$ kopijas/ml) $\pm$ SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% pacientu HBV DNS nenosakāms pēc PCR	60%*	40%	88%*	71%
ALAT normalizēšanās ⁴	77%	75%	74%	79%
HBeAg serokonversija ⁴	23%	22%	-	-
HBeAg izzušana ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: *Standard error of mean* (standarta vidējā kļūda).

² Roche COBAS Amplicor® PCR tests (zemākā kvantitatīvās noteikšanas robeža ≤ 300 kopiju/ml).

³ HBeAg-pozitīvi n = 443 un 444, HBeAg-negatīvi n = 211 un 219 attiecīgi telbivudīna un lamivudīna grupās. Atšķirības starp grupām izraisīja pacientu izslēgšana no pētījumiem un HBV DNA novērtējuma trūkums 52. nedēļā.

⁴ HBeAg-pozitīvi n = 440 un 446, HBeAg-negatīvi n = 203 un 207 attiecīgi telbivudīna un lamivudīna grupās. ALAT normalizēšanās vērtēta tikai pacientiem ar ALAT > NAR sākotnēji.

⁵ n = 432 un 442 attiecīgi telbivudīna un lamivudīna grupās. HBeAg serokonversija un izzušana vērtēta tikai pacientiem ar nosakāmu HBeAg sākotnēji.

*p < 0,0001

Tabula Nr. 6. Histoloģiska uzlabošanās un Ishak Fibrozes punktu skaita pārmaiņa 52. nedēļā NV-02B-007 (GLOBE) pētījumā

	HBeAg-pozitīvi (n = 921)		HBeAg-negatīvi (n = 446)	
	Telbivudīns 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudīns 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudīns 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudīns 100 mg (n = 207) ¹
Histoloģiska atbildreakcija²				
Uzlabošanās	71%*	61%	71%	70%
Nav uzlabošanās	17%	24%	21%	24%
Ishak Fibrozes punktu skaits³				
Uzlabošanās	42%	47%	49%	45%
Nekādu pārmaiņu	39%	32%	34%	43%
Pasliktināšanās	8%	7%	9%	5%
Trūkst 52. nedēļas biopsijas	12%	15%	9%	7%

¹ Pacienti ar $\geq$ vienu pētāmo zāļu devu un novērtējamām sākotnējām aknu biopsijām, un sākotnējo Knodell Histoloģiskās Aktivitātes Indeksa (HAI) punktu skaitu >3 .
² Histoloģiska atbildreakcija definēta kā Knodell Nekroiekaisuma punktu skaita samazināšanās par ≥ 2 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo bez Knodell Fibrozes punktu skaita pasliktināšanās.
³ Ishak Fibrozes punktu skaitam uzlabošanās noteikta kā Ishak Fibrozes punktu skaita samazināšanās par ≥ 1 punktu salīdzinājumā ar sākotnējo 52. nedēļā.
 *p = 0,0024

104. nedēļas klīniskie rezultāti

Kopumā 104. nedēļas klīniskie rezultāti ar telbivudīnu ārstētiem pacientiem bija salīdzināmi ar 52. nedēļas klīniskajiem rezultātiem un pierādīja noturīgu efektivitāti pacientiem, kuri ilgstoši tika ārstēti ar telbivudīnu.

104. nedēļā telbivudīna un lamivudīna grupās HBeAg-pozitīviem pacientiem tika novērotas būtiskas atšķirības starp atbildreakciju uz ārstēšanu (attiecīgi 63% vs 48%; $p < 0,0001$) un sekundārā galauztādījuma sasniegšanu (attiecīgi vidējais $\log_{10}$ HBV DNS samazinājums: -5,74 vs -4,42; $p < 0,0001$, HBV DNS nenosakāms: 56% vs 39%; $p < 0,0001$ un vidējā ALAT normalizācija 70% vs 62%). Telbivudīna grupā konstatēta arī nosliece uz lielāku HBeAg zudumu (35% vs 29%) un serokonversiju skaitu (30% vs 23%). Turklāt pacientu apakšgrupā ar sākotnējo ALAT līmeni $\geq 2 \times$ NAR (n = 320), nozīmīgi lielāka ar telbivudīnu ārstēto pacientu daļa salīdzinājumā ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem sasniedza HBeAg serokonversiju 104. nedēļā (attiecīgi 36% vs 28%).

Telbivudīna grupā HBeAg-negatīviem pacientiem būtiskas atšķirības starp atbildreakciju uz ārstēšanu (78% vs 66%) un sekundārā galauztādījuma sasniegšanu (vidējais $\log_{10}$ HBV DNS samazinājums: -5,00 vs -4,17, HBV DNS nenosakāms: 82% vs 57%; $p < 0,0001$) saglabājās līdz pat 104. nedēļai. ALAT normalizācijas rādītāji (78% vs 70%) saglabājās lielāki līdz pat 104. nedēļai.

24. nedēļā sagaidāmie rezultāti

24. nedēļā 203 HBeAg-pozitīvi (44%) un 177 HBeAg-negatīvi (80%) ar telbivudīnu ārstēti pacienti sasniedza nenosakāmu HBV DNS līmeni.

Gan HBeAg-pozitīviem, gan HBeAg-negatīviem pacientiem 24. nedēļas HBV DNS rezultāti liecināja par ilglaicīgu labvēlīgu iznākumu. Pacienti, kuri tika ārstēti ar telbivudīnu un līdz 24. nedēļai sasniedza pēc PCR nenosakāmu HBV DNS līmeni, 104. nedēļā bija visaugstākie HBV DNS nenosakāmības un HBeAg serokonversijas (starp HBeAg-pozitīvajiem pacientiem) rādītāji un viszemākais kopējais viroloģiskā pārrāvuma rādītājs.

104. nedēļas rezultāti, balstoties uz HBV DNS līmeni 24. nedēļā gan HBeAg-pozitīviem, gan HBeAg-negatīviem pacientiem, apkopoti tabulā Nr. 7.

Tabula Nr. 7. Efektivitātes galauztādījumi 104. nedēļā pēc HBV DNS līmeņa serumā 24. nedēļā, ar telbivudīnu ārstētu pacientu grupa NV-02B-007 (GLOBE) pētījumā

HBV DNS rādītāji 24. nedēļā	Efektivitātes galauztādījumu rezultāti 104. nedēļā balstoties uz 24. nedēļas rezultātiem				
	Terapeitiskā atbildreakcija n/N (%)	HBV DNS nenosakāms n/N (%)	HBeAg serokonversija n/N (%)	ALAT normalizācija n/N (%)	Viroloģisks pārrāvums* n/N (%)
HBeAg-pozitīvi					
<300 kopijas/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/103 (11)
300 kopijas/ml līdz <3 log ₁₀ kopijas/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopijas/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negatīvi					
<300 kopijas/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopijas/ml līdz <3 log ₁₀ kopijas/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopijas/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = nav piemērojams.

* Viroloģisks pārrāvums: “1 log paaugstināšanās salīdzinājumā ar zemāko līmeni” definīcija, kas noteikta 104. nedēļā.

Pētījums NV-02B-015

Pētījuma NV-02B-007 (GLOBE) efektivitātes un drošuma rezultāti tika apstiprināti pētījumā NV-02B-015. Šis pētījums ir nejaušināts, dubultmaskēts III fāzes pētījums, kurā laika posmā līdz 104 nedēļām 332 ar nukleozīdiem ārstētiem HBeAg-pozitīviem un HBeAg-negatīviem ķīniešu tautības pacientiem ar hronisku hepatītu telbivudīna 600 mg deva tika salīdzināta ar lamivudīna 100 mg devu, lietojot to vienu reizi dienā.

Pētījums CLDT600A2303 - Klīniskie rezultāti par 208 nedēļām

Pētījums CLDT600A2303 bija atvērta tipa 104 nedēļas garš pagarinājuma pētījums ar pacientiem ar kompensētu hronisku B hepatītu, kuri pirms tam tika ārstēti ar telbivudīnu 2 gadu garumā, tai skaitā ar pacientiem no NV-02B-007 (GLOBE) un NV-02B-015 pētījumiem, kurš sniedz efektivitātes un drošuma datus pēc 156 un 208 nedēļu garas nepārtrauktas telbivudīna terapijas. Pacientiem ar nenosakāmu HBV DNS 24. nedēļā bija labāki galarezultāti 156. un 208. nedēļā (tabula Nr. 8.).

Tabula Nr. 8. Efektivitātes analīze apkopoto datu veidā no NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 un CLDT600A2303 pētījumiem

	52. nedēļa	104. nedēļa	156. nedēļa	208. nedēļa
<i>HBeAg-pozitīvi pacienti (n = 293*)</i>				
Sasniedza nenosakāmu HBV DNS (<300 kopijas/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
Sasniedza nenosakāmu HBV DNS (<300 kopijas/ml) ar nenosakāmu HBV DNS 24. nedēļā	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (136/156)	87,9% (109/124)
Kumulatīvie HBeAg serokonversijas rādītāji (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Kumulatīvie HBeAg serokonversijas rādītāji pacientiem ar nenosakāmu HBV DNS 24. nedēļā (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Sasniedza ALAT normalizēšanos	81,4% (228/280)	81,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
<i>HBeAg-negatīvi pacienti (n = 209*)</i>				
Sasniedza nenosakāmu HBV DNS (<300 kopijas/ml)	95,9% (192/200)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Sasniedza nenosakāmu HBV DNS (<300 kopijas/ml) ar nenosakāmu HBV DNS 24. nedēļā	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Sasniedza ALAT normalizēšanos	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Pacientu grupu bez viroloģiskās rezistences uz iekļaušanas brīdi pētījumā CLDT600A2303 veidoja 502 pacienti (293 HBeAg-pozitīvi un 209 HBeAg-negatīvie).

Pētījums CLDT600A2304E1 – Ārstēšanas ietekme uz aknu histoloģiju

Pētījumā CLDT600A2304E1, 57 pacientiem ar pieejamiem aknu biopsijas paraugu pāriem, kuri tika ņemti pirms ārstēšanas uzsākšanas un pēc 260,8 pamatārstēšanas nedēļām, tika novērtētas izmaiņas aknu histoloģijā (38 HBeAg-pozitīviem un 19 HBeAg-negatīviem pacientiem).

- Sākotnējs vidējais Knodell Nekroiekaisuma punktu skaits 7,6 (SN 2,9) uzlabojās ($p < 0,0001$) līdz 4,4 (SN 0,9) punktiem ar vidēju punktu skaita pārmaiņu -6,3 (SN 2,8). Knodell Nekroiekaisuma punktu skaits ≤ 3 (nav vai minimāls nekroiekaisums) tika novērots 98,2% (56/57) pacientu.
- Sākotnējs vidējais Ishak punktu skaits 2,2 (SN 1,1) uzlabojās ($p < 0,0001$) līdz 0,9 (SN 1,0) punktiem ar vidēju punktu skaita pārmaiņu -1,3 (SN 1,3). Ishak Fibrozes punktu skaits ≤ 1 (nav vai minimāla fibroze) tika novērots 84,2% (48/57) pacientu.

Pārmaiņas Knodell Nekroiekaisuma un Ishak punktu skaitā bija līdzīgas gan HBeAg-pozitīviem, gan HBeAg-negatīviem pacientiem.

CLDT600A2303 – HBeAg atbildes reakciju ilgums pēc ārstēšanas

Pētījumā CLDT600A2303 tika iekļauti HBeAg-pozitīvi pacienti no pētījumiem NV-02B-007 (GLOBE) vai NV-02B-015 novērošanai pēc ārstēšanas. Šie pacienti pabeidza ≥ 52 nedēļu garu ārstēšanu ar telbivudīnu, un tiem novēroja HBeAg izzušanu ≥ 24 nedēļu laikā ar HBV DNS rādītājiem $< 5 \log_{10}$ kopijas/ml pēdējā ārstēšanas vizītē. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 104 nedēļas. Pēc mediāni 120 nedēļu gara novērojuma perioda pēc ārstēšanas, vairākumam HBeAg-pozitīvu ar telbivudīnu ārstētu pacientu novēroja ilgstošu HBeAg izzušanu (83,3%; 25/30), un ilgstošu HBeAg serokonversiju (79,2%; 19/24). Pacientiem ar ilgstošu HBeAg serokonversiju vidējais HBV DNS rādītājs bija $3,3 \log_{10}$ kopijas/ml; un 73,7% bija HBV DNS rādītājs $< 4 \log_{10}$ kopijas/ml.

Klīniskā rezistence

Genotipiskās rezistences tests tika veikts pētījumā NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) pacientiem ar viroloģisko rikošeta reakciju (apstiprināts HBV DNS pieaugums $\geq 1 \log_{10}$ kopijas/ml, salīdzinot ar zemāko līmeni).

48. nedēļā starp HBeAg-pozitīviem un HBeAg-negatīviem pacientiem, 5% (23/458) un 2% (5/222), attiecīgi, bija viroloģiska rikošeta reakcija ar nosakāmām HBV rezistentām mutācijām.

Pētījumi NV-02B-007 (GLOBE) un CLDT600A2303 - kumulatīvi genotipiskās rezistences rādītāji

Kumulatīvas genotipiskās rezistences oriģinālā analīze 104. un 208. nedēļās bija balstīta uz ITT populāciju un iekļāva visus pacientus, kuri turpināja ārstēšanu līdz 4. gadam, neskatoties uz HBV DNS līmeņiem. No 680 pacientiem, kuri sākotnēji tika iekļauti pētījumā NV-02B-007 (GLOBE) un saņēma telbivudīnu, 517 (76%) iesaistījās pētījumā CLDT600A2303 un turpināja ārstēšanu ar telbivudīnu līdz pat 208 nedēļām. No šiem 514 pacientiem 159 pacientiem (HBeAg-pozitīvi=135, HBeAg-negatīvi=24) bija nenosakāms HBV DNS.

104. nedēļā kumulatīvie genotipiskie rādītāji bija 22,1% (115/458) HBeAg-pozitīviem pacientiem un 10,8% (24/222) HBeAg-negatīviem pacientiem.

Visā ITT populācijā kumulatīvas rezistences rādītāji 4. gadā HBeAg-pozitīviem un HBeAg-negatīviem pacientiem bija attiecīgi 40,4% (131/321) un 18,9% (37/196).

Kumulatīvi genotipiskās rezistences rādītāji arī tika aprēķināti, pielietojot matemātisko modeli, kur tika ņemti vērā tikai pacienti ar nenosakāmu HBV DNS uz attiecīga gada sākumu. Kumulatīvi rezistences rādītāji 4. gadā bija 22,3% HBeAg-pozitīviem un 16,0% HBeAg-negatīviem pacientiem šajā analīzē.

Pacientiem, kuriem tika posmā līdz 104. nedēļai pētījumā NV-02B-007 (GLOBE) konstatēja viroloģisko pārtāpumu, tiem pacientiem, kuriem 24. nedēļā HBV DNS līmenis bija < 300 kopijas/ml, rezistences rādītāju skaits bija mazāks nekā pacientiem, kuriem 24. nedēļā HBV DNS līmenis bija ≥ 300 kopijas/ml. HBeAg-pozitīviem pacientiem, kuriem 24. nedēļā HBV DNS līmenis bija < 300 kopijas/ml, 1% (3/203) rezistence attīstījās pēc 48 nedēļām un 9% (18/203) rezistence attīstījās pēc 104 nedēļām, kamēr pacientiem, kuriem 24. nedēļā HBV DNS līmenis bija ≥ 300 kopijas/ml, 8% (20/247) rezistence attīstījās pēc 48 nedēļām un 39% (97/247) rezistence attīstījās pēc 104 nedēļām. HBeAg negatīviem pacientiem, kuriem 24. nedēļā HBV DNS līmenis bija < 300 kopijas/ml, 0% (0/177) rezistence attīstījās pēc 48 nedēļām un 5% (9/177) rezistence attīstījās pēc 104 nedēļām, kamēr pacientiem, kuriem 24. nedēļā HBV DNS līmenis bija ≥ 300 kopijas/ml, 11% (5/44) rezistence attīstījās pēc 48 nedēļām un 34% (15/44) rezistence attīstījās pēc 104 nedēļām.

Genotipisko mutāciju veidi un krustotā rezistence

104. nedēļā (NV-02B-007 (GLOBE)) veiktā 203 seruma paraugu ar HBV DNS $\geq 1\ 000$ kopijas/ml genotipiskā analīze atklāja, ka rtM204I ir primārā mutācija, kas saistīta ar telbivudīna rezistenci, kas bieži saistīta ar mutācijām rtL180M un rtL80I/V, kā arī ar rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I un rtA200V. Galvenie faktori, kas saistīti ar genotipisku zāļu rezistenci: ārstēšana ar lamivudīnu, paaugstināts HBV DNS līmenis salīdzinot ar sākotnējo, pazemināts ALAT līmenis serumā un palielināta ķermeņa masa/ĶMI. 24. nedēļā ārstēšanas atbildreakcijas parametri, pēc kuriem iespējams paredzēt zāļu rezistences rašanos pret vīrusu 104. nedēļā ir HBV DNS >300 kopijas/ml un ALAT līmeņa paaugstināšanās serumā.

208. nedēļā (CLDT600A2303) veicot 50 ar telbivudīnu ārstēto pacientu HBV izolātu analīzi, iegūtais drošuma profils bija līdzīgs 104. nedēļas analīžu rezultātiem. Konversijas 80., 180. pozīcijā un polimorfās pozīcijas 91., 229. bija vienmēr konstatētas secībā, kura satur M204I mutāciju, kas savukārt izraisa genotipisko rezistenci. Visticamāk, šīs mutācijas bija kompensatoriskas. Pacientiem, kurus ārstēja ar telbivudīnu un kuriem līdz 208. nedēļai konstatēja viroloģisku pārrāvumu, ziņoja par vienu izolētas rtM204V mutācijas un diviem rtM204I/V/M mutāciju gadījumiem. Netika konstatētas arī jauna tipa mutācijas.

Starp HBV nukleozīdu analogiem novērota krustotā rezistence (skatīt 4.4. apakšpunktu). Testos ar šūnām pret lamivudīnu rezistentiem HBV celmiem, kuri saturēja vai nu rtM204I mutāciju, vai rtL180M/rtM204V dubultmutāciju, bija $\geq 1\ 000$ reizu samazināta jutība pret telbivudīnu. HBV ar iekodētām ar rezistenci pret adefoviru saistītajām substitūcijām rtN36I vai rtA181V, šūnu kultūrā novēroja attiecīgi aptuveni 0,3- un 4-kārtīgu jutības izmaiņu pret telbivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Telbivudīna atsevišķas un daudzu devu farmakokinētika tika vērtēta veseliem indivīdiem un pacientiem ar hronisku B hepatītu. Telbivudīna farmakokinētika netika vērtēta pacientiem ar hronisku B hepatītu, lietojot ieteicamo devu 600 mg. Tomēr telbivudīna farmakokinētika abās grupās ir vienāda.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas vienas 600 mg telbivudīna devas lietošanas veseliem indivīdiem ($n = 42$) maksimālā telbivudīna koncentrācija plazmā (C_{max}) bija $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (vidēji $\pm$ SN) un tā tika sasniegta mediāni 3,0 stundas pēc devas lietošanas. Telbivudīna laukums zem plazmas koncentrācijas un laika līknes ($AUC_{0-\infty}$) bija $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (vidēji $\pm$ SN). Sistēmiskās iedarbības raksturlielumu (C_{max} , AUC) mainīgums starp indivīdiem (CV%) parasti bija aptuveni 30%.

Uztura ietekme uz perorālo uzsūkšanos

Telbivudīna uzsūkšanās un kopīgā iedarbība nemainījās, kad atsevišķu 600 mg devu lietoja kopā ar uzturu.

Izkliede

Telbivudīna saistīšanās ar plazmas olbaltumiem *in vitro* ir neliela (3,3%).

Biotransformācija

Pēc ^{14}C -telbivudīna ievadīšanas cilvēkam netika atklāti nekādi telbivudīna metabolīti. Telbivudīns nav ne citohroma P450 (CYP450) enzīmu sistēmas substrāts, ne inhibitors, ne induktors.

Eliminācija

Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas telbivudīna izkliede plazmā mazinājās bi-eksponenciāli ar terminālo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$) $41,8 \pm 11,8$ stundas. Telbivudīns tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu nemainītas vielas veidā. Telbivudīna nieru klīrenss ir tuvu normālajam glomerulārās filtrācijas ātrumam, kas liecina, ka filtrācija ir galvenais ekskrēcijas mehānisms. Pēc vienas 600 mg perorāla telbivudīna devas lietošanas aptuveni 42% devas izdalās ar urīnu 7 dienās. Renālā ekskrēcija ir dominējošais eliminācijas ceļš, tāpēc pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kā arī tiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, ir jāpielāgo starplaiks starp devu lietošanas reizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Linearitāte/nelinearitāte

Telbivudīna farmakokinētika ir proporcionāla devai no 25 līdz 1 800 mg robežās. Līdzsvara stāvoklī tika sasniegts pēc 5-7 lietošanas dienām reizi dienā ar aptuveni 1,5-kārtīgu kopējās sistēmas iedarbības uzkrāšanos, kas liecina par aptuveni 15 stundu efektīvu akumulācijas pusperiodu. Pēc 600 mg telbivudīna lietošanas reizi dienā līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija plazmā bija aptuveni 0,2-0,3 µg/ml.

Īpašas grupas

Dzimums

Nav nozīmīgu ar dzimumu saistītu telbivudīna farmakokinētikas atšķirību.

Rase

Nav nozīmīgu ar rasi saistītu telbivudīna farmakokinētikas atšķirību.

Bērni un gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Farmakokinētikas pētījumi bērniem un gados vecākiem cilvēkiem nav veikti.

Nieru darbības traucējumi

Telbivudīna vienas devas (200, 400 un 600 mg) farmakokinētika vērtēta pacientiem (bez hroniska B hepatīta) ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem (noteikti pēc kreatinīna klīrensa). Ņemot vērā tabulā Nr. 9. parādītos rezultātus pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir <50 ml/min, ieteicams koriģēt starplaikus starp telbivudīna devas lietošanas reizēm (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Tabula Nr. 9. Telbivudīna farmakokinētikas raksturlielumi (vidējie ± SN) indivīdiem ar dažādas pakāpes nieru funkciju

	Nieru darbība (kreatinīna klīrenss ml/min)				
	Normāla (>80) (n = 8) 600 mg	Viegli traucējumi (50-80) (n = 8) 600 mg	Vidēji smagi traucējumi (30-49) (n = 8) 400 mg	Smagi traucējumi (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Hemodialīze (n = 6) 200 mg
C_{max} (µg/ml)	$3,4 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/ml)	$28,5 \pm 9,6$	$32,5 \pm 10,1$	$36,0 \pm 13,2$	$32,5 \pm 13,2$	$67,4 \pm 36,9$
CL_{NIEUR} (ml/min)	$126,7 \pm 48,3$	$83,3 \pm 20,0$	$43,3 \pm 20,0$	$11,7 \pm 6,7$	-

Pacienti ar traucētu nieru darbību, kuriem tiek veikta hemodialīze

Hemodialīze (līdz 4 stundām) mazina sistēmisko telbivudīna iedarbību par aptuveni 23%. Pēc starplaika starp devu lietošanas reizēm korekcijas atkarībā no kreatinīna klīrensa standarta hemodialīzes laikā nekāda papildu devas modifikācija nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Telbivudīns jālieto pēc hemodialīzes.

Aknu darbības traucējumi

Telbivudīna farmakokinētika pētīta pacientiem (bez hroniska B hepatīta) ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem un dažiem pacientiem ar nekompensētiem aknu darbības traucējumiem. Individīdiem ar traucētu aknu darbību telbivudīna farmakokinētika būtiski neatšķīrās no farmakokinētikas tādu indivīdu organismā, kuriem nebija aknu darbības traucējumu. Šo pētījumu rezultāti liecina, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotā devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Telbivudīnam nav atklāta nekādas kancerogēnas īpašības. Standarta reprodukcijas toksikoloģijas testos netika iegūti tiešas toksiskas telbivudīna ietekmes pierādījumi. Truši telbivudīna devas, kas izraisīja kopēju iedarbības līmeni, 37 reizes lielāku nekā novērots cilvēkam, lietojot terapeitisko devu (600 mg) bija saistītas ar palielinātu abortu un pārgru dzemdību sastopamības biežumu. Šo ietekmi uzskata par sekundāru toksiskajai iedarbībai uz māti.

Ietekmi uz auglību izvērtēja konvencionālos pētījumos ar pieaugušām žurkām, un toksikoloģijas pētījuma ietvaros ar jauniem dzīvniekiem.

Pieaugušām žurkām auglība samazinājās, kad gan tēviņi, gan žurku mātītes saņēma telbivudīnu devās pa 500 vai 1000 mg/kg/dienā (zemāks auglības indekss salīdzinot ar paralēlo kontroles grupu). Netika konstatētas pārmaiņas spermas morfoloģijā vai funkcijā, un sēklinieku un olnīcu histoloģiskajā uzbūvē.

Nav pierādījumu par auglības traucējumiem citos pētījumos, kuros gan žurku tēviņi, gan žurku mātītes saņēma telbivudīnu devās līdz 2000 mg/kg/dienā (sistēmiskā iedarbība bija aptuveni 6-14 reizes lielāka nekā tā, kāda ir cilvēkam) un tika sapāroti ar neārstētām žurkām.

Toksikoloģijas pētījumā ar jauniem dzīvniekiem, žurkas ārstēja no 14. dienas līdz 70. dienai pēc dzimšanas un sapāroja ar žurkām no cita metiena, kas bija saņēmušas tādu pašu ārstēšanu. Pāriem, kas saņēma ≥ 1000 mg/kg/dienā devas, novēroja auglības samazināšanos, par ko liecina auglības un pārošanās indeksi, samazināšanās un samazināts apaugļošanās rādītājs. Tomēr mātīšu, kuras veica sekmīgu pārošanos, olnīcu un dzemdes parametrus telbivudīna lietošana neietekmēja.

Devā, pie kuras nenovēro blakusparādības (NOAEL – *no observed adverse effect level*), kas saistītas ar auglību un pārošanās rādītājiem, noteikta 250 mg/kg/dienā, kas ir aptuveni 2,5 līdz 2,8 reizes lielāka nekā tā, kāda ir cilvēkam ar normālu nieru funkciju lietotā terapeitiskā deva.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze
Povidons
Nātrija cietes glikolāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Hipromeloze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/alumīnija blisteri

Iepakojuma lielumi: 28 vai 98 apvalkotās tabletes

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/388/001

EU/1/07/388/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 24. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 16. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sebivo 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml satur 20 mg telbivudīna (*Telbivudinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 600 mg deva (30 ml) šķīduma iekšķīgai lietošanai satur aptuveni 47 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sebivo indicēts hroniska B hepatīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar kompensētu aknu slimību un vīrusa replikācijas pazīmēm, pastāvīgi paaugstinātu seruma alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeni un histoloģiskām akūta iekaisuma un/vai fibrozes pazīmēm.

Ārstēšanas uzsākšanu ar Sebivo vajadzētu apsvērt tikai tad, ja nav pieejams vai piemērots cits alternatīvs pretvīrusu līdzeklis ar augstu genētisko barjeru pret rezistenci.

Vairāk par pētījumu un specifisko pacientu raksturojumu, uz ko pamatojas šī indikācija, skatiet 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze hroniska B hepatīta infekcijas ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā Sebivo deva ir 30 ml, kas ekvivalenta 600 mg devai, vienreiz dienā.

Uzraudzība ārstēšanas laikā

Novērots, ka pēc atbildes reakcijas uz ārstēšanu 24. nedēļā var paredzēt ilgstošu atbildes reakciju (skatīt 5.1. apakšpunktu tabulā Nr. 7.). HBV DNS līmeni vajadzētu novērot 24. ārstēšanas nedēļā, lai pārliecinātos par pilnīgu vīrusa nomākšanu (HBV DNS mazāk nekā 300 kopijas/ml). Pacientiem, kuriem pēc 24 terapijas nedēļām var noteikt HBV DNS, vajadzētu apsvērt ārstēšanas plāna korekciju.

HBV DNS līmeni vajadzētu novērot katrus 6 mēnešus, lai pārliecinātos par turpinājušos atbildes reakciju. Ja pacientiem ir pozitīvs HBV DNS tests jebkurā laikā pēc viņu sākotnējās atbildes reakcijas, vajadzētu apsvērt ārstēšanas plāna korekciju. Izvēloties optimālu terapiju, vajadzētu vadīties pēc rezistences testa rezultātiem.

Terapijas ilgums

Optimālais ārstēšanas ilgums nav zināms. Ārstēšanas pārtraukšana jāapsver sekojoši:

- HBeAg pozitīviem pacientiem bez cirozes ārstēšana jāturpina vismaz 6 – 12 mēnešus pēc HBeAg serokonversijas (HBeAg izzušanai un HBV DNS izzušanai ar anti-HBe noteikšanu) apstiprināšanas vai līdz HBsAg serokonversijai, vai līdz iegūti pierādījumi par efektivitātes trūkumu. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas regulāri jākontrolē ALAT un HBV DNS līmenis serumā, lai atklātu vēlīnu viroloģisku recidīvu.
- HBeAg negatīviem pacientiem bez cirozes ārstēšana jāturpina vismaz līdz HBsAg serokonversijai vai līdz iegūti pierādījumi par efektivitātes trūkumu. Ilgstoši ārstējot ilgāk par 2 gadiem, ieteicami regulāri izmeklējumi, lai apstiprinātu, ka izvēlēta terapija pacientam joprojām ir piemērota.

Izlaistas devas

Ja deva ir izlaista, pacients var lietot aizmirsto devu tikai tad, ja līdz nākošai paredzētajai devai ir vairāk kā 4 stundas. Nākošā deva jālieto parastajā laikā.

Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Nav pieejami dati, kas apstiprinātu specifiskus ieteikumus par devām pacientiem pēc 65 gadu vecuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir ≥ 50 ml/min, ieteicamā telbivudīna deva nav jāpielāgo. Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min, tostarp tiem, kuriem ir beigu stadijas nieru slimība (ESRD – *end-stage renal disease*) un tiek veikta hemodialīze, jāpielāgo deva. Lietojot Sebivo šķīdumu iekšķīgai lietošanai, ieteicams samazināt dienas devu kā norādīts Tabulā Nr. 1. Ja šķīduma iekšķīgai lietošanai ordinēšana nav iespējama, kā alternatīvu līdzekli var izmantot Sebivo apvalkotās tabletes un jāveic devas korekcija, palielinot starplaiku starp devu lietošanas reizēm, kā norādīts Tabulā Nr. 1.

Tabula Nr. 1. Sebivo devu lietošanas režīma pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Telbivudīna 20 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai Dienas devas pielāgošana	Telbivudīna 600 mg apvalkotās tabletes Alternatīva** devas korekcija, palielinot starplaiku starp devu lietošanas reizēm
≥ 50	600 mg (30 ml) vienreiz dienā	600 mg vienreiz dienā
30-49	400 mg (20 ml) vienreiz dienā	600 mg vienu reizi 48 stundās
< 30 (nav nepieciešama dialīze)	200 mg (10 ml) vienreiz dienā	600 mg vienu reizi 72 stundās
ESRD*	120 mg (6 ml) vienreiz dienā	600 mg vienu reizi 96 stundās

* Nieru slimība beigu stadijā

** Ja šķīduma iekšķīgai lietošanai ordinēšana nav iespējama

Ieteiktās devas korekcijas balstītas uz ekstrapolāciju un var nebūt optimālas. Šo devu lietošanas starplaiku korekcijas ieteikumu drošums un efektivitāte nav klīniski pārbaudīta. Tāpēc šiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā kontrole.

Pacienti ar nieru slimību beigu stadijā

Pacientiem ar ESRD Sebivo jālieto pēc hemodialīzes (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicamā Sebivo deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Sebivo drošums un efektivitāte, lietojot pediatriskā populācijā, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Sebivo jālieto iekšķīgi kopā ar uzturu vai atsevišķi.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Telbivudīna lietošana kopā ar pegilēto vai standarta alfa interferonu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smagi akūti hroniska B hepatīta paasinājumi ir salīdzinoši bieži sastopami, un tiem raksturīga pārejoša seruma ALAT līmeņa paaugstināšanās. Pēc pretvīrusu terapijas sākšanas dažiem pacientiem var paaugstināties seruma ALAT līmenis, bet seruma HBV DNS līmenis var pazemināties (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar telbivudīnu ārstētiem pacientiem vidēji pagāj 4-5 nedēļas, pirms sākās paasinājums. Kopumā ALAT līmeņa paaugstināšanās biežāk rodas HBeAg pozitīviem pacientiem, salīdzinot ar HBeAg negatīviem pacientiem. Pacientiem ar kompensētu aknu slimību šī seruma ALAT līmeņa paaugstināšanās parasti norit bez paaugstināta seruma bilirubīna līmeņa un bez citiem aknu dekompensācijas simptomiem. Aknu dekompensācija un turpmāka hepatīta paasinājuma risks var būt palielināts pacientiem ar cirozi. Tāpēc šādi pacienti rūpīgi jānovēro.

Par hepatīta paasinājumu ziņots arī pacientiem, kuri pārtraukuši B hepatīta ārstēšanu. Pēc terapijas ALAT līmeņa paaugstināšanās parasti sīnā ar HBV DNS līmeņa paaugstināšanos serumā, un vairums šādu gadījumu izrādījušies pašierobežojoši. Tomēr saņemti arī ziņojumi par smagiem un reizēm letāliem pēc terapijas paasinājuma gadījumiem. Tāpēc vismaz 6 mēnešus pēc B hepatīta ārstēšanas pārtraukšanas ar regulāriem starplaikiem jāpārbauda aknu darbība – gan klīniski, gan laboratoriski.

Laktātacidoze

Lietojo ar telbivudīnu, pēcreģistrācijas periodā ziņots par reti ar laktātacidozes gadījumiem. Šie gadījumi biežāk rodas sekundāri citu nopietnu veselības traucējumu (piemēram, rabdomiolīzes) un/vai ar muskuļu sistēmu notikumu (piemēram, miopātija, miozīts) dēļ. Daži gadījumi, kuri bija sekundāri citiem traucējumiem, bija saistīti ar pankreatītu, aknu mazspēju/aknu steatozi un nieru mazspēju. Dažos gadījumos, kad laktātacidoze bija sekundāra rabdomiolīzei, ziņots par letāliem iznākumiem. Pacienti rūpīgi jānovēro.

Ārstēšana ar telbivudīnu jāpārtrauc, ja rodas nezināmas izcelsmes metaboliska/laktātacidoze. Par laktātacidozes veidošanos var liecināt labdabīgi gremošanas simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā.

Muskuļu bojājumi

Lietojot telbivudīnu, vairākas nedēļas vai mēnešu pēc terapijas sākšanas ziņots par miopātijas un mialģijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcregistrācijas periodā saistībā ar telbivudīna lietošanu ziņots par rabdomiolīzes gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Miopātija, kas definēta kā pastāvīgas, neizskaidrojamas muskuļu sāpes un/vai muskuļu vājums neatkarīgi no kreatīnkināzes (KK) līmeņa paaugstinājuma pakāpes, apsverama jebkuram pacientam ar difūzu, neizskaidrojamu mialģiju, muskuļu jutīgumu, muskuļu vājumu vai miozītu (definēts kā miopātija ar histoloģiski pierādītu muskuļu bojājumu). Pacienti jāiesaka nekavējoties ziņot par ikvienu ilgstošu, neizskaidrojamu muskuļu sūrstēšanu, sāpēm, jutīgumu vai vājumu. Ja ziņots par kādu no šiem simptomiem, jāveic detalizēta muskuļu pārbaude, lai novērtētu muskuļu darbību. Ja tiek diagnosticēta miopātija, telbivudīna terapija ir jāpārtrauc.

Nav zināms, vai miopātijas risks ārstēšanas laikā ar telbivudīnu palielinās, ja vienlaikus tiek lietotas citas zāles, kas var izraisīt miopātiju (piemēram, statīni, fibrāti vai ciklosporīns). Ārstiem, kuri apsver vienlaicīgu ārstēšanu ar citiem līdzekļiem, kas saistīti ar miopātiju, uzmanīgi jānovērtina iespējamais ieguvums un risks, un jānovēro, vai pacientiem nerodas kādas pazīmes vai simptomi, kas rada aizdomas par miopātiju.

Perifēra neiropātija

Retos gadījumos saņemti ziņojumi par perifēru neiropātiju pacientiem, kuri tika ārstēti ar telbivudīnu. Ja pastāv aizdomas par perifēras neiropātijas risku, jāizvērtē iespējams pīnāt ārstēšanu ar telbivudīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienā pētījumā lietojot telbivudīnu kopā ar pegilēto 2. alfa interferonu tika konstatēts palielināts perifērās neiropātijas rašanās risks (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šāds risks pastāv arī lietojot telbivudīnu kombinācijā ar cita veida alfa interferonu (pegilēto vai standarta). Bez tam ieguvums, lietojot telbivudīnu kombinācijā ar alfa interferonu (pegilēto vai standarta), šobrīd nav noskaidrots. Tādēļ telbivudīna lietošana kopā ar pegilēto vai standarta alfa interferonu ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbība

Telbivudīns tiek izvadīts galvenokārt renālas ekskrēcijas ceļā, tāpēc pacientiem ar kreatinīna klīrensu <50 ml/min, tostarp pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, ieteicams pielāgot starplaiku starp devu lietošanas reizēm. Devu lietošanas starplaiku pielāgošanas efektivitāte nav klīniski pārbaudīta. Tāpēc pacientiem, kuriem tiek palielināts starplaiks starp devu lietošanas reizēm, rūpīgi jākontrolē viroloģiskā atbildes reakcija (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar dekompensētu cirozi

Tā kā pieejamo datu daudzums ir ierobežots (aptuveni 3% no pētījumos iesaistītajiem pacientiem bija ciroze), cirozes pacientiem telbivudīns jālieto īpaši piesardzīgi. Šiem pacientiem ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāveic rūpīga B hepatīta klīnisko, bioķīmisko un viroloģisko parametru kontrole.

Pacienti ar dekompensētu cirozi

Nav pietiekamu efektivitātes un drošuma datu par pacientiem ar dekompensētu cirozi.

Pacienti, kuri iepriekš ārstēti ar nukleozīdiem/nukleozīdu analogiem

In vitro telbivudīns nedarbojas pret HBV celmiem ar rtM204V/rtL180M vai rtM204I mutācijām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Telbivudīna lietošana monoterapijā nav piemērojama pacientiem ar diagnosticētu lamivudīna rezistentu B hepatīta vīrusa infekciju. Maz ticams, ka pacienti, kuri nerasniedza viroloģisku atbildes reakciju pēc vairāk nekā 24 nedēļu ilgas ārstēšanas ar lamivudīnu, gūs labumu no telbivudīna lietošanas monoterapijā. Šobrīd nav pieejami klīniskie dati, lai pietiekami izvērtētu ieguvumu un risku no ārstēšanas maiņas no ārstēšanas ar lamivudīnu pret ārstēšanu ar telbivudīnu pacientiem, kuriem lietojot lamivudīnu panākta pilnīga viroloģiska supresija.

Nav datu par ārstēšanu ar telbivudīnu pacientiem ar apstiprinātu pret adefovīru rezistentu B hepatīta vīrusa atsevišķu rtN236T vai A181V mutāciju. Rezultāti no pētījumiem šūnu kultūrās liecina, ka ar rezistenci pret adefovīru saistītās A181V aizstāšana uzrādīja 1,5 līdz aptuveni 4 reizes zemāku jutību pret telbivudīnu.

Aknu transplantāta recipienti

Telbivudīna lietošanas drošums un efektivitāte aknu transplantāta recipientiem nav zināma.

Gados vecāki cilvēki

Klīniskajos telbivudīna pētījumos piedalījās nepietiekams ≥ 65 gadus vecu pacientu skaits, lai varētu noskaidrot, vai viņu atbildreakcija atšķiras no gados jaunāku dalībnieku atbildreakcijas. Kopumā, parakstot Sebivo gados vecākiem cilvēkiem, jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem biežāk ir pavājināta nieru darbība vienlaicīgas slimības vai citu vienlaikus lietotu zāļu dēļ.

Citas īpašas pacientu grupas

Sebivo nav pētīts pacientiem, kuri vienlaikus ar B hepatītu inficēti arī ar, piemēram, cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV), C hepatīta vīrusu (HCV) vai D hepatīta vīrusu (HDV).

Vispārēji brīdinājumi

Pacientiem jāpaskaidro, ka nav novērots, ka ārstēšana ar Sebivo mazinātu HBV pārnesšanas risku dzimumkontakta laikā vai ar inficētām asinīm.

Telbivudīnu nav ieteicams lietot kombinācijā ar lamivudīnu, jo II fāzes pētījumā novērotā atbildes reakcija uz ārstēšanu lietojot telbivudīna un lamivudīna kombināciju, bija zemāka nekā lietojot telbivudīnu monoterapijā.

Nav pieejami dati par telbivudīna un citu pretvīrusu līdzekļu kombināciju lietošanas efektivitāti un drošumu.

Palīgvielas

Sebivo šķīduma iekšķīgai lietošanai 600 mg deva (30 ml) satur aptuveni 47 mg nātrija, kas jāņem vērā ordinējot zāles pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Telbivudīns tiek izvadīts pārsvarā ar renālas ekskrecijas ceļā, tāpēc Sebivo lietošana vienlaikus ar vielām, kas traucē nieru darbību (piemēram, aminoglikozīdiem, cīlpa diurētiskiem līdzekļiem, platīnu saturošām zālēm, vankomicīnu, amfotericīnu B), var ietekmēt telbivudīna un/vai vienlaikus lietotās vielas koncentrāciju plazmā. Telbivudīna kombinācija ar šīm zālēm jālieto uzmanīgi. Telbivudīna līdzsvara stāvokļa farmakokinētika pēc daudzkārtēju devu lietošanas kombinācijā ar lamivudīnu, adefovīra dipivoksilu, tenofovīra dizoproksila fumarātu, ciklosporīnu vai pegilēto 2a-alfa interferonu nemainījās. Turklāt telbivudīns neietekmē lamivudīna, adefovīra dipivoksila, tenofovīra dizoproksila fumarāta vai ciklosporīna farmakokinētiku. Nav iespējams izdarīt kādus konkrētus secinājumus par telbivudīna ietekmi uz pegilētā interferona farmakokinētiku, jo pegilētā 2a-alfa interferona koncentrācija indivīdiem stipri atšķiras. Klīniskajā pētījumā, lietojot telbivudīna 600 mg/dienā devu kombinācijā ar subkutāni ievadītu 180 µg pegilētā 2a-alfa interferona devu reizi nedēļā, pierādīts, ka šī kombinācija varētu būt saistīta ar palielinātu perifērās neiropatijas attīstības risku. Šo gadījumā laikā mijiedarbības mehānisms netika noskaidrots (skatīt 4.4. apakšpunktu). Telbivudīna lietošana kopā ar jebkurām alfa interferonu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Telbivudīns nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu sistēmas substrāts, inhibitors vai induktors (skatīt 5.2 apakšpunktā). Tāpēc CYP450 mediētas zāļu mijiedarbības, kurā piedalās Sebivo, iespējamība ir neliela.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem tieši kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embriionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumi grūsnām žurkām un trušiem liecina, ka telbivudīns šķērso placentu. Pētījumi grūsnām trušiem liecināja par agrīnām dzemdībām un/vai abortu sekundāri toksiskajai iedarbībai mātei.

Ierobežots daudzums (mazāk kā 300 grūtniecības iznākumu) klīnisko datu neliecina par malformatīvu toksicitāti pēc telbivudīna lietošanas grūtniecības pirmajā trimestrī, un liels daudzums (vairāk kā 1 000 grūtniecības iznākumu) datu neliecina par toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo pēc telbivudīna lietošanas grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī.

Sebivo grūtniecības laikā lietojams tikai tad, ja ieguvums mātei ir lielāks nekā iespējamais risks auglim.

Literatūras dati rāda, ka telbivudīna lietošana grūtniecības otrajā un/vai trešajā trimestrī samazina HBV transmisijas no mātes zīdāinim risku, ja telbivudīnu lieto papildus B hepatīta vakcīnai un B hepatīta imūnglobulīnam.

Barošana ar krūti

Telbivudīns izdalās žurku mātes pienā. Nav zināms, vai telbivudīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti, ja viņas lieto Sebivo.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par telbivudīna ietekmi uz vīriešu un sieviešu auglību. Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos ar pieaugušiem dzīvniekiem, gan žurku tēviņiem, gan mātītēm pēc telbivudīna lietošanas novēroja nelielu auglības samazināšanos. Ar auglību saistītās blakusparādības biežāk novēroja citā pētījumā ar jauniem dzīvniekiem, abu dzimumu dzīvniekiem lietojot telbivudīnu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sebivo maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Blakusparādību vērtējums pamatojas galvenokārt uz diviem pētījumiem, NV-02B-007 (GLOBE) un NV-02B-015, kuros 1 699 pacienti ar hronisku B hepatītu saņēma dubultmaskētu ārstēšanu ar telbivudīnu pa 600 mg dienā (n = 847) vai ar lamivudīnu (n = 852) līdz 104 nedēļas ilgi.

104 nedēļu klīniskajos pētījumos lielākā daļa ziņoto blakusparādību tika klasificētas kā vieglas vai vidēji smagas. Visbiežāk novērotās blakusparādības bija 3. vai 4. pakāpes kreatīnīnāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (6,8%), nogurums (4,4%), galvassāpes (3,0%) un slikta dūša (2,6%).

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

Tabulā Nr. 2. minētās blakusparādības norādītas saskaņā ar MedDRA sistēmas orgānu grupām un sastopamības biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamo blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Tabula Nr. 2. Blakusparādības

Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Reti*	Aktātacidoze
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis, galvassāpes
Retāk	Perifēra neiropātija, garšas sajūtas izmaiņas, pavājināta jutība, parestēzija, išiass
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Caureja, paaugstināts lipāzes līmenis asinīs, slikta dūša, sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Izsitumi
Skeleta muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Retāk	Miopātija/miozīts, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātēs, muguras sāpes, muskuļu krampji, sāpes kaklā, sāpes sānos
Reti*	Rabdomiolīze

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Nogurums
Retāk	Savārgums
Izmeklējumi	
Bieži	Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs
Retāk	Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis

* Šīs blakusparādības tika noteiktas, veicot pēcreģistrācijas novērojumu, bet netika novērotas kontrolētos pētījumos. Biežuma kategorija tika aprēķināta pēc statistiska aprēķina, kurš balstīts uz kopējo pacientu daudzumu, kuri lietoja telbivudīnu klīniskos pētījumos (n = 8,914)

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Kreatīnkināzes līmeņa paaugstinājums

104 nedēļu ārstēšanas apkopotajā analīzē no NV-02B-007 (GLOBE) un NV-02B-015. vai 4. pakāpes KK līmeņa paaugstināšanās (>7x NAR) radās 12,6% ar telbivudīnu ārstēto pacientu (n = 847) un 4,0% ar lamivudīnu ārstēto pacientu (n = 846). Vairums KK līmeņa paaugstinājuma gadījumu bija asimptomātiski, un KK raksturlielumi parasti līdz nākamajai vizītei, turpinot ārstēšanu, mazinājās.

ALAT līmeņa paaugstināšanās

Ārstēšanas dēļ alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās sastopamības biežums divās ārstēšanas grupās saskaņā ar AASLD (*American Association for the Study of Liver Disease* – Amerikas Aknu slimību pētīšanas asociācija) definīciju (ALAT palielināšanās >2 x no sākotnējā lieluma un >10 x NAR) turpmāk aprakstīts tabulā Nr. 3.

Tabula Nr. 3. Apkopojums par ALAT līmeņa paaugstināšanos ārstēšanas dēļ – apkopoti NV-02B-007 (GLOBE) un NV-02B-015 pētījumi

ALAT līmeņa paaugstināšanās: ALAT līmeņa paaugstināšanās >2 x n sākotnējā līmeņa un >10x NAR	Lamivudīns n/N (%)	Telbivudīns n/N (%)
Kopumā	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
No sākuma līdz 24. nedēlei	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
No 24. nedēļas līdz pētījuma beigām	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Ārstēšanas laikā ieteicama periodiska aknu darbības pārbaude (skatīt 4.4. apakšpunktu).

B hepatīta paasinājums pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Saņemti ziņojumi par smagiem B hepatīta paasinājumu gadījumiem pacientiem, kuri pārtraukuši B hepatīta ārstēšanu, arī ar telbivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās biežums pēc ārstēšanas divās ārstēšanas grupās norādīts turpmāk tabulā Nr. 4.

Tabula Nr. 4. Apkopojums par ALAT līmeņa paaugstināšanos pēc ārstēšanas – apkopotī NV-02B-007 (GLOBE) un NV-02B-015 pētījumi

	Lamivudīns	Telbivudīns
ALAT līmeņa paaugstināšanās	n/N (%)	n/N (%)
ALAT līmeņa paaugstināšanās >2 x no sākotnējā līmeņa un >10 x NAR	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

208. nedēļas rezultāti

Pēc 104 nedēļu telbivudīna terapijas, 78% pacientu (530/680) no NV-02B-007 (GLOBE) pētījuma un 82% pacientu (137/167) no NV-02B-015 pētījuma tika iekļauti pagarinājuma pētījumā CLDT600A2303 (skatīt 5.1. apakšpunktu), lai turpinātu ārstēšanu līdz pat 208 nedēļām. Drošu drošuma populāciju veidoja 655 pacienti, tai skaitā 518 no NV-02B-007 (GLOBE) un 137 no NV-02B-015. Kopumā drošuma profils no apkopotas analīzes līdz pat 104 un 208 nedēļām bija līdzīgs. Jauni 3. un 4. pakāpes KK līmeņa paaugstināšanās gadījumi notika 15,9% pacientu, ārstētu ar telbivudīnu 208 nedēļu laikā. Vairākumā gadījumu 3. un 4. pakāpes KK līmeņa paaugstināšanās bija asimptomātiska un pārejoša.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav informācijas par telbivudīna pārdozēšanu ar nodomu, bet vienam indivīdam netīši tika pārdozētas zāles, taču simptomu nebija. Pārdozētajam devām līdz 1 800 mg dienā – trīs reizes lielākām nekā ieteicamā dienas deva – bija laba panesamība. Maksimālā panesamā telbivudīna deva nav noskaidrota. Pārdozēšanas gadījumā Sebiro lietošana jāpārtrauc un pēc nepieciešamības jāveic vispārēja uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AF11

Darbības mehānisms

Telbivudīns ir sintētisks timidīna nukleozīda analogs, kas darbojas pret HBV DNS polimerāzi. Šūnu kināzes to ir efektīvi fosforilējušas līdz aktīvai trifosfāta formai, kuras intracelulārais pusperiods ir 14 stundas. Telbivudīna-5'-trifosfāts inhibē HBV DNS polimerāzi (reverso transkriptāzi), konkurējot ar dabisko substrātu – timidīna 5'-trifosfātu. Telbivudīna-5'-trifosfāta iekļaušanās vīrusa DNS izraisa DNS ķēdes pārtrūkšanu un tādējādi kavē HBV replikāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Telbivudīns ir gan HBV pirmās virknes ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$), gan otrās virknes ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) sintēzes inhibitors, un skaidri izteikti vairāk kavē otrās virknes veidošanos. Turpretim telbivudīna-5'-trifosfāts koncentrācijā līdz $100 \mu M$ neinhibēja šūnu DNS α , β , vai γ polimerāzes. Testos, kas attiecās uz mitohondriju struktūru, funkciju un DNS saturu, telbivudīnam nekonstatēja novērtējamu toksisku iedarbību koncentrācijā līdz $10 \mu M$, tas arī nepastiprināja pienskābes veidošanos *in vitro*.

Telbivudīna *in vitro* pretvīrusu aktivitāte tika vērtēta HBV-ekspresējošā cilvēka hepatomas šūnu līnijā 2.2.15. Telbivudīna koncentrācija, kas efektīvi inhibēja 50% vīrusu sintēzi (EC_{50}), bija aptuveni $0,2 \mu M$. Telbivudīna pretvīrusu aktivitāte ir specifiska pret B hepatīta vīrusu un līdzīgiem hepadnavīrusiem. *In vitro* telbivudīnam nebija aktivitātes pret HIV. Telbivudīna aktivitātes trūkums pret HIV nav izvērtēts klīniskajos pētījumos. Mazam skaitam pacientu, kuri nesaņem pretvīrusu terapiju, pēc telbivudīna lietošanas ziņots par pārejošiem HIV-1 RNS samazinājumiem. 50% samazinājumu klīniskā nozīme nav noteikta.

Klīniskā pieredze

Sebivo ilgstošas (104 nedēļas) lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divos aktīvi kontrolētos klīniskos pētījumos (NV-02B-007 (GLOBE) un NV-02B-015), kuros tika iekļauti 1 699 pacienti ar hronisku B hepatītu.

Pētījums NV-02B-007 (GLOBE)

NV-02B-007 (GLOBE) pētījums ir randomizēts, dubultmaskēts, daudz nacionāls III fāzes pētījums par telbivudīnu salīdzinājumā ar lamivudīnu 104 nedēļu ārstēšanas periodā 1 367 ar nukleozīdiem iepriekš neārstētiem HBeAg-pozitīviem un HBeAg-negatīviem pacientiem ar hronisku B hepatītu. Lielāka daļa iesaistīto pacientu bija aziātiskās rases. Visbiežāk konstatētie HBV genotipi bija B (26%) un C (51%). Neliels skaits (kopā 98) no eiropēdīs rases pacientiem tika ārstēti ar telbivudīnu. Primārā datu analīze tika veikta, kad visi pacienti bija sasnieguši 52. nedēļu.

HBeAg-pozitīvi pacienti: vidējais pacientu vecums bija 32 gadi, 74% bija vīrieši, 82% bija aziāti, 12% bija baltās rases pārstāvji un 6% iepriekš bija saņēmuši alfa interferona terapiju.

HBeAg-negatīvi pacienti: vidējais pacientu vecums bija 43 gadi, 79% bija vīrieši, 65% bija aziāti, 23% bija baltās rases pārstāvji un 11% iepriekš bija saņēmuši alfa interferona terapiju.

52. nedēļas klīniskie rezultāti

Klīniskās un viroloģiskās efektivitātes beigu raksturlielumi HBeAg-pozitīvo un HBeAg-negatīvo pacientu grupās tika vērtēti atsevišķi. Primārais terapeitiskās atbildreakcijas beigu raksturlielums bija saliktais seroloģiskais beigu raksturlielums - HBV DNS supresija līdz $<5 \log_{10}$ kopijas/ml apvienojumā ar vai nu seruma HBeAg izzušanu, vai normalizētu ALAT. Sekundārie beigu raksturlielumi ietvēra histoloģisko atbildreakciju, ALAT normalizēšanos un dažādus pretvīrusu efektivitātes raksturlielumus.

Neatkarīgi no sākotnējiem raksturlielumiem vairumam pacientu, kuri lietoja Sebivo, konstatēja histoloģisku, viroloģisku, bioķīmisku un seroloģisku atbildreakciju pret ārstēšanu. Sākotnējais ALAT līmenis $>2x$ NAR un sākotnējais HBV DNS $<9 \log_{10}$ kopijas/ml bija saistīts ar izteiktāku HBeAg serokonversiju HBeAg-pozitīviem pacientiem. Pacientiem, kuri sasniedza HBV DNS līmeni $<4 \log_{10}$ kopijas/ml pēc 24 nedēļām, bija optimāla terapijas atbildes reakcija; pretēji – pacientiem, kuriem HBV DNS līmenis bija $>4 \log_{10}$ kopijas/ml pēc 24 nedēļām, rezultāti 52. nedēļā nebija tik labi.

HBeAg-pozitīviem pacientiem telbivudīns bija pārāks par lamivudīnu terapeitiskās atbildreakcijas ziņā (75,3% vs 67,0% pacientu ar atbildreakciju; $p = 0,0047$). HBeAg-negatīviem pacientiem telbivudīns nebija sliktāks par lamivudīnu (75,2% un 77,2% pacientu ar atbildreakciju; $p = 0,6187$). NV-02B-007 (GLOBE) pētījumā piederība eiropēdajai rasei tika saistīta ar zemāku atbildes reakciju uz ārstēšanu ar abiem izmantotajiem pretvīrusu līdzekļiem; tomēr eiropēdās rases pacientu skaits bija ļoti ierobežots ($n = 98$).

24. nedēļā 203 HBeAg-pozitīvi un 177 HBeAg-negatīvi subjekti sasniedza nenosakāmu HBV DNS līmeni. No šiem HBeAg-pozitīvajiem subjektiem 95% sasniedza nenosakāmu HBV DNS, 39% sasniedza HBeAg serokonversiju, 90% sasniedza ALAT normalizēšanos 52. nedēļā un 0,5% atklāja rezistenci 48. nedēļā. Līdzīgi, no šiem HBeAg-negatīvajiem subjektiem 96% sasniedza nenosakāmu HBV DNS, 79% sasniedza ALAT normalizēšanos 52. nedēļā un 0% atklāja rezistenci 48. nedēļā.

Atsevišķi viroloģiskie, bioķīmiskie un seroloģiskie rezultātu raksturlielumi parādīti tabulā Nr. 5 un histoloģiskā atbildreakcija tabulā Nr. 6.

Tabula Nr. 5. Viroloģiskie, bioķīmiskie un seroloģiskie beigu raksturlielumi 52. nedēļā NV-02B-007 (GLOBE) pētījumā

Atbildreakcijas raksturlielums	HBeAg-pozitīvi ($n = 921$)		HBeAg-negatīvi ($n = 446$)	
	Telbivudīns 600 mg ($n = 458$)	Lamivudīns 100 mg ($n = 463$)	Telbivudīns 600 mg ($n = 222$)	Lamivudīns 100 mg ($n = 224$)
Vidējais HBV DNS samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo ($\log_{10}$ kopijas/ml) $\pm$ SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% pacientu HBV DNS nenosakāms pēc PCR	60%*	40%	88%*	71%
ALAT normalizēšanās ⁴	77%	75%	74%	79%
HBeAg serokonversija ⁴	26%	22%	-	-
HBeAg izzušana ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: *Standard error of mean* (standarta vidējā kļūda).

² Roche COBAS Amplicor® PCR tests (zemākā kvantitatīvās noteikšanas robeža ≤ 300 kopiju/ml).

³ HBeAg-pozitīvi $n = 443$ un 444 , HBeAg-negatīvi $n = 219$ un 219 attiecīgi telbivudīna un lamivudīna grupās. Atšķirības starp grupām izraisīja pacientu izslēgšana no pētījumiem un HBV DNA novērtējuma trūkums 52. nedēļā.

⁴ HBeAg-pozitīvi $n = 440$ un 446 , HBeAg-negatīvi $n = 203$ un 207 attiecīgi telbivudīna un lamivudīna grupās. ALAT normalizēšanās vērtēta tikai pacientiem ar ALAT > NAR sākotnēji.

⁵ $n = 432$ un 442 attiecīgi telbivudīna un lamivudīna grupās. HBeAg serokonversija un izzušana vērtēta tikai pacientiem ar nosakāmu HBeAg sākotnēji.

* $p < 0,0001$

Tabula Nr. 6. Histoloģiska uzlabošanās un Ishak Fibrozes punktu skaita pārmaiņa 52. nedēļā NV-02B-007 (GLOBE) pētījumā

	HBeAg-pozitīvi (n = 921)		HBeAg-negatīvi (n = 446)	
	Telbivudīns 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudīns 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudīns 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudīns 100 mg (n = 207) ¹
Histoloģiska atbildreakcija²				
Uzlabošanās	71%*	61%	71%	70%
Nav uzlabošanās	17%	24%	21%	24%
Ishak Fibrozes punktu skaits³				
Uzlabošanās	42%	47%	49%	45%
Nekādu pārmaiņu	39%	32%	34%	43%
Pasliktināšanās	8%	7%	9%	5%
Trūkst 52. nedēļas biopsijas	12%	15%	9%	7%

¹ Pacienti ar $\geq$ vienu pētāmo zāļu devu un novērtējamām sākotnējām aknu biopsijām, un sākotnējo Knodell Histoloģiskās Aktivitātes Indeksa (HAI) punktu skaitu >3 .
² Histoloģiska atbildreakcija definēta kā Knodell Nekroiekaisuma punktu skaita samazināšanās par ≥ 2 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo bez Knodell Fibrozes punktu skaita pasliktināšanās.
³ Ishak Fibrozes punktu skaitam uzlabošanās noteikta kā Ishak Fibrozes punktu skaita samazināšanās par ≥ 1 punktu salīdzinājumā ar sākotnējo 52. nedēļā.
 *p = 0,0024

104. nedēļas klīniskie rezultāti

Kopumā 104. nedēļas klīniskie rezultāti ar telbivudīnu ārstētiem pacientiem bija salīdzināmi ar 52. nedēļas klīniskajiem rezultātiem un pierādīja noturīgu efektivitāti pacientiem, kuri ilgstoši tika ārstēti ar telbivudīnu.

104. nedēļā telbivudīna un lamivudīna grupās HBeAg-pozitīviem pacientiem tika novērotas būtiskas atšķirības starp atbildreakciju uz ārstēšanu (attiecīgi 63% vs 48%; $p < 0,0001$) un sekundārā galauztādījuma sasniegšanu (attiecīgi vidējais $\log_{10}$ HBV DNS samazinājums: -5,74 vs -4,42; $p < 0,0001$, HBV DNS nenosakāms: 56% vs 39%; $p < 0,0001$ un vidējā ALAT normalizācija 70% vs 62%). Telbivudīna grupā konstatējama arī nosliece uz lielāku HBeAg zudumu (35% vs 29%) un serokonversiju skaitu (30% vs 23%). Turklāt pacientu apakšgrupā ar sākotnējo ALAT līmeni $\geq 2 \times$ NAR (n = 320), nozīmīgi lielāka ar telbivudīnu ārstēto pacientu daļa salīdzinājumā ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem sasniedza HBeAg serokonversiju 104. nedēļā (attiecīgi 36% vs 28%).

Telbivudīna grupā HBeAg-negatīviem pacientiem būtiskas atšķirības starp atbildreakciju uz ārstēšanu (78% vs 66%) un sekundārā galauztādījuma sasniegšanu (vidējais $\log_{10}$ HBV DNS samazinājums: -5,00 vs -4,17, HBV DNS nenosakāms: 82% vs 57%; $p < 0,0001$) saglabājās līdz pat 104. nedēļai. ALAT normalizācijas rādītāji (78% vs 70%) saglabājās lielāki līdz pat 104. nedēļai.

24. nedēļas sagaidāmie rezultāti

24. nedēļā 203 HBeAg-pozitīvi (44%) un 177 HBeAg-negatīvi (80%) ar telbivudīnu ārstēti pacienti sasniedza nenosakāmu HBV DNS līmeni.

Gan HBeAg-pozitīviem, gan HBeAg-negatīviem pacientiem 24. nedēļas HBV DNS rezultāti liecināja par ilglaicīgu labvēlīgu iznākumu. Pacienti, kuri tika ārstēti ar telbivudīnu un līdz 24. nedēļai sasniedza pēc PCR nenosakāmu HBV DNS līmeni, 104. nedēļā bija visaugstākie HBV DNS nenosakāmības un HBeAg serokonversijas (starp HBeAg-pozitīvajiem pacientiem) rādītāji un viszemākais kopējais viroloģiskā pārrāvuma rādītājs.

104. nedēļas rezultāti, balstoties uz HBV DNS līmeni 24. nedēļā gan HBeAg-pozitīviem, gan HBeAg-negatīviem pacientiem, apkopoti tabulā Nr. 7.

Tabula Nr. 7. Efektivitātes galauztādījumi 104. nedēļā pēc HBV DNS līmeņa serumā 24. nedēļā, ar telbivudīnu ārstētu pacientu grupa NV-02B-007 (GLOBE) pētījumā

HBV DNS rādītāji 24. nedēļā	Efektivitātes galauztādījumu rezultāti 104. nedēļā balstoties uz 24. nedēļas rezultātiem				
	Terapeitiskā atbildreakcija n/N (%)	HBV DNS nenosakāms n/N (%)	HBeAg serokonversija n/N (%)	ALAT normalizācija n/N (%)	Viroloģisks pārrāvums* n/N (%)
HBeAg-pozitīvi					
<300 kopijas/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopijas/ml līdz <3 log ₁₀ kopijas/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopijas/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	46/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negatīvi					
<300 kopijas/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopijas/ml līdz <3 log ₁₀ kopijas/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopijas/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = nav piemērojams.

* Viroloģisks pārrāvums: “1 log paaugstināšanās salīdzinājumā ar zemāko līmeni” definīcija, kas noteikta 104. nedēļā.

Pētījums NV-02B-015

Pētījuma NV-02B-007 (GLOBE) efektivitātes un drošuma rezultāti tika apstiprināti pētījumā NV-02B-015. Šis pētījums ir nejaušināts, dubultmaskēts III fāzes pētījums, kurā laika posmā līdz 104 nedēļām 332 ar nukleozīdiem ārstēti neārstēti HBeAg-pozitīviem un HBeAg-negatīviem ķīniešu tautības pacientiem ar hronisku hepatītu telbivudīna 600 mg deva tika salīdzināta ar lamivudīna 100 mg devu, lietojot vienu reizi dienā.

Pētījums CLDT600A2303 - Klīniskie rezultāti par 208 nedēļām

Pētījums CLDT600A2303 bija atvērta tipa 104 nedēļas garš pagarinājuma pētījums ar pacientiem ar kompensētu hronisku B hepatītu, kuri pirms tam tika ārstēti ar telbivudīnu 2 gadu garumā, tai skaitā ar pacientiem no NV-02B-007 (GLOBE) un NV-02B-015 pētījumiem, kurš sniedz efektivitātes un drošuma datus pēc 156 un 208 nedēļu garas nepārtrauktas telbivudīna terapijas. Pacientiem ar nenosakāmu HBV DNS 24. nedēļā bija labāki galarezultāti 156. un 208. nedēļā (tabula Nr. 8.).

Tabula Nr. 8. Efektivitātes analīze apkopoto datu veidā no NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 un CLDT600A2303 pētījumiem

	52. nedēļa	104. nedēļa	156. nedēļa	208. nedēļa
<i>HBeAg-pozitīvi pacienti (n = 293*)</i>				
Sasniedza nenosakāmu HBV DNS (<300 kopijas/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
Sasniedza nenosakāmu HBV DNS (<300 kopijas/ml) ar nenosakāmu HBV DNS 24. nedēļā	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (136/156)	87,9% (109/124)
Kumulatīvie HBeAg serokonversijas rādītāji (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Kumulatīvie HBeAg serokonversijas rādītāji pacientiem ar nenosakāmu HBV DNS 24. nedēļā (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Sasniedza ALAT normalizēšanos	81,4% (228/280)	81,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
<i>HBeAg-negatīvi pacienti (n = 209*)</i>				
Sasniedza nenosakāmu HBV DNS (<300 kopijas/ml)	95,9% (192/200)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Sasniedza nenosakāmu HBV DNS (<300 kopijas/ml) ar nenosakāmu HBV DNS 24. nedēļā	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Sasniedza ALAT normalizēšanos	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Pacientu grupu bez viroloģiskās rezistences uz iekļaušanas brīdi pētījumā CLDT600A2303 veidoja 502 pacienti (293 HBeAg-pozitīvi un 209 HBeAg-negatīvie).

Pētījums CLDT600A2304E1 – Ārstēšanas ietekme uz aknu histoloģiju

Pētījumā CLDT600A2304E1, 57 pacientiem ar pieejamiem aknu biopsijas paraugu pāriem, kuri tika ņemti pirms ārstēšanas uzsākšanas un pēc 260,8 pamatārstēšanas nedēļām, tika novērtētas izmaiņas aknu histoloģijā (38 HBeAg-pozitīviem un 19 HBeAg-negatīviem pacientiem).

- Sākotnējs vidējais Knodell Nekroiekaisuma punktu skaits 7,6 (SN 2,9) uzlabojās ($p < 0,0001$) līdz 1,4 (SN 0,9) punktiem ar vidēju punktu skaita pārmaiņu -6,3 (SN 2,8). Knodell Nekroiekaisuma punktu skaits ≤ 3 (nav vai minimāls nekroiekaisums) tika novērots 98,2% (56/57) pacientu.
- Sākotnējs vidējais Ishak punktu skaits 2,2 (SN 1,1) uzlabojās ($p < 0,0001$) līdz 0,9 (SN 1,0) punktiem ar vidēju punktu skaita pārmaiņu -1,3 (SN 1,3). Ishak Fibrozes punktu skaits ≤ 1 (nav vai minimāla fibroze) tika novērots 84,2% (48/57) pacientu.

Pārmaiņas Knodell Nekroiekaisuma un Ishak punktu skaitā bija līdzīgas gan HBeAg-pozitīviem, gan HBeAg-negatīviem pacientiem.

CLDT600A2303 – HBeAg atbildes reakciju ilgums pēc ārstēšanas

Pētījumā CLDT600A2303 tika iekļauti HBeAg-pozitīvi pacienti no pētījumiem NV-02B-007 (GLOBE) vai NV-02B-015 novērošanai pēc ārstēšanas. Šie pacienti pabeidza ≥ 52 nedēļu garu ārstēšanu ar telbivudīnu, un tiem novēroja HBeAg izzušanu ≥ 24 nedēļu laikā ar HBV DNS rādītājiem $< 5 \log_{10}$ kopijas/ml pēdējā ārstēšanas vizītē. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 104 nedēļas. Pēc mediāni 120 nedēļu gara novērojuma perioda pēc ārstēšanas, vairākumam HBeAg-pozitīvu ar telbivudīnu ārstētu pacientu novēroja ilgstošu HBeAg izzušanu (83,3%; 25/30), un ilgstošu HBeAg serokonversiju (79,2%; 19/24). Pacientiem ar ilgstošu HBeAg serokonversiju vidējais HBV DNS rādītājs bija $3,3 \log_{10}$ kopijas/ml; un 73,7% bija HBV DNS rādītājs $< 4 \log_{10}$ kopijas/ml.

Klīniskā rezistence

Genotipiskās rezistences tests tika veikts pētījumā NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) pacientiem ar viroloģisko rikošeta reakciju (apstiprināts HBV DNS pieaugums $\geq 1 \log_{10}$ kopijas/ml, salīdzinot ar zemāko līmeni).

48. nedēļā starp HBeAg-pozitīviem un HBeAg-negatīviem pacientiem, 5% (23/458) un 2% (5/222), attiecīgi, bija viroloģiska rikošeta reakcija ar nosakāmām HBV rezistentām mutācijām.

Pētījumi NV-02B-007 (GLOBE) un CLDT600A2303 - kumulatīvi genotipiskās rezistences rādītāji

Kumulatīvas genotipiskās rezistences oriģinālā analīze 104. un 208. nedēļās bija balstīta uz ITT populāciju un iekļāva visus pacientus, kuri turpināja ārstēšanu līdz 4. gadam, neskatoties uz HBV DNS līmeņiem. No 680 pacientiem, kuri sākotnēji tika iekļauti pētījumā NV-02B-007 (GLOBE) un saņēma telbivudīnu, 517 (76%) iesaistījās pētījumā CLDT600A2303 un turpināja ārstēšanu ar telbivudīnu līdz pat 208 nedēļām. No šiem 514 pacientiem 159 pacientiem (HBeAg-pozitīvi=135, HBeAg-negatīvi=24) bija nenosakāms HBV DNS.

104. nedēļā kumulatīvie genotipiskie rādītāji bija 25,1% (115/458) HBeAg-pozitīviem pacientiem un 10,8% (24/222) HBeAg-negatīviem pacientiem.

Visā ITT populācijā kumulatīvas rezistences rādītāji 4. gadā HBeAg-pozitīviem un HBeAg-negatīviem pacientiem bija attiecīgi 40,4% (131/321) un 18,9% (37/196).

Kumulatīvi genotipiskās rezistences rādītāji arī tika aprēķināti, pielietojot matemātisko modeli, kur tika ņemti vērā tikai pacienti ar nenosakāmu HBV DNS uz attiecīga gada sākumu. Kumulatīvi rezistences rādītāji 4. gadā bija 22,3% HBeAg-pozitīviem un 16,0% HBeAg-negatīviem pacientiem šajā analīzē.

Pacientiem, kuriem tika posmā līdz 104. nedēļai pētījumā NV-02B-007 (GLOBE) konstatēja viroloģisko pārtāvumu, tiem pacientiem, kuriem 24. nedēļā HBV DNS līmenis bija < 300 kopijas/ml, rezistences rādītāju skaits bija mazāks nekā pacientiem, kuriem 24. nedēļā HBV DNS līmenis bija ≥ 300 kopijas/ml. HBeAg-pozitīviem pacientiem, kuriem 24. nedēļā HBV DNS līmenis bija < 300 kopijas/ml, 1% (3/203) rezistence attīstījās pēc 48 nedēļām un 9% (18/203) rezistence attīstījās pēc 104 nedēļām, kamēr pacientiem, kuriem 24. nedēļā HBV DNS līmenis bija ≥ 300 kopijas/ml, 8% (20/247) rezistence attīstījās pēc 48 nedēļām un 39% (97/247) rezistence attīstījās pēc 104 nedēļām. HBeAg negatīviem pacientiem, kuriem 24. nedēļā HBV DNS līmenis bija < 300 kopijas/ml, 0% (0/177) rezistence attīstījās pēc 48 nedēļām un 5% (9/177) rezistence attīstījās pēc 104 nedēļām, kamēr pacientiem, kuriem 24. nedēļā HBV DNS līmenis bija ≥ 300 kopijas/ml, 11% (5/44) rezistence attīstījās pēc 48 nedēļām un 34% (15/44) rezistence attīstījās pēc 104 nedēļām.

Genotipisko mutāciju veidi un krustotā rezistence

104. nedēļā (NV-02B-007 (GLOBE)) veiktā 203 seruma paraugu ar HBV DNS $\geq 1\ 000$ kopijas/ml genotipiskā analīze atklāja, ka rtM204I ir primārā mutācija, kas saistīta ar telbivudīna rezistenci, kas bieži saistīta ar mutācijām rtL180M un rtL80I/V, kā arī ar rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I un rtA200V. Galvenie faktori, kas saistīti ar genotipisku zāļu rezistenci: ārstēšana ar lamivudīnu, paaugstināts HBV DNS līmenis salīdzinot ar sākotnējo, pazemināts ALAT līmenis serumā un palielināta ķermeņa masa/ĶMI. 24. nedēļā ārstēšanas atbildreakcijas parametri, pēc kuriem iespējams paredzēt zāļu rezistences rašanos pret vīrusu 104. nedēļā ir HBV DNS >300 kopijas/ml un ALAT līmeņa paaugstināšanās serumā.

208. nedēļā (CLDT600A2303) veicot 50 ar telbivudīnu ārstēto pacientu HBV izolātu analīzi, iegūtais drošuma profils bija līdzīgs 104. nedēļas analīžu rezultātiem. Konversijas 80., 180. pozīcijā un polimorfas pozīcijas 91., 229. bija vienmēr konstatētas secībā, kura satur M204I mutāciju, kas savukārt izraisa genotipisko rezistenci. Visticamāk, šīs mutācijas bija kompensatoriskas pacientiem, kurus ārstēja ar telbivudīnu un kuriem līdz 208. nedēļai konstatēja viroloģisku pārrāvumu ziņoja par vienu izolētas rtM204V mutācijas un diviem rtM204I/V/M mutāciju gadījumiem. Netika konstatētas arī jauna tipa mutācijas.

Starp HBV nukleozīdu analogiem novērota krustotā rezistence (skatīt 4.4. apakšpunktu). Testos ar šūnām pret lamivudīnu rezistentiem HBV celmiem, kuri saturēja vai nu rtM204I mutāciju, vai rtL180M/rtM204V dubultmutāciju, bija $\geq 1\ 000$ reižu samazināta jutība pret telbivudīnu. HBV ar iekodētām ar rezistenci pret adefoviru saistītajām substitūcijām rtN367 vai rtA181V, šūnu kultūrā novēroja attiecīgi aptuveni 0,3- un 4-kārtīgu jutības izmaiņu pret telbivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Telbivudīna atsevišķas un daudzu devu farmakokinētika tika vērtēta veseliem indivīdiem un pacientiem ar hronisku B hepatītu. Telbivudīna farmakokinētika netika vērtēta pacientiem ar hronisku B hepatītu, lietojot ieteicamo devu 600 mg. Tomēr telbivudīna farmakokinētika abās grupās ir vienāda.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas vienas 600 mg telbivudīna devas lietošanas veseliem indivīdiem ($n = 42$) maksimālā telbivudīna koncentrācija plazmā (C_{max}) bija $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (vidēji $\pm$ SN) un tā tika sasniegta mediāni 3,0 stundas pēc devas lietošanas. Telbivudīna laukums zem plazmas koncentrācijas un laika līknes ($AUC_{0-\infty}$) bija $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (vidēji $\pm$ SN). Sistēmiskās iedarbības raksturlielumu (C_{max} , AUC) mainīgums starp indivīdiem (CV%) parasti bija aptuveni 30%. Apvalkotās tabletes, kas satur 600 mg telbivudīna ir baltas, divvalentas 30 ml telbivudīna šķīduma iekšķīgai lietošanai (20 mg/ml).

Uzturētā ietekme uz perorālo uzsūkšanos

Telbivudīna uzsūkšanās un kopīgā iedarbība nemainījās, kad atsevišķu 600 mg devu lietoja kopā ar uzturu.

Izklīde

Telbivudīna saistīšanās ar plazmas olbaltumiem *in vitro* ir neliela (3,3%).

Biotransformācija

Pēc ^{14}C -telbivudīna ievadīšanas cilvēkam netika atklāti nekādi telbivudīna metabolīti. Telbivudīns nav ne citohroma P450 (CYP450) enzīmu sistēmas substrāts, ne inhibitors, ne induktors.

Eliminācija

Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas telbivudīna izkliede plazmā mazinājās bi-eksponenciāli ar terminālo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$) $41,8 \pm 11,8$ stundas. Telbivudīns tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu nemainītas vielas veidā. Telbivudīna nieru klīrenss ir tuvu normālajam glomerulārās filtrācijas ātrumam, kas liecina, ka filtrācija ir galvenais ekskrēcijas mehānisms. Pēc vienas 600 mg perorāla telbivudīna devas lietošanas aptuveni 42% devas izdalās ar urīnu 7 dienās. Renālā ekskrēcija ir dominējošais eliminācijas ceļš, tāpēc pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kā arī tiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, ir jāpielāgo starplaiks starp devu lietošanas reizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Linearitāte/nelinearitāte

Telbivudīna farmakokinētika ir proporcionāla devai no 25 līdz 1 800 mg robežās. Līdzsvara stāvoklī tika sasniegts pēc 5-7 lietošanas dienām reizi dienā ar aptuveni 1,5-kārtīgu kopējās sistēmas iedarbības uzkrāšanos, kas liecina par aptuveni 15 stundu efektīvu akumulācijas pusperiodu. Pēc 600 mg telbivudīna lietošanas reizi dienā līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija plazmā bija aptuveni 0,2-0,3 µg/ml.

Īpašas grupas

Dzimums

Nav nozīmīgu ar dzimumu saistītu telbivudīna farmakokinētikas atšķirību.

Rase

Nav nozīmīgu ar rasi saistītu telbivudīna farmakokinētikas atšķirību.

Bērni un gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Farmakokinētikas pētījumi bērniem un gados vecākiem cilvēkiem nav veikti.

Nieru darbības traucējumi

Telbivudīna vienas devas (200, 400 un 600 mg) farmakokinētika vērtēta pacientiem (bez hroniska B hepatīta) ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem (noteikti pēc kreatinīna klīrensa). Ņemot vērā tabulā Nr. 9. parādītos rezultātus pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir <50 ml/min, ieteicams koriģēt starplaikus starp telbivudīna devas lietošanas reizēm (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Tabula Nr. 9. Telbivudīna farmakokinētikas raksturlielumi (vidējie ± SN) indivīdiem ar dažādas pakāpes nieru funkciju

	Nieru darbība (kreatinīna klīrenss ml/min)				
	Normāla (>80) (n = 8) 600 mg	Viegli traucējumi (50-80) (n = 8) 600 mg	Vidēji smagi traucējumi (30-49) (n = 8) 400 mg	Smagi traucējumi (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Hemodialīze (n = 6) 200 mg
C_{max} (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL_{NIEURU} (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

Pacienti ar traucētu nieru darbību, kuriem tiek veikta hemodialīze

Hemodialīze (līdz 4 stundām) mazina sistēmisko telbivudīna iedarbību par aptuveni 23%. Pēc starplaika starp devu lietošanas reizēm korekcijas atkarībā no kreatinīna klīrensa standarta hemodialīzes laikā nekāda papildu devas modifikācija nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Telbivudīns jālieto pēc hemodialīzes.

Aknu darbības traucējumi

Telbivudīna farmakokinētika pētīta pacientiem (bez hroniska B hepatīta) ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem un dažiem pacientiem ar nekompensētiem aknu darbības traucējumiem. Individīdiem ar traucētu aknu darbību telbivudīna farmakokinētika būtiski neatšķīrās no farmakokinētikas tādu indivīdu organismā, kuriem nebija aknu darbības traucējumu. Šo pētījumu rezultāti liecina, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotā devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Telbivudīnam nav atklāta nekādas kancerogēnas īpašības. Standarta reprodukcijas toksikoloģijas testos netika iegūti tiešas toksiskas telbivudīna ietekmes pierādījumi. Truši telbivudīna devas, kas izraisīja kopēju iedarbības līmeni, 37 reizes lielāku nekā novērots cilvēkam, lietojot terapeitisko devu (600 mg) bija saistītas ar palielinātu abortu un pārgru dzemdību sastopamības biežumu. Šo ietekmi uzskata par sekundāru toksiskajai iedarbībai uz māti.

Ietekmi uz auglību izvērtēja konvencionālos pētījumos ar pieaugušām žurkām, un toksikoloģijas pētījuma ietvaros ar jauniem dzīvniekiem.

Pieaugušām žurkām auglība samazinājās, kad gan tēviņi, gan žurku mātītes saņēma telbivudīnu devās pa 500 vai 1000 mg/kg/dienā (zemāks auglības indekss salīdzinot ar paralēlo kontroles grupu). Netika konstatētas pārmaiņas spermas morfoloģijā vai funkcijā, un sēklinieku un olnīcu histoloģiskajā uzbūvē.

Nav pierādījumu par auglības traucējumiem citos pētījumos, kuros gan žurku tēviņi, gan žurku mātītes saņēma telbivudīnu devās līdz 2000 mg/kg/dienā (sistēmiskā iedarbība bija aptuveni 6-14 reizes lielāka nekā tā, kāda ir cilvēkam) un tika sapāroti ar neārstētām žurkām.

Toksikoloģijas pētījumā ar jauniem dzīvniekiem, žurkas ārstēja no 14. dienas līdz 70. dienai pēc dzimšanas un sapāroja ar žurkām no cita metiena, kas bija saņēmušas tādu pašu ārstēšanu. Pāriem, kas saņēma ≥ 1000 mg/kg/dienā devas, novēroja auglības samazināšanos, par ko liecina auglības un pārošanās indeksi, samazināšanās un samazināts apaugļošanās rādītājs. Tomēr mātīšu, kuras veica sekmīgu pārošanos, olnīcu un dzemdes parametrus telbivudīna lietošana neietekmēja.

Devā, pie kuras nenovēro blakusparādības (NOAEL – *no observed adverse effect level*), kas saistītas ar auglību un pārošanās rādītājiem, noteikta 250 mg/kg/dienā, kas ir aptuveni 2,5 līdz 2,8 reizes lielāka nekā tā, kāda ir cilvēkam ar normālu nieru funkciju lietotā terapeitiskā deva.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Benzoskābe (E210)
Saharīna nātrijs sāls
Pasifloras augļu smaržviela
Nātrijs hidroksīds
Bezūdens citronskābe
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Izlietot 2 mēnešu laikā pēc pudeles pirmreizējas atvēršanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

300 ml brūnas krāsas stikla pudele ar bērnam nestvērāmu vāciņu, polietilēna aizsargpārklājumu un drošības gredzenu, polipropilēna mērkausiņu ar marķētu gradāciju no 5 līdz 30 ml, kur vienas iedaļas vērtība ir 5 ml, un polipropilēna šļirci perorālai ievadīšanai ar marķētu gradāciju no 1 ml līdz 10 ml, kur vienas iedaļas vērtība ir 0,5 ml.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/388/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 24. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 16. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Sebivo 600 mg apvalkotās tabletes
Telbivudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena tablete satur 600 mg telbivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes

98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nekošļāji, nedaliet un nesasmalciniet tableti.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/07/388/001	28 apvalkotās tabletes
EU/1/07/388/002	98 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀRAKSTĀ

Sebivo 600 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sebivo 600 mg apvalkotās tabletes
Telbivudinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

Zāles vairs nav reģistrētas

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN TIEŠĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE UN PUDELES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sebivo 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
Telbivudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 20 mg telbivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

1 pudele satur 300 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai [tikai uz kastītes]

1 mērkausiņš + 1 šļirce iekšķīgai ievadīšanai [tikai uz kastītes]

300 ml [tikai uz pudeles etiķetes]

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Izlietot 2 mēnešu laikā pēc pudeles pirmreizējas atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/07/388/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA DRAILA RAKSTĀ**

Sebivo 20 mg/ml [tikai uz kastītes]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS [tikai uz kastītes]

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA [tikai uz kastītes]

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Sebivo 600 mg apvalkotās tabletes

Telbivudinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Sebivo un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sebivo lietošanas
3. Kā lietot Sebivo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sebivo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sebivo un kādam nolūkam tās lieto

Sebivo satur aktīvo vielu telbivudīnu. Sebivo pieder pie zāļu grupas, kuru sauc par pretvīrusu zālēm un kuras lieto vīrusu izraisītu infekciju ārstēšanai.

Sebivo lieto, lai ārstētu pieaugušos ar hronisku B hepatītu. Ārstēšanas uzsākšanu ar Sebivo var apsvērt vienīgi tad, ja nav iespējams vai nav piemēroti lietot citas zāles, pret kurām B hepatīta vīrusam ir mazāka iespēja attīstīt rezistenci. Ārsts izlems, kāda ārstēšana Jums ir vispiemērotākā.

B hepatītu izraisa inficēšanās ar B hepatīta vīrusiem, kas vairojas aknās un izraisa aknu bojājumu. Ārstēšana ar Sebivo mazina B hepatīta vīrusu daudzumu organismā, kavējot to augšanu, tāpēc aknas tiek mazāk bojātas un uzlabojas to darbība.

2. Kas Jums jāzina pirms Sebivo lietošanas

Nelietojiet Sebivo šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret telbivudīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūs ārstē ar pegilēto vai standarta alfa interferonu (skatīt "Citas zāles un Sebivo").

Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Sebivo. Konsultējieties ar savu ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Sebivo lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir kādi nieru darbības traucējumi vai tie bijuši agrāk. Pirms ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanās laikā Jūsu ārsts var veikt Jums dažus laboratorisku izmeklējumus, lai pārlicinātos par nieru normālu darbību. Atkarībā no šo izmeklējumu rezultātiem Jūsu ārsts var ieteikt Jums, cik bieži lietot Sebivo.
- ja Jums ir aknu ciroze (smaga slimība, kas izraisa aknu "rētošanos"). Šādā gadījumā ārstēties ar velties Jūs rūpīgāk uzraudzīt;
- ja Jums ir pārstādītas aknas;
- ja lietojat kādas zāles, kas var izraisīt muskuļu bojājumu (ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu);
- ja esat inficēts ar HIV, C vai D hepatīta vīrusu vai tiekat ārstēts ar kādu pretvīrusu zālēm.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, **pastāstiet par to savam ārstam pirms Sebivo lietošanas.**

Ārstēšanas laikā ar Sebivo:

- Sebivo var izraisīt ilgstošu, neizskaidrojamu muskuļu sāpju vai muskuļu sāpes (miopātija). Muskuļu bojājumi var progresēt un kļūt smagāki, reizēm izraisot muskuļu sairšanu (rabdomiolīzi), kas var radīt nieru bojājumus.
- Retos gadījumos Sebivo var izraisīt nejutīgumu, tirpšanas sajūtu, sāpes un/vai dedzināšanas sajūtu rokās un/vai kājās (perifēra neiropātija).

Ja ārstēšanas laikā ar Sebivo jūtat kādu no šiem simptomiem, **nekavējoties zvaniet savam ārstam.**

Citas nevēlamas blakusparādības, ko izraisa šīs klases zāles

Sebivo var izraisīt pārmērīgu pienskābes uzkrāšanos asinīs (laktātacidozi), kas parasti ir saistīta ar aknu palielināšanos (hepatomegāliju). Laktātacidoze ir reti sastopama, bet nopietna blakusparādība, kas reizēm var būt letāla. Sebivo lietošanas laikā ārsts Jūs regulāri pārbaudīs. Ja jūtat muskuļu sāpes, spēcīgas un ilgstošas vēdersāpes, ir nīktu dūšu un vemšanu, ja Jums stipri un ilgstoši ir apgrūtināta elpošana, nogurums vai diskomforts vēderā Sebivo lietošanas laikā, **nekavējoties zvaniet savam ārstam.**

Dažiem pacientiem, ja viņi pārtrauc šādu zāļu, tai skaitā Sebivo, lietošanu, var attīstīties ļoti smagi hepatīta simptomi. Kad pārtrauksiet ārstēšanu ar Sebivo, ārsts uzraudzīs Jūsu veselības stāvokli un veiks regulāras asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknas. Nekavējoties izstāstiet ārstam par visiem jaunajiem vai neparastajiem simptomiem, ko ievērojat pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt "Ja Jūs pārtraucat lietot Sebivo" šīs lietošanas instrukcijas 3. punktā).

Uzmanieties, lai neinficētu citus cilvēkus

Pat ja Jūs lietojat Sebivo, Jūs joprojām varat inficēt citus cilvēkus ar B hepatīta vīrusu (HBV) dzimumceļā vai ar inficētām asinīm, vai citiem organisma šķidrumiem. Ja Jums ir dzimumakts ar personu, kura nav imūna pret B hepatītu, vienmēr izmantojiet prezervatīvus un izvairieties no tā, lai citi nonāk kontaktā ar jebkādiem citiem Jūsu organisma šķidrumiem. Nekādā gadījumā neļaujiet citiem izmantot savas adatas. Neļaujiet citiem izmantot personiskās lietas, uz kurām varētu būt asinis vai organisma šķidrumi, piemēram, zobu suku vai skuvekļa asmeņus. Ir pieejama vakcīna, kas pasargā no inficēšanās ar HBV.

Bērni un pusaudži

Sebivo nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Sebivo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Jūsu ārstam vai farmaceitam ir jāzina par citām zālēm, jo dažas zāles var kaitēt Jūsu nierēm, un Sebivo izdalās no organisma galvenokārt caur nierēm ar urīnu.

Nelietojiet Sebivo, ja Jūs lietojat pegilēto vai standarta alfa interferonu (skatīt “Nelietojiet Sebivo šādos gadījumos”), jo šo zāļu lietošana kopā var palielināt perifēras neiropātijas rašanās risku (nejūtīgums, tirpšana un/vai dedzinoša sajūta rokās un/vai kājās). Ja Jūs ārstē ar interferonu, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Nelietojiet Sebivo grūtniecības laikā, ja vien ārsts to neiesaka. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts ar Jums apspriedīs iespējamās Sebivo lietošanas riskus grūtniecības laikā.
- Ja Jums ir B hepatīts un iestājas grūtniecība, aprunājieties ar ārstu, ka Jūs labāk varat pasargāt savu mazuli. Sebivo var mazināt B hepatīta vīrusa pārnesšanas risku Jūsu vēl nedzimušajam bērnam, ja to lieto vienlaikus ar B hepatīta imūnglobulīnu un B hepatīta vakcīnu.
- Ārstēšanas laikā ar Sebivo nebarojiet bērnu ar krūti. Ja barojat ar krūti, pasakiet to savam ārstam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Sebivo maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jūs jūtat reiboni, lietojot šīs zāles, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet instrumentus un mehānismus.

3. Kā lietot Sebivo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Sebivo lietot

Ieteicamā Sebivo deva ir pa vienai 600 mg tabletei vienreiz dienā. Lietojiet tableti katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

Tableti var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi. Norijiet to veselu un uzdzeriet ūdeni. Nekošļājiet, nedaliet un nesasmalciniet.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums Sebivo var būt jālieto retāk. Ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai tie bijuši agrāk, pasakiet to savam ārstam.

Cik ilgi jālieto Sebivo

Turpiniet Sebivo lietošanu katru dienu tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Nemainiet devu un nepārtrauciet Sebivo lietošanu, ja neesat konsultējies ar savu ārstu. Šīs zāles ir paredzētas ilgstošai ārstēšanai, kura varētu ilgt mēnešiem vai gadiem. Jūsu ārsts regulāri novēros Jūsu stāvokli, lai pārliecinātos, ka ārstēšanai ir vēlamais efekts.

Ja esat lietojis Sebivo vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Sebivo vai kāds cits nejauši iedzer Jūsu tabletes, nekavējoties dodieties pie sava ārsta vai uz slimnīcu pēc padoma. Paņemiet līdzi tablešu iepakojumu un parādiet to savam ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Sebivo

- Ja esat aizmirsis lietot Sebivo, iedzeriet tableti, līdzko atceraties, un pēc tam lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā.
- Tomēr, ja tas ir 4 stundu laikā pirms Jūsu nākamās devas, izlaidiet aizmirsto devu un iedzeriet nākamo devu parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti. Tas var palielināt nevēlamu blakusparādību iespējamību. Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Ja pārtraucat lietot Sebivo

Ārstēšanas ar Sebivo pārtraukšana var izraisīt Jūsu B hepatīta infekcijas paasinājumu, t.i. slimības progresiju un izmaiņas analīžu rezultātos (palielināts vīrusa kopiju skaits, alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās). Nepārtrauciet Sebivo lietošanu, ja vien ārsts Jums to neliek darīt. Sebivo lietošanas laikā nepieļaujiet situāciju, ka beidzas Sebivo krājumi.

Kad pārtrauksiet ārstēšanu ar Sebivo, ārsts uzraudzīs Jūsu veselības stāvokli un veiks regulāras asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknas, jo pēc ārstēšanas pārtraukšanas B hepatīta infekcija var pastiprināties vai kļūt ļoti smaga. Nekavējoties izstāstiet ārstam par visiem jaunajiem vai neparastajiem simptomiem, ko ievērojat pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas:

- Ilgstošs muskuļu vājums vai muskuļu sāpes
 - Nejutīgums, tirpšanas sajūta, sāpes un/vai dedzināšanas sajūta rokās un/vai kājās
- Ja jūtat kādu no šiem simptomiem, **nekavējoties zvaniet savam ārstam.**

Sebivo var izraisīt arī citas blakusparādības:

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Reibonis, galvassāpes
- Atpūta
- Cūreņa, slikta dūša, sāpes kuņģī (vēderā)
- Ādas izsitumi
- Nogurums (nespēks)
- Asins analīžu rezultāti liecina par augstāku dažu aknu enzīmu (piemēram, ALAT, ASAT (aspartāta aminotransferāzes)), amilāzes, lipāzes vai kreatīnkināzes līmeni

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Locītavu sāpes
- Ilgstošs muskuļu vājums vai muskuļu sāpes (miopātija/miozīts), muskuļu krampji
- Sāpes mugurā, kaklā un sānos
- Nejutīgums, tirpšanas sajūta, sāpes un/vai dedzināšanas sajūta rokās un/vai kājās un ap muti
- Sāpes muguras lejasdaļā vai gūžās, kas var izstarot uz kāju (išiass)
- Garšas sajūtas izmaiņas
- Slikta pašsajūta (savārgums)

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Pārmērīgs pienskābes daudzums asinīs (laktātacidoze)
- Muskuļu sairšanas (rabdomiolīzes) gadījumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sebivo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Derīgums līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja iepakojums ir bojāts vai redzamas viltojuma pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sebivo satur

- Aktīvā viela ir telbivudīns. Katra tablete satur 600 mg telbivudīna.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristālais celuloze, povidons, nātrija cietes glikolāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), talks, makrogols.

Sebivo ārējais izskats un iepakojums

Sebivo apvalkotās tabletes ir baltas vai nedaudz iedzeltenas, ovālas apvalkotās tabletes ar uzdrukātu “LDT” vienā pusē.

Sebivo apvalkotās tabletes ir iepakojumā pa 28 vai 98 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

Ražotājs

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 60 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Sebivo 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai Telbivudinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Sebivo un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sebivo lietošanas
3. Kā lietot Sebivo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sebivo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sebivo un kādam nolūkam tās lieto

Sebivo satur aktīvo vielu telbivudīnu. Sebivo pieder pie zāļu grupas, kuru sauc par pretvīrusu zālēm un kuras lieto vīrusu izraisītu infekciju ārstēšanai.

Sebivo lieto, lai ārstētu pieaugušos ar hronisku B hepatītu. Ārstēšanas uzsākšanu ar Sebivo var apsvērt vienīgi tad, ja nav iespējams vai nav piemēroti lietot citas zāles, pret kurām B hepatīta vīrusam ir mazāka iespēja attīstīt rezistenci. Ārsts izlems, kāda ārstēšana Jums ir vispiemērotākā.

B hepatītu izraisa inficēšanās ar B hepatīta vīrusiem, kas vairojas aknās un izraisa aknu bojājumu. Ārstēšana ar Sebivo mazina B hepatīta vīrusu daudzumu organismā, kavējot to augšanu, tāpēc aknas tiek mazāk bojātas un uzlabojas to darbība.

2. Kas Jums jāzina pirms Sebivo lietošanas

Nelietojiet Sebivo šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret telbivudīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūs ārstē ar pegilēto vai standarta alfa interferonu (skatīt "Citas zāles un Sebivo").

Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Sebivo. Konsultējieties ar savu ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Sebivo lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir kādi nieru darbības traucējumi vai tie bijuši agrāk. Pirms ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā Jūsu ārsts var veikt Jums dažus laboratorisku izmeklējumus, lai pārlicinātos par nieru normālu darbību. Atkarībā no šo izmeklējumu rezultātiem Jūsu ārsts var ieteikt Jums, cik bieži lietot Sebivo.
- ja Jums ir aknu ciroze (smaga slimība, kas izraisa aknu "rētošanos"). Šādā gadījumā ārsts var vēlēties Jūs rūpīgāk uzraudzīt;
- ja Jums ir pārstādītas aknas;
- ja lietojat kādas zāles, kas var izraisīt muskuļu bojājumu (ja neesat pārlicināts, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu);
- ja esat inficēts ar HIV, C vai D hepatīta vīrusu vai tiek ārstēts ar kādām pretvīrusu zālēm.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, **pastāstiet par to savam ārstam pirms Sebivo lietošanas.**

Ārstēšanas laikā ar Sebivo:

- Sebivo var izraisīt ilgstošu, neizskaidrojamu muskuļu vājumu vai muskuļu sāpes (miopātija). Muskuļu bojājumi var progresēt un kļūt smagāki, reizēm izraisot muskuļu sabrukšanu (rabdomiolīzi), kas var radīt nieru bojājumus.
- Retos gadījumos Sebivo var izraisīt nejutīgumu, tirpšanas sajūtu, sāpes un/vai dedzināšanas sajūtu rokās un/vai kājās (perifēra neiropātija).

Ja ārstēšanas laikā ar Sebivo jūtat kādu no šiem simptomiem, **nekavējoties zvaniet savam ārstam.**

Citas nevēlamas blakusparādības, ko izraisa šīs klases zāles

Sebivo var izraisīt pārmērīgu pienskābes daudzumu asinīs (laktācidozi), kas parasti ir saistīta ar aknu palielināšanos (hepatomegāliju). Laktācidoze ir reti sastopama, bet nopietna blakusparādība, kas reizēm var būt letāla. Sebivo lietošanas laikā ārsts Jūs regulāri pārbaudīs. Ja jūtat muskuļu sāpes, spēcīgas un ilgstošas vēdersāpes ar sliktu dūšu un vemšanu, ja Jums stipri un ilgstoši ir apgrūtināta elpošana, nogurums vai diskomforts vēderā Sebivo lietošanas laikā, **nekavējoties zvaniet savam ārstam.**

Dažiem pacientiem, ja viņi pārtrauc šīs zāles, tai skaitā Sebivo, lietošanu, var attīstīties ļoti smagi hepatīta simptomi. Kad pārtrauksiet ārstēšanu ar Sebivo, ārsts uzraudzīs Jūsu veselības stāvokli un veiks regulāras asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknas. Nekavējoties izstāstiet ārstam par visiem jaunajiem vai neparastajiem simptomiem, ko ievērojat pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt "Ja Jūs pārtraucat lietot Sebivo" šīs lietošanas instrukcijas 3. punktā).

Uzmanieties, lai neinficētos citus cilvēkus

Pat ja Jūs lietojat Sebivo, Jūs joprojām varat inficēt citus cilvēkus ar B hepatīta vīrusu (HBV) dzimumceļā vai ar inficētām asinīm, vai citiem organisma šķidrumiem. Ja Jums ir dzimumakts ar personu, kurai ir inficēta pret B hepatītu, vienmēr izmantojiet prezervatīvus un izvairieties no tā, lai citi neietu kontaktā ar jebkādiem citiem Jūsu organisma šķidrumiem. Nekādā gadījumā neļaujiet citiem izmantot savas adatas. Neļaujiet citiem izmantot personiskās lietas, uz kurām varētu būt asinis vai organisma šķidrumi, piemēram, zobu suku vai skuvekļa asmeņus. Ir pieejama vaceīna, kas pasargā no inficēšanās ar HBV.

Bērni un pusaudži

Sebivo nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Sebivo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Jūsu ārstam vai farmaceitam ir jāzina par citām zālēm, jo dažas zāles var kaitēt Jūsu nierēm, un Sebivo izdalās no organisma galvenokārt caur nierēm ar urīnu.

Nelietojiet Sebivo, ja Jūs lietojat pegilēto vai standarta alfa interferonu (skatīt “Nelietojiet Sebivo šādos gadījumos”), jo šo zāļu lietošana kopā var palielināt perifēras neiropātijas rašanās risku (nejūtīgums, tirpšana un/vai dedzinoša sajūta rokās un/vai kājās). Ja Jūs ārstē ar interferonu, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Nelietojiet Sebivo grūtniecības laikā, ja vien ārsts to neiesaka. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts ar Jums apspriedīs iespējamās Sebivo lietošanas riskus grūtniecības laikā.
- Ja Jums ir B hepatīts un iestājas grūtniecība, aprunājieties ar ārstu, kā Jūs labāk varat pasargāt savu mazuli. Sebivo var mazināt B hepatīta vīrusa pārnesšanas risku Jūsu vēl nedzimušajam bērnam, ja to lieto vienlaikus ar B hepatīta imūnglobulīnu un B hepatīta vakcīnu.
- Ārstēšanas laikā ar Sebivo nebarojiet bērnu ar krūti. Ja barojat ar krūti, pasakiet to savam ārstam.

Sebivo satur nātriju

Sebivo šķīduma iekšķīgai lietošanai 600 mg deva (30 ml) satur aptuveni 47 mg nātrija. Ja Jums jāievēro kontrolēta nātrija diēta, konsultējieties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Sebivo maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jūs jūtat reiboni, lietojot šīs zāles, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet instrumentus un mehānismus.

3. Kā lietot Sebivo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Sebivo lietot

Ieteicamā Sebivo deva ir 30 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai (600 mg telbivudīna) vienreiz dienā. Lietojiet Sebivo katru dienu aptuveni vienā un tai pašā laikā. To var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

Norādījumus par Sebivo lietošanu skatīt apakšpunktā “Lietošanas pamācība” šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Noņemiet mērkausiņu un atveriet pudeli. Lēnām un uzmanīgi ielejiet šķīdumu no pudeles mērkausiņā līdz norādītajam daudzumam. Nekavējoties izdzeriet visu mērkausiņa saturu.

Ja Jūs nevarat precīzi nomērīt norādīto daudzumu ar mērkausiņu, Jums jāizmanto šļirce perorālai ievadīšanai. Sīkākus norādījumus par šļirces lietošanu skatīt apakšpunktā “Lietošanas pamācība”.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums var tikt samazināta zāļu deva. Ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai tie bijuši agrāk, pasakiet to savam ārstam.

Cik ilgi jālieto Sebivo

Turpiniet Sebivo lietošanu katru dienu tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Nemainiet devu un nepārtrauciet Sebivo lietošanu, ja neesat konsultējies ar savu ārstu. Šīs zāles ir paredzētas ilgstošai ārstēšanai, kura varētu ilgt mēnešiem vai gadiem. Jūsu ārsts regulāri novēros Jūsu stāvokli, lai pārliecinātos, ka ārstēšanai ir vēlamais efekts.

Ja esat lietojis Sebivo vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Sebivo vai kāds cits nejauši iedzer Jūsu šķīdumu iekšķīgai lietošanai, nekavējoties dodieties pie sava ārsta vai uz slimnīcu pēc padoma. Paņemiet līdzi šķīduma iekšķīgai lietošanai iepakojumu un parādiet to savam ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Sebivo

- Ja esat aizmirsis lietot Sebivo, iedzeriet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un pēc tam lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā.
- Tomēr, ja tas ir 4 stundu laikā pirms Jūsu nākamās devas, izlaidiet aizmirsto devu un iedzeriet nākamo devu parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Tas var palielināt nevēlamu blakusparādību iespējamību. Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam. Sebivo lietošanas laikā nepieļaujiet situāciju, ka beidzas Sebivo krājumi.

Ja pārtraucat lietot Sebivo

Ārstēšanas ar Sebivo pārtraukšana var izraisīt Jūsu B hepatīta infekcijas paasinājumu, t.i. slimības progresiju un izmaiņas analīžu rezultātos (palielināts vīrusa kopiju skaits, alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās). Nepārtrauciet Sebivo lietošanu, ja vien ārsts Jums to neliek darīt.

Kad pārtrauksiet ārstēšanu ar Sebivo, ārsts uzraudzīs Jūsu veselības stāvokli un veiks regulāras asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknas, jo pēc ārstēšanas pārtraukšanas B hepatīta infekcija var pastiprināties vai kļūt ļoti smaga. Nekavējoties izstāstiet ārstam par visiem jaunajiem vai neparastajiem simptomiem, ko ievērojat pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas:

- Ilgstošs muskuļu vājums vai muskuļu sāpes
 - Nejutīgums, tirpšanas sajūta, sāpes un/vai dedzināšanas sajūta rokās un/vai kājās
- Ja jūtat kādu no šiem simptomiem, **nekavējoties zvaniet savam ārstam.**

Sebivo var izraisīt arī citas blakusparādības:

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Reibonis, galvas sāpes
- Klepas
- Sausa mute, slikta dūša, sāpes kuņģī (vēderā)
- Ādas izsitumi
- Nogurums (nespēks)
- Asins analīžu rezultāti liecina par augstāku dažu aknu enzīmu (piemēram, ALAT, ASAT (aspartāta aminotransferāzes)), amilāzes, lipāzes vai kreatīnkināzes līmeni

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Locītavu sāpes
- Ilgstošs muskuļu vājums vai muskuļu sāpes (miopātija/miozīts), muskuļu krampji
- Sāpes mugurā, kaklā un sānos
- Nejutīgums, tirpšanas sajūta, sāpes un/vai dedzināšanas sajūta rokās un/vai kājās un ap muti
- Sāpes muguras lejasdaļā vai gūžās, kas var izstarot uz kāju (išiass)
- Garšas sajūtas izmaiņas
- Slikta pašsajūta (savārgums)

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Pārmērīgs pienskābes daudzums asinīs (laktātacidoze)
- Muskuļu sairšanas (rabdomiolīzes) gadījumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sebivo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.

Izlietot 2 mēnešu laikā pēc pudeles pirmreizējas atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sebivo satur

- Aktīvā viela ir telbivudīns. 30 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 600 mg telbivudīna.
- Citas sastāvdaļas ir benzoscābe, saharīna nātrijs sāls, pasifloras augļu smaržviela, nātrijs hidroksīds, bezūdens citronskābe, tīrs ūdens.

Sebivo ārējais izskats un iepakojums

Sebivo 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai pieejams kā dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzelts šķīdums 300 ml brūnas krāsas stikla pudelē ar bērnam neatveramu polipropilēna vāciņu, polietilēna aizsargpārklājumu un drošības gredzenu. Iepakojums satur arī polipropilēna mērkausiņu ar marķētu gradāciju no 5 līdz 30 ml, kur vienas iedaļas vērtība ir 5 ml, un polipropilēna šļirci perorālai ievadīšanai ar marķētu gradāciju no 1 ml līdz 10 ml, kur vienas iedaļas vērtība ir 0,5 ml.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Lielbritānija

Ražotājs

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 60 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

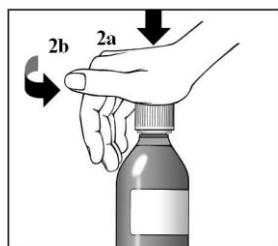
LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

Lūdzu, uzmanīgi izlasiet šos norādījumus, lai zinātu, kā pareizi lietot šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

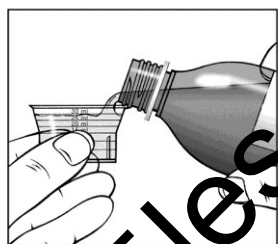


1. Pudele ar šķīdumu iekšķīgai lietošanai.
2. Bērnām neatverams vāciņš ar drošības gredzenu. Pēc lietošanas vienmēr aiztaisiet pudeli ar vāciņu.
3. Mērkausiņš šķīduma iekšķīgai lietošanai devas nomērīšanai. Pēc lietošanas vienmēr iztīriet mērkausiņu un uzlieciet atpakaļ uz pudeles vāciņa.
4. Šļirce iekšķīgai ievadīšanai zāļu devu sagatavošanai, kuras nevar precīzi nomērīt ar mērkausiņu.

Zāļu devas sagatavošana izmantojot mērkausiņu



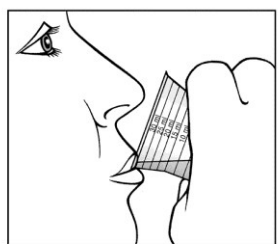
1. Noņemiet mērkausiņu.
2. Lai atvērtu pudeli, vienlīdzīgi nospiediet uz leju (2a) un pagrieziet pa kreisi bērnam drošo vāciņu (2b).



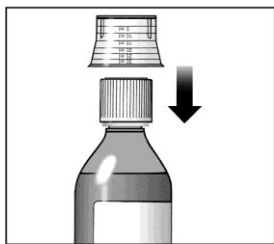
Pirms šķīduma ielešanas mērkausiņā, pārbaudiet attiecīgās iedaļas novietojumu, lai izvairītos no zāļu zudumiem vai izšļakstīšanās.

Turot mērkausiņu acu līmenī, uzmanīgi un lēnām ielejiet norādīto šķīduma daudzumu no pudeles mērkausiņā, līdz šķīduma līmenis sasniedz atbilstošo iedaļu.

Piezīme: Ja mērkausiņā ielietā šķīduma daudzums pārsniedz norādīto devu, šķīduma pārpalikumu izlejiet izlietnē. Nelejiet šķīdumu atpakaļ pudelē.

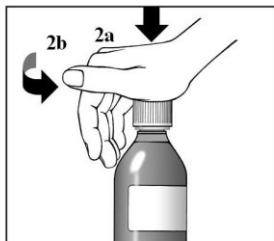


4. Nekavējoties izdzeriet šķīdumu vai ievadiet to pacientam.
5. Noslēdziet pudeli cieši uzskrūvējot vāciņu.

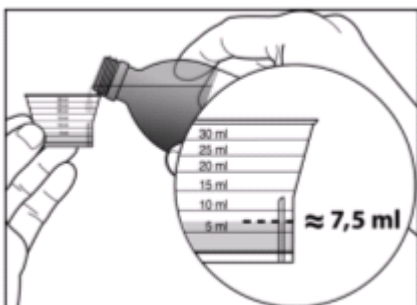


6. Nekavējoties izskalojiet mērkausiņu ar ūdeni.
7. Izlejiet ūdeni no mērkausiņa, izslaukiet to ar sausu lupatiņu un uzlieciet atpakaļ uz pudeles vāciņa.

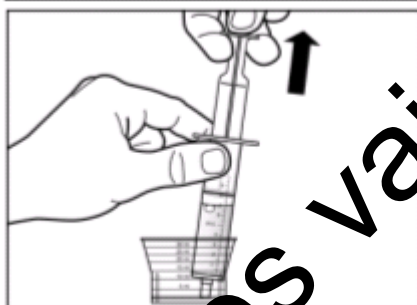
6 ml zāļu devas sagatavošana izmantojot šļirci iekšķīgai ievadišanai



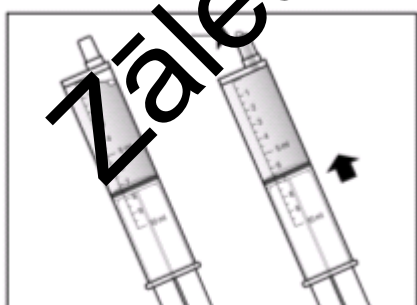
1. Noņemiet mērkausiņu.
2. Lai atvērtu pudeli, vienlaicīgi nospiediet uz leju (2a) un pagriežiet pa kreisi bērnam drošo vāciņu (2b).



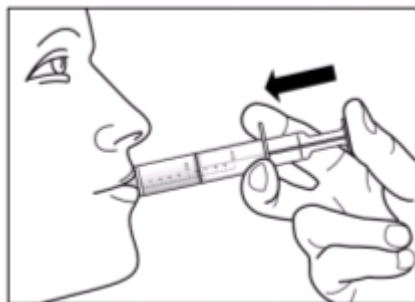
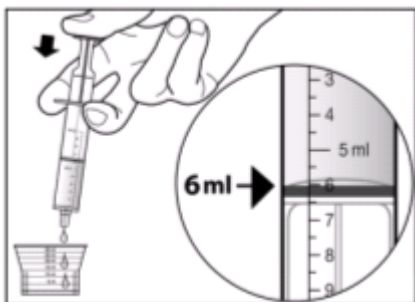
3. Pirms šķīduma ielešanas mērkausiņā, pārbaudiet 5 ml un 10 ml atzīmes novietojumu, lai izvairītos no zāļu zudumiem vai izslīdīšanās. Turot mērkausiņu acu līmenī, uzmanīgi un lēnām ielejiet norādīto šķīduma daudzumu no pudeles mērkausiņā, līdz šķīduma līmenis sasniedz aptuveni pusi no attāluma starp 5 ml un 10 ml atzīmēm.



4. Ievelciet visu šķīduma daudzumu no mērkausiņa šļircē.



5. Pagriežiet šļirci vertikālā stāvoklī un nedaudz pielieciet to, lai gaisa pūslīši paceltos šķīduma virspusē.
6. Lai atbrīvotos no gaisa pūslīšiem, uzmanīgi un lēnām spiediet virzuli līdz šļirces galā parādās neliels šķīduma piliens.



7. Turiet šļirci virs mērkausiņa.
8. Lēnām un uzmanīgi spiediet virzuli līdz šķīduma līmenis sasniedz 6 ml atzīmi.
9. Nekavējoties izdzeriet visu šķīdumu tieši no šļirces.
10. Mērkausiņā atlikušo šķīdumu iznīciniet. Nelejiet atlikušo šķīdumu atpakaļ pudelē, jo tas var izraisīt zāļu šķīduma piesārņojumu.
11. Cieši aizveriet pudeli.
12. Izskalojiet mērkausiņu un šļirci ar tīru ūdeni.
13. Izslaukiet mērkausiņu ar sausu lupatiņu un izlieciet to atpakaļ uz pudeles vāciņa.
14. Iļaujiet šļircei nožūt un glabājiet to kopā ar zāļu pudeli.

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

IV PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU
PAMATOJUMS**

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par telbivudīna PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Pamatojoties uz kumulatīvo pārskatu, ko RAĪ iesniedza kopā ar šo PADZ, kopumā, lietojot telbivudīnu, ziņots par 96 laktātacidozes gadījumiem, tajā skaitā 54 gadījumiem kā sekundāriem notikumiem jau esošiem nopietniem traucējumiem, tādiem kā rabdomiolīze vai miopātija, un 26 gadījumiem bez acīmredzama primāra cēloņa, kaut arī bija bieža saistība ar paaugstinātu kreatīna fosfokināzes līmeni. Turklāt, viens smagas refraktāras laktātacidozes ziņojums literatūrā ziņots pārskata perioda laikā pacientam, kurš lietoja telbivudīnu monoterapijā un kuram netika ziņots par iepriekš esošu nopietnu veselības traucējumu. Kumulatīvi reģistrēti septiņi letāli laktātacidozes gadījumi, tajā skaitā seši gadījumi, kad par laktātacidozi ziņots kā par sekundāru simptomu rabdomiolīzei. Kopumā atzīts, ka joprojām pastāv grūtības skaidri secināt, vai laktātacidoze izraisa ar muskuļiem saistītus notikumus vai laktātacidoze seko muskuļu bojājumam.

Pamatojoties uz pieejamajiem pierādījumiem, *PRAC* uzskata, ka telbivudīna zāļu apraksts (ZA) jāpapildina, lai pastiprinātu ZA 4.4. apakšpunktā esošo brīdinājumu par laktātacidozi, īpaši uzsverot telbivudīna inducētas laktātacidozes saistību ar rabdomiolīzi iespējamo letālo iznākumu, un lai svītrotu ZA 4.8. apakšpunktā esošo informāciju, ka laktātacidoze ziņota tikai kā sekundāra blakusparādība (jo tas tā nav visos gadījumos).

Tādēļ, ņemot vērā pārskatītā PADZ pieejamos datus, *PRAC* uzskatīja, ka ir nepieciešamas izmaiņas telbivudīna produkta informācijā.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par telbivudīnu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur telbivudīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.