

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sebivo 600 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg telbivudínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biela až slabo žltkastá oválna filmom obalená tableta, s vytlačeným „LDT“ na jednej strane

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sebivo je indikované na liečbu chronickej hepatitídy B u dospelých pacientov s kompenzovaným ochorením pečene a s dôkazom replikácie vírusu, trvalo zvýšenými hladinami sérovej alanínaminotransferázy (ALT) a histologicky potvrdeným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou.

O začatí liečby Sebivom sa má uvažovať len vtedy, keď iná protívírusová látka s vyššou genetickou bariérou proti rezistencii nie je dostupná alebo vhodná.

Podrobnosti klinického skúšania a osobitné charakteristiky pacientov, na ktorých sa táto indikácia zakladá, pozri časť 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať lekár so skúsenosťami v liečbe chronickej infekcie hepatitídy B.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka Sebiva je 600 mg (jedna tableta) raz denne.

Použitie perorálneho roztoku Sebivo sa môže zväziť u pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním tabliet.

Sledovanie počas liečby

Zistilo sa, že odpoveď v 24. týždni liečby predikuje dlhodobú odpoveď (pozri Tabuľku 7 v časti 5.1). Hladiny HBV DNA sa majú monitorovať počas 24 týždňov liečby, aby sa zaistila kompletná supresia vírusu (HBV DNA menej ako 300 kópií/ml). U pacientov s detegovateľnou HBV DNA po 24 týždňoch liečby sa má zväziť úprava liečby.

HBV DNA sa má kontrolovať každých 6 mesiacov, aby sa zabezpečila pretrvávajúca odpoveď. Ak je u pacientov pozitívny test na HBV DNA kedykoľvek po začiatkovej odpovedi, má sa zväziť úprava liečby. Optimálna liečba má byť založená na testovaní rezistencie.

Trvanie liečby

Optimálne trvanie liečby nie je známe. Ukončenie liečby sa má zväžiť v nasledujúcich prípadoch:

- U HBeAg-positívnych pacientov bez cirhózy sa liečba má podávať najmenej počas 6-12 mesiacov po potvrdení sérokonverzie HBeAg (vymiznutie HBeAg a vymiznutie HBV DNA s detekciou anti-HBe), alebo do sérokonverzie HBsAg, alebo pri dôkaze o strate účinnosti. Hladiny sérovej ALT a HBV DNA sa majú po ukončení liečby pravidelne kontrolovať, aby sa zistil akýkoľvek neskorý virologický relaps.
- U HBeAg-negatívnych pacientov bez cirhózy sa má liečba podávať najmenej do sérokonverzie HBsAg, alebo až kým nie je dôkaz o strate účinnosti. Pri dlhodobej liečbe trvajúcej viac ako 2 roky sa odporúča pravidelné prehodnocovanie, aby sa potvrdilo, že pokračovať vo zvolenej liečbe je pre pacienta naďalej vhodné.

Vynechané dávky

Ak sa vynechá dávka, pacient smie užiť vynechanú dávku, len ak sú aspoň 4 hodiny do ďalšej plánovanej dávky. Ďalšia dávka sa má užiť vo zvyčajnom čase.

Starší ľudia (vo veku viac ako 65 rokov)

Nie sú dostupné žiadne údaje podporujúce osobitné odporúčanie na dávkovanie u pacientov starších ako 65 rokov (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 50 ml/min nie je potrebná úprava odporúčanej dávky telbivudínu. Úprava dávky sa vyžaduje u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, vrátane pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (ESRD) na hemodialýze. Na zníženie dennej dávky sa odporúča použiť perorálny roztok Sebivo, ako je podrobne uvedené nižšie v Tabuľke 1. Ak nie je možné použiť perorálny roztok, ako alternatíva sa môžu použiť filmom obalené tablety Sebivo a dávkovanie sa má upraviť predĺžením časového intervalu medzi dávkami, ako je podrobne uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1 Úprava dávkovacieho režimu Sebiva u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Klírens kreatinínu (ml/min)	Telbivudín 20 mg/ml perorálny roztok Úprava dennej dávky	Telbivudín 600 mg filmom obalená tableta Alternatívna** úprava dávky s predĺženými intervalmi medzi dávkami
≥ 50	600 mg (30 ml) raz denne	600 mg raz denne
30-49	400 mg (20 ml) raz denne	600 mg raz za každých 48 hodín
< 30 (nevyžadujúci dialýzu)	200 mg (10 ml) raz denne	600 mg raz za každých 72 hodín
ESRD*	120 mg (6 ml) raz denne	600 mg raz za každých 96 hodín

* Ochorenie obličiek v terminálnom štádiu

** V prípade, keď nie je možné použiť perorálny roztok

Návrhované úpravy dávky sa zakladajú na extrapolácii a nemusia byť optimálne. Bezpečnosť a účinnosť týchto pokynov na úpravu dávkovania sa klinicky nevyhodnotili. Preto sa u týchto pacientov odporúča dôsledné klinické sledovanie.

Pacienti s ochorením obličiek v terminálnom štádiu

Pri pacientoch s ESRD sa má Sebivo podávať po hemodialýze (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava odporúčanej dávky Sebiva (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Sebiva u pediatrickej populácie neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Sebivo sa užíva perorálne, s jedlom alebo bez jedla. Tableta sa nemá hrýzť, lámať alebo drviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinácia telbivudínu s pegylovaným alebo štandardným interferénom alfa (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné akútne exacerbácie chronickej hepatitídy B sú pomerne časté a sú charakterizované prechodným zvýšením hodnôt ALT v sére. Po začatí protívirusovej liečby sa môžu sérové hodnoty ALT u niektorých pacientov zvýšiť, zatiaľ čo sérové hodnoty HBV DNA klesajú (pozri časť 4.8). Pred výskytom exacerbácie u pacientov liečených telbivudínom uplynulo v priemere 4-5 týždňov. Celkovo sa prudký vzostup ALT vyskytoval častejšie u HBeAg-pozitívnych pacientov než u HBeAg-negatívnych pacientov. U pacientov s kompenzovaným ochorením pečene toto zvýšenie sérovej hladiny ALT spravidla nie je sprevádzané zvýšenými hladinami sérového bilirubínu alebo inými príznakmi dekompenzácie pečene. Riziko dekompenzácie pečene a následnej exacerbácie hepatitídy – môže byť zvýšené u pacientov s cirhózou. Takýchto pacientov je preto potrebné starostlivo sledovať.

Exacerbácie hepatitídy boli hlásené aj u pacientov, u ktorých sa ukončila liečba hepatitídy B. Prudký vzostup ALT po liečbe sa normálne spája so zvýšením hladín HBV DNA v sére, a u väčšiny takých prípadov sa dokázalo, že spontánne zmiznú. Aj tak však boli správy o závažných – niekedy fatálnych – exacerbáciách ochorenia po liečbe. Preto sa funkcia pečene má ďalej sledovať v pravidelných intervaloch ako klinicky, tak aj laboratórne najmenej 6 mesiacov po ukončení liečby hepatitídy B.

Laktátová acidóza

Po uvedení telbivudínu na trh sa zaznamenali zriedkavé prípady laktátovej acidózy. Prípady boli častejšie sekundárne následkom iných závažných ochorení (napr. rabdomyolýzy) a/alebo sa spájali s udalosťami súvisiacimi so svalstvom (napr. myopatiou, myozitídou). Keď vznikli sekundárne pri iných ochoreniach, niektoré prípady sa tiež spájali s pankreatitídou, zlyhaním pečene/steatózou pečene a zlyhaním obličiek. V niektorých prípadoch bolo hlásené, že sa skončili smrťou, keď laktátová acidóza vznikla sekundárne následkom rabdomyolýz. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať.

Liečba telbivudínom sa má ukončiť pri vzniku metabolickej/laktátovej acidózy neznámej etiológie. Benígne symptómy v tráviacom trakte, ako je nauzea, vracanie a bolesť brucha môžu poukazovať na vznik laktátovej acidózy.

Účinky na svalstvo

Niekoľko týždňov až mesiacov po začatí liečby telbivudínom boli hlásené prípady myopatie a myalgie (pozri časť 4.8). Po uvedení telbivudínu na trh boli počas jeho používania hlásené prípady rabdomyolýzy (pozri časť 4.8).

Myopatia, definovaná ako pretrvávajúca nevysvetlená bolesť svalov a/alebo svalová slabosť, bez ohľadu na stupeň zvýšenia hladín kreatínkinázy (CK), sa má vziať do úvahy u každého pacienta s difúznymi nevysvetlenými myalgiami, citlivosťou svalov na tlak, slabosťou svalov alebo myozitídou (definovanou ako myopatia s histologickým dôkazom poškodenia svalov). Pacientov je potrebné poučiť, aby okamžite hlásili akúkoľvek pretrvávajúcu nevysvetlenú bolesť, citlivosť svalov na tlak alebo slabosť svalov. Ak sú hlásené ktorékoľvek z týchto symptómov, má sa vykonať podrobné

vyšetrenie svalov, aby sa vyhodnotila funkcia svalov. Ak sa diagnostikuje myopatia, liečba telbivudínom sa má prerušiť.

Nie je známe, či riziko myopatie počas liečby telbivudínom je zvýšené pri súčasnom podaní iných liekov spájaných s myopatiou (napr. statínov, fibrátov alebo cyklosporínu). Lekári pri zvažovaní súbežnej liečby inými liekmi spojenými s myopatiou majú starostlivo uvážiť potenciálne prínosy a riziká a majú u pacientov sledovať akékoľvek príznaky alebo prejavy poukazujúce na myopatiu.

Periférna neuropatia

U pacientov liečených telbivudínom sa menej často zaznamenala periférna neuropatia. Pri podozrení na periférnu neuropatiu je potrebné prehodnotiť liečbu telbivudínom (pozri časť 4.8).

Zvýšené riziko vzniku periférnej neuropatie sa pozorovalo v jednej štúdii pri súbežnom podávaní telbivudínu a pegylovaného interferónu alfa-2a (pozri časť 4.5). Takéto zvýšené riziko nemožno vylúčiť pri inom interferóne alfa (pegylovanom alebo štandardnom). Okrem toho v súčasnosti nie je preukázaný prínos kombinácie telbivudínu s interferónom alfa (pegylovaným alebo štandardným). Preto kombinácia telbivudínu s pegylovaným alebo štandardným interferónom alfa je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Funkcia obličiek

Telbivudín sa eliminuje primárne vylučovaním obličkami, preto sa u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min (vrátane hemodialyzovaných pacientov) odporúča úprava intervalu medzi dávkami. Účinnosť úpravy intervalu medzi dávkami sa klinicky nevyhodnotila. Preto sa u pacientov s predĺženým intervalom medzi dávkami má starostlivo sledovať virologická odpoveď (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s kompenzovanou cirhózou

Vzhľadom na obmedzenosť dostupných údajov (asi 3 % zaradených pacientov mali cirhózu), telbivudín sa má zvlášť opatrne používať u pacientov s cirhózou. U týchto pacientov sa majú počas liečby a po skončení liečby dôsledne sledovať klinické, biochemické a virologické parametre spojené s hepatitídou B.

Pacienti s dekompenzovanou cirhózou

Nie sú dostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientov s dekompenzovanou cirhózou.

Pacienti s predchádzajúcou expozíciou nukleozidovým/nukleotidovým analógom

Telbivudín *in vitro* nebol účinný proti kmeňom HBV obsahujúcim mutácie rtM204V/rtL180M alebo rtM204I (pozri časť 5.1). Monoterapia telbivudínom nie je možnosťou voľby u pacientov s preukázanou infekciou vírusom hepatitídy B rezistentnou proti lamivudínu. Nie je pravdepodobné, že u pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po liečbe lamivudínom trvajúcej viac ako 24 týždňov, bude monoterapia telbivudínom prínosom. V súčasnosti nie sú klinické údaje, na základe ktorých by sa dali náležite vyhodnotiť prínos a riziko prechodu na telbivudín u pacientov liečených lamivudínom, ktorí pri lamivudíne dosahujú kompletnú supresiu vírusu.

Nie sú žiadne údaje o liečbe telbivudínom u pacientov s preukázanou infekciou vírusom hepatitídy B s jednou mutáciou rtN236T alebo A181V, rezistentným proti adefoviru. Výsledky zo skúmaní na bunkových kultúrach ukázali, že substitúcia A181V spojená s rezistenciou proti adefoviru mala 1,5- až približne 4-násobne zníženú citlivosť na telbivudín.

Pacienti s transplantovanou pečeňou

Bezpečnosť a účinnosť telbivudínu u pacientov s transplantovanou pečeňou nie sú známe.

Starší ľudia

Do klinických skúšaní telbivudínu nebol zaradený dostatočný počet pacientov vo veku ≥ 65 rokov, aby sa dalo určiť, či ich odpoveď na liečbu je iná ako u mladších osôb. Vo všeobecnosti je pri predpisovaní Sebiva starším pacientom potrebná opatrnosť vzhľadom na vyšší výskyt zníženej funkcie obličiek spôsobenej súbežným ochorením alebo súčasným použitím iných liekov.

Iné osobitné populácie

Sebivo sa neskúmalo u pacientov s koinfekciou hepatitídou B (napr. pacienti infikovaní súčasne vírusom ľudskej imunodeficiencie [HIV], vírusom hepatitídy C [HCV] alebo vírusom hepatitídy D [HDV]).

Celkovo

Pacientov je potrebné poučiť, že pri liečbe Sebvom sa nepreukázalo zníženie rizika prenosu HBV na iných sexuálnym kontaktom alebo kontamináciou krvi.

Neodporúča sa používať telbivudín s lamivudínom, pretože v klinických skúšaní fázy II sa pozorovala nižšia odpoveď na liečbu pri kombinovanej liečbe telbivudínom a lamivudínom ako pri samotnom telbivudíne.

V súčasnosti nie sú údaje o účinnosti a bezpečnosti iných kombinácií antivirotik s telbivudínom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže sa telbivudín eliminuje primárne vylučovaním obličkami, súčasné podávanie Sebiva s látkami, ktoré majú vplyv na funkciu obličiek (napr. aminoglykozidy, slučkové diuretiká, zlúčeniny platiny, vankomycín, amfotericín B), môže ovplyvniť plazmatické koncentrácie telbivudínu a/alebo súbežne podávanej látky. Kombinácia telbivudínu s týmito liekmi sa má používať opatrne. Farmakokinetika telbivudínu v rovnovážnom stave sa nezmenila po opakovanom podávaní v kombinácii s lamivudínom, adefovirdipivoxilom, tenofoviridizoproxilfumarátom, cyklosporínom alebo pegylovaným interferónom alfa-2a. Telbivudín tiež nemení farmakokinetiku lamivudínu, adefovirdipivoxilu, tenofoviridizoproxilfumarátu alebo cyklosporínu. Pre vysokú interindividuálnu variabilitu koncentrácií pegylovaného interferónu alfa-2a sa nedá urobiť definitívny záver o účinkoch telbivudínu na farmakokinetiku pegylovaného interferónu alfa-2a. Klinické skúšanie skúmajúce kombináciu telbivudínu 600 mg denne so subkutánne podávaným pegylovaným interferónom alfa-2a v dávke 180 mikrogramov raz týždenne naznačuje, že táto kombinácia sa spája so zvýšeným rizikom vývoja periférnej neuropatie. Mechanizmus vzniku týchto udalostí nie je známy (pozri časť 4.4). Kombinácia telbivudínu s akýmkoľvek liekom obsahujúcim interferón alfa je kontraindikovaná (pozri časť 4.2).

Telbivudín nie je substrátom, inhibítorom ani induktorom enzymatického systému cytochrómu P450 (CYP450) (pozri časť 5.2). Preto potenciál pre liekové interakcie sprostredkované CYP450 zahŕňajúce Sebivo je nízky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Štúdie u gravidných potkanov a králikov ukázali, že telbivudín prechádza placentou. Štúdie u gravidných králikov ukázali predčasný pôrod a/ alebo potrat ako následok toxicity pre samice.

Obmedzené klinické údaje (menej ako 300 výsledkov gravidity) po expozícii telbivudínu počas prvého trimestra gravidity nenaznačujú toxicitu spôsobujúcu malformácie a veľké množstvo údajov (viac ako 1 000 výsledkov gravidity) po expozícii počas druhého a tretieho trimestra neukazuje žiadne toxické účinky na plod/novorodenca.

Sebivo sa má použiť počas gravidity len vtedy, ak jeho prínos pre matku preváži potenciálne riziko pre plod.

Údaje z literatúry ukazujú, že expozícia telbivudínu v druhom a/alebo treťom trimestri gravidity znižuje riziko prenosu HBV z matky na dieťa, ak sa telbivudín podáva popri imunoglobulíne proti hepatitíde B a vakcíne proti hepatitíde B.

Dojčenie

Telbivudín sa vylučuje do mlieka potkanov. Nie je známe, či sa telbivudín vylučuje do ľudského mlieka. Ženy nemajú dojčiť, ak užívajú Sebivo.

Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o účinkoch telbivudínu na fertilitu mužov alebo žien. V štúdiách reprodukčnej toxicity na dospelých zvieratách sa fertilita mierne znížila, keď samci aj samice potkana dostávali telbivudín. Nežiaduce účinky na fertilitu boli väčšie v osobitnej štúdii na dospievajúcich zvieratách, keď zvieratá oboch pohlaví dostávali telbivudín (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sebivo má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Hodnotenie nežiaducich účinkov sa zakladá hlavne na dvoch klinických skúšaniach, NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015, v ktorých 1 699 pacientov s chronickou hepatitídou B dostávalo počas 104 týždňov dvojito slepú liečbu telbivudínom 600 mg/deň (n = 847) alebo lamivudínom (n = 852).

V týchto 104 týždňov trvajúcich klinických skúšaniach boli hlásené nežiaduce reakcie obvykle hodnotené ako ľahké alebo stredne ťažké. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli zvýšenia kreatínkinázy v krvi stupňa 3 alebo 4 (6,8 %), únava (4,4 %), bolesť hlavy (3,0 %) a nauzea (2,6 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 2 uvádza nežiaduce reakcie podľa tried orgánových systémov MedDRA a frekvencie pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie

Poruchy metabolizmu a výživy	
Zriedkavé*	Laktátová acidóza
Poruchy nervového systému	
Časté	Závraty, bolesť hlavy
Menej časté	Periférna neuropatia, dysgeúzia, hypostézia, parestézia, ischias
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka, zvýšenie lipázy v krvi, nauzea, bolesť brucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Exantém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté	Myopatia/myozitída, artralgia, myalgia, bolesť karpát, bolesť chrbta, svalové kŕče, bolesť šije, bolesť v bokoch
Zriedkavé*	Rabdomyolýza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava
Menej časté	Celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie alanínaminotransferázy v krvi, zvýšenie amylázy v krvi
Menej časté	Zvýšenie aspartátaminotransferázy

* Tieto nežiaduce reakcie sa identifikovali pri sledovaní po uvedení lieku na trh, ale nepozorovali sa v kontrolovaných klinických skúšaníach. Kategória frekvencie sa odhadla na základe štatistického výpočtu z celkového počtu pacientov s expozíciou telbivudínu v klinických skúšaníach (n = 8 914).

Opis vzácných nežiaducich reakcií

Zvýšenie kreatínkinázy

V súhrnnej analýze NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015 sa do 104 týždňov liečby vyskytlo zvýšenie CK stupňa 3 alebo 4 ($> 7x$ ULN) u 12,6 % pacientov liečených telbivudínom (n = 847) a 4,0 % pacientov liečených lamivudínom (n = 846). Väčšina zvýšení CK bola asymptomatická a hodnoty CK sa typicky znížili do nasledujúcej návštevy pri pokračujúcej liečbe.

Prudké zvýšenie ALT

Incidencia prudkých zvýšení alanínaminotransferázy (ALT) počas liečby v dvoch skupinách liečby podľa definície AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (zvýšenie ALT > 2x východisková hodnota a > 10x ULN) je bližšie opísaná ďalej v Tabuľke 3.

Tabuľka 3 Zhrnutie prudkých zvýšení ALT počas liečby – súhrn z klinických skúšaní NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015

Prudké zvýšenie ALT: Zvýšenie ALT > 2x východisková hodnota a > 10x ULN	Lamivudín n/N (%)	Telbivudín n/N (%)
Celkovo	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Od východiskovej hodnoty do 24. týždňa	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Od 24. týždňa do konca klinického skúšania	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Počas liečby sa odporúča pravidelné monitorovanie funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Exacerbácie hepatitídy B po ukončení liečby

Závažné akútne exacerbácie hepatitídy B sa zaznamenali u pacientov, ktorí prerušili liečbu hepatitídy B vrátane telbivudínu (pozri časť 4.4).

Incidencia prudkých zvýšení alanínaminotransferázy (ALT) počas liečby v dvoch skupinách liečby je bližšie opísaná ďalej v Tabuľke 4.

Tabuľka 4 Zhrnutie prudkých zvýšení ALT počas liečby – súhrn z klinických skúšaní NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015

	Lamivudín n/N (%)	Telbivudín n/N (%)
Prudké zvýšenie ALT		
Zvýšenie ALT > 2x východisková hodnota a > 10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Výsledky po 208 týždňoch

Po 104 týždňoch liečby telbivudínom 78 % pacientov (530/680) z klinického skúšania NV-02B-007 (GLOBE) a 82 % (137/167) pacientov z klinického skúšania NV-02B-015 bolo zaradených do pokračovania klinického skúšania CLDT600A2303 (pozri časť 5.1), aby pokračovali v liečbe až do 208 týždňov. Populáciu na dlhodobé sledovanie bezpečnosti tvorilo 655 pacientov, čo zahŕňalo 518 z NV-02B-007 (GLOBE) a 137 z NV-02B-015. Celkový profil bezpečnosti zo súhrnnej analýzy do 104 a 208 týždňov bol podobný. Nové zvýšenia CK stupňa 3 alebo 4 sa vyskytli u 15,9 % pacientov liečených telbivudínom 208 týždňov. Väčšina zvýšení CK stupňa 3 alebo 4 bola asymptomatická a prechodná.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne informácie o úmyselnom predávkovaní telbivudínu, ale jeden pacient dostal nedopatrením príliš vysokú dávku, ktorá bola bez symptómov. Skúšané dávky až do 1 800 mg/denne, čo je trojnásobok odporúčanej dennej dávky, sa dobre znášali. Maximálna tolerovaná dávka telbivudínu sa nestanovila. V prípade predávkovania sa má Sebivo vysadiť a podľa potreby sa má podať vhodná celková podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AF11

Mechanizmus účinku

Telbivudín je syntetický analóg tymidínového nukleozidu s účinkom proti DNA-polymeráze HBV. Je účinne fosforylovaný bunkovými kinázami na aktívnu trifosfátovú formu, ktorá napadá vnútrobunkový polčas 14 hodín. Telbivudín-5'-trifosfát inhibuje DNA-polymerázu (reverznú transkriptázu) HBV kompetíciou s prirodzeným substrátom, tymidín 5'-trifosfátom. Zabudovanie telbivudín-5'-trifosfátu do DNA vírusu spôsobuje termináciu reťazca DNA, a tým inhibíciu replikácie HBV.

Farmakodynamické účinky

Telbivudín je inhibítorom syntéz prvého reťazca ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu\text{M}$) aj druhého reťazca ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$) HBV a prejavuje výraznú preferenciu pre inhibíciu tvorby druhého reťazca. Naproti tomu telbivudín-5'-trifosfát v koncentráciách do $100 \mu\text{M}$ neinhiboval bunkové DNA-polymerázy α , β , ani γ . V testoch týkajúcich sa mitochondriálnej štruktúry, funkcie a obsahu DNA telbivudín nemal zreteľný toxický účinok v koncentráciách až do $10 \mu\text{M}$ a nezvyšoval produkciu kyseliny mliečnej *in vitro*.

Protivírusová aktivita telbivudínu *in vitro* sa stanovila v bunkovej línii ľudského hepatómu s expresiou HBV 2.2.15. Koncentrácia telbivudínu, ktorá účinne inhibovala 50 % syntézy vírusov (EC_{50}), bola asi $0,2 \mu\text{M}$. Protivírusová aktivita telbivudínu je špecifická pre vírus hepatitídy B a príbuzné hepadnavírusy. Telbivudín nie je účinný proti HIV *in vitro*. Neprítomnosť aktivity telbivudínu proti HIV sa v klinických skúškach nehodnotila. Prechodné zníženia HIV-1 RNA sa zaznamenali po podaní telbivudínu u malého počtu pacientov, ktorí nedostávali antiretrovírusovú liečbu. Klinická významnosť týchto znížení sa nestanovila.

Klinické skúsenosti

Bezpečnosť a účinnosť dlhodobej (104 týždňov) liečby Sebivom sa vyhodnotili v dvoch klinických skúškach kontrolovaných účinným liekom, do ktorých bolo zaradených 1 699 pacientov chronickou hepatítidou B (NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015).

Klinické skúšanie NV-02B-007 (GLOBE)

Štúdia NV-02B-007 (GLOBE) je randomizované, dvojito slepé, medzinárodné klinické skúšanie fázy III, v ktorom sa porovnal telbivudín s lamivudínom v liečbe trvajúcej 104 týždňov u 1 367 HBeAg-pozitívnych a HBeAg-negatívnych pacientov s chronickou hepatítidou B, ktorí predtým neboli liečení nukleozidmi. Väčšina zaradenej populácie boli Ázijci. Najčastejšie genotypy HBV boli B (26 %) a C (51 %). Malý počet (celkovo 98) beloškých pacientov bol liečený telbivudínom. Analýza primárnych údajov sa uskutočnila, keď všetci pacienti dosiahli 52. týždeň.

HBeAg-pozitívni pacienti: Priemerný vek pacientov bol 32 rokov, 74 % bolo mužov, 82 % Ázijcov, 12 % belochov a 6 % dostalo predtým liečbu interferénom alfa.

HBeAg-negatívni pacienti: Priemerný vek pacientov bol 43 rokov, 79 % bolo mužov, 65 % Ázijcov, 23 % belochov a 11 % dostalo predtým liečbu interferénom alfa.

Klinické výsledky v 52. týždni

Parametre klinickej a virologickej účinnosti boli hodnotené osobitne u populácií HBeAg-pozitívnych a HBeAg-negatívnych pacientov. Primárnym parametrom odpovede na liečbu bol zložený sérologický parameter vyžadujúci supresiu HBV DNA na $< 5 \log_{10}$ kópií/ml v spojení buď s vymiznutím HBeAg v sére, alebo normalizovanou ALT. Sekundárne parametre zahŕňali histologickú odpoveď, normalizáciu ALT a rôzne stupne protívirusovej účinnosti.

Bez ohľadu na východiskové hodnoty vykazovala väčšina pacientov užívajúcich Sebivo histologické, virologické, biochemické a sérologické odpovede na liečbu. Východiskové hladiny ALT $> 2 \times$ ULN a východiskové hodnoty HBV DNA $< 9 \log_{10}$ kópií/ml boli spojené s vyššími mierami serokonverzie HBeAg u HBeAg-pozitívnych pacientov. Pacienti, ktorí dosiahli hladiny HBV DNA $< 4 \log_{10}$ kópií/ml do 24. týždňa, mali optimálnu odpoveď na liečbu; naopak, pacienti s hladinami HBV DNA $> 4 \log_{10}$ kópií/ml po 24 týždňoch mali menej priaznivé výsledky v 52. týždni.

U HBeAg-pozitívnych pacientov bol telbivudín lepší ako lamivudín v odpovedi na liečbu (75,3 % oproti 67,0 % pacientov s odpoveďou; $p = 0,0047$). U HBeAg-negatívnych pacientov telbivudín nebol horší ako lamivudín (75,2 % a 77,2 % pacientov s odpoveďou; $p = 0,6187$). Príslušnosť k bielej rase sa spájala s nižšou odpoveďou na liečbu pri oboch antivirotikách použitých v klinickom skúšaní NV-02B-007 (GLOBE); populácia beloškých pacientov však bola číslami obmedzená ($n = 98$).

V 24. týždni dosiahlo 203 HBeAg-pozitívnych a 177 HBeAg-negatívnych pacientov nedetegovateľné hladiny HBV DNA. Z týchto HBeAg-pozitívnych pacientov dosiahlo 95 % nedetegovateľnú HBV DNA, 39 % dosiahlo serokonverziu HBeAg, 90 % dosiahlo normalizáciu ALT v 52. týždni a 0,5 % vykazovalo rezistenciu v 48. týždni. Podobne z týchto HBeAg-negatívnych pacientov 96 % dosiahlo nedetegovateľnú HBV DNA, 79 % dosiahlo normalizáciu ALT v 52. týždni a 0 % vykazovalo rezistenciu v 48. týždni.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Vybrané virologické, biochemické a sérologické výsledky sú uvedené v Tabuľke 5 a histologická odpoveď v Tabuľke 6.

Tabuľka 5 Virologické, biochemické a sérologické parametre v 52. týždni v klinickom skúšaní NV-02B-007 (GLOBE)

Parameter odpovede	HBeAg-pozitívni (n = 921)		HBeAg-negatívni (n = 446)	
	Telbivudín 600 mg (n = 458)	Lamivudín 100 mg (n = 463)	Telbivudín 600 mg (n = 222)	Lamivudín 100 mg (n = 224)
Priemerné zníženie HBV DNA oproti východiskovej hodnote (log ₁₀ kópií/ml) ± SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% pacientov s HBV DNA-nedetegovateľnou pomocou PCR	60 %*	40 %	88 %*	77 %
Normalizácia ALT ⁴	77 %	75 %	74 %	79 %
Sérokonverzia HBeAg ⁴	23 %	22 %	-	-
Vymiznutie HBeAg ⁵	26 %	23 %	-	-

¹ SEM: štandardná chyba priemeru

² Stanovenie Roche COBAS AmpliCor® PCR (dolná hranica kvantifikácie ≤ 300 kópií/ml).

³ HBeAg-pozitívni n = 443 a 444, HBeAg-negatívni n = 219 a 227 v skupine telbivudínu aj lamivudínu. Rozdiel v populáciách je spôsobený ukončením účasti pacientov v klinickom skúšaní a chýbajúcim stanovením HBV DNA v 52. týždni.

⁴ HBeAg-pozitívni n = 440 a 446, HBeAg-negatívni n = 203 a 207 v skupine telbivudínu aj lamivudínu. Normalizácia ALT vyhodnotená len u pacientov s východiskovou hodnotou ALT > ULN.

⁵ n = 432 a 442 v skupine telbivudínu aj lamivudínu. Sérokonverzia a vymiznutie HBeAg vyhodnotené len u pacientov s dokázateľným východiskovým HBeAg.

*p < 0,0001

Tabuľka 6 Histologické zlepšenie a zníženie Ishakovho fibrózneho skóre v 52. týždni v klinickom skúšaní NV-02B-007 (GLOBE)

Histologická odpoveď ²	HBeAg-pozitívni (n = 921)		HBeAg-negatívni (n = 446)	
	Telbivudín 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudín 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudín 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudín 100 mg (n = 207) ¹
Zlepšenie	71 %*	61 %	71 %	70 %
Bez zlepšenia	17 %	24 %	21 %	24 %
Ishakovo fibrózne skóre ³				
Zlepšenie	42 %	47 %	49 %	45 %
Bez zlepšenia	39 %	32 %	34 %	43 %
Zhoršenie	8 %	7 %	9 %	5 %
Chýbajúca biopsia v 52. týždni	12 %	15 %	9 %	7 %

¹ Pacienti s ≥ jednou dávkou skúšaného lieku s vyhodnotiteľnými východiskovými biopsiami pečene a s Knodellovým skóre indexu histologickej aktivity (HAI) > 3.
² Histologická odpoveď definovaná ako zníženie Knodellovho nekroinflamačného skóre o ≥ 2 body oproti východiskovej hodnote, bez zhoršenia Knodellovho fibrózneho skóre.
³ Pri Ishakovom fibróznom skóre zlepšenie merané ako zníženie Ishakovho fibrózneho skóre o ≥ 1 bod od východiskovej hodnoty do 52. týždňa.
 *p = 0,0024

Klinické výsledky v 104. týždni

Celkovo sa klinické výsledky v 104. týždni u pacientov liečených telbivudínom zhodovali s výsledkami v 52. týždni, čo preukázalo pretrvávanie účinnosti u pacientov liečených telbivudínom pri pokračujúcej liečbe.

U HBeAg-pozitívnych pacientov terapeutická odpoveď (63 % oproti 48 %; $p < 0,0001$) a kľúčové sekundárne parametre (priemerné zníženie \log_{10} HBV DNA: -5,74 oproti -4,42; $p < 0,0001$, nedetegovateľnosť HBV DNA: 56 % oproti 39 %; $p < 0,0001$ a normalizácia ALT 70 % oproti 62 %) preukázali v 104. týždni zväčšujúci sa rozdiel medzi telbivudínom a lamivudínom. Pri telbivudíne sa pozorovala aj tendencia k vyšším podielom vymiznutia HBeAg (35 % oproti 29 %) a sérokonverzie (30 % oproti 25 %). Okrem toho v podskupine pacientov s východiskovými hodnotami ALT $\geq 2x$ ULN (320) významne vyšší podiel pacientov liečených telbivudínom než pacientov liečených lamivudínom dosiahol do 104. týždňa sérokonverziu HBeAg (36 % oproti 28 %).

U HBeAg-negatívnych pacientov boli rozdiely v terapeutickej odpovedi (78 % oproti 66 %) a kľúčových sekundárnych parametroch (priemerné zníženie \log_{10} HBV DNA: -5,00 oproti -4,17 a nedetegovateľnosť HBV DNA: 82 % oproti 57 %; $p < 0,0001$) vyššie pri telbivudíne až do 104. týždňa. Miera normalizácie ALT (78 % oproti 70 %) bola do 104. týždňa aj naďalej vyššia.

Prediktabilita v 24. týždni

V 24. týždni dosiahlo 203 HBeAg-pozitívnych (44 %) a 177 HBeAg-negatívnych (80 %) osôb liečených telbivudínom nedetegovateľné hladiny HBV DNA.

U HBeAg-pozitívnych aj HBeAg-negatívnych pacientov boli hodnoty HBV DNA v 24. týždni prediktorom dlhodobu priaznivých výsledkov. Pacienti liečení telbivudínom, ktorí dosiahli nedetegovateľnosť HBV DNA prostredníctvom PCR do 24. týždňa, mali najvyššie podiely nedetegovateľnosti HBV DNA a sérokonverzie HBeAg u HBeAg-pozitívnych pacientov) a najnižšie celkové podiely virologického zvratu v 104. týždni.

Výsledné hodnoty v 104. týždni na základe hladín HBV DNA v 24. týždni u HBeAg-pozitívnych alebo HBeAg-negatívnych pacientov sú uvedené v Tabuľke 7.

Tabuľka 7 Kľúčové parametre účinnosti v 104. týždni podľa sérových hladín HBV DNA v 24. týždni u pacientov liečených telbivudínom v klinickom skúšaní NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA v 24. týždni	Výsledky kľúčových parametrov účinnosti v 104. týždni na základe hodnôt v 24. týždni				
	Terapeutická odpoveď n/N (%)	Nedetegovateľnosť HBV DNA n/N (%)	Sérokonverzia HbeAg n/N (%)	Normalizácia ALT n/N (%)	Virologický zvrat* n/N (%)
HBeAg-pozitívni					
< 300 kópií/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kópií/ml až < 3 \log_{10} kópií/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
$\geq 3 \log_{10}$ kópií/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negatívni					
< 300 kópií/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kópií/ml až < 3 \log_{10} kópií/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
$\geq 3 \log_{10}$ kópií/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = neaplikovateľné

* Virologický zvrat: definícia "1 log nad najnižšou hodnotou" vyhodnotená v 104. týždni

Klinické skúšanie NV-02B-015

Výsledky účinnosti a bezpečnosti štúdie NV-02B-007 (GLOBE) sa potvrdili v štúdiu NV-02B-015. Toto klinické skúšanie je randomizovaná, dvojito slepá štúdia fázy III porovnávajúca telbivudín 600 mg raz denne s lamivudínom 100 mg raz denne v liečbe trvajúcej 104 týždňov u 332 HBeAg-pozitívnych a HBeAg-negatívnych čínskych pacientov s chronickou hepatitídou B, ktorí predtým neboli liečení nukleozidmi.

Klinické skúšanie CLDT600A2303 - klinické výsledky počas 208 týždňov

Klinické skúšanie CLDT600A2303 bolo otvorené pokračovanie trvajúce 104 týždňov u pacientov s kompenzovanou chronickou hepatitídou B, ktorí boli predtým 2 roky liečení telbivudínom, zahŕňajúce pacientov zo skúšaní NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015 a poskytujúce údaje o účinnosti a bezpečnosti po 156 a 208 týždňoch pokračujúcej liečby telbivudínom. Pacienti s nedetegovateľnou HBV DNA po 24 týždňoch mali lepšie výsledky po 156 a 208 týždňoch (Tabuľka 8).

Tabuľka 8 Analýza účinnosti podľa súhrnných údajov z klinických skúšaní NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 a CLDT600A2303

	52. týždeň	104. týždeň	156. týždeň	208. týždeň
HBsAg-pozitívni pacienti (n = 293*)				
Zachovaná nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópií/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
Zachovaná nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópií/ml) s nedetegovateľnou HBV DNA po 24. týždni	99,4 % (161/162)	94,5 % (150/158)	86,7 % (130/150)	87,9 % (109/124)
Kumulatívne podiely sérokonverzie HBeAg (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Kumulatívne podiely sérokonverzie HBeAg u pacientov s nedetegovateľnou HBV DNA po 24. týždni (%)	48,8 % (65/162)	52,5 % (85/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Zachovaná normalizácia ALT	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
HBsAg-negatívni pacienti (n = 209*)				
Zachovaná nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópií/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
Zachovaná nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópií/ml) s nedetegovateľnou HBV DNA po 24. týždni	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Zachovaná normalizácia ALT	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

* Podskupinu bez rezistencie vírusu pri zaradení do klinického skúšania CLDT600A2303 tvorilo 502 pacientov (293 HBeAg-pozitívnych a 209 HBeAg-negatívnych).

Klinické skúšanie CLDT600ACN04E1 - vplyv liečby na histológiu pečene

V klinickom skúšaní CLDT600ACN04E1 boli u 57 pacientov s dostupnými párovými biopsiami odobratými pri zaradení do skúšania a po liečbe trvajúcej v priemere 260,8 týždňov vyhodnotené zmeny histológie pečene (38 HBeAg-pozitívnych a 19 HBeAg-negatívnych pacientov).

- Priemerná východisková hodnota Knodellovoho nekroinflamačného skóre 7,6 (SD 2,9) sa zlepšila ($p < 0,0001$) na 1,4 (SD 0,9) s priemernou zmenou -6,3 (SD 2,8). Knodellovo nekroinflamačné skóre ≤ 3 (žiadny alebo minimálny nekrotický zápal) sa pozorovalo u 98,2 % (56/57) pacientov.
- Priemerná východisková hodnota Ishakovho skóre 2,2 (SD 1,1) sa zlepšila ($p < 0,0001$) na 0,9 (SD 1,0) s priemernou zmenou -1,3 (SD 1,3). Ishakovo fibrózne skóre ≤ 1 (žiadna alebo minimálna fibróza) sa pozorovalo u 84,2 % (48/57) pacientov.

Zmeny Knodellovoho nekroinflamačného a Ishakovho skóre boli podobné u HBeAg-pozitívnych a HBeAg-negatívnych pacientov.

CLDT600A2303 - pretrvávajúce odpovedi HBeAg po ukončení liečby

Do klinického skúšania CLDT600A2303 boli zaradení HBeAg-pozitívni pacienti zo skúšania NV-02B-007 (GLOBE) alebo NV-02B-015 na následné sledovanie po ukončení liečby. Títo pacienti ukončili ≥ 52 týždňov liečby telbivudínom a vykazovali vymiznutie HBeAg počas ≥ 24 týždňov, s HBV DNA $< 5 \log_{10}$ kópií/ml pri poslednej návšteve počas liečby. Medián trvania liečby bol 104 týždňov. Po mediáne obdobia následného sledovania bez liečby 120 týždňov sa u väčšiny HBeAg-pozitívnych pacientov liečených telbivudínom pozorovalo pretrvávajúce vymiznutie HBeAg (83,3 %; 25/30) a pretrvávajúca sérokonverzia HBeAg (79,2 %; 19/24). Pacienti s pretrvávajúcou sérokonverziou HBeAg mali v priemere HBV DNA 3,3 \log_{10} kópií/ml a 73,7 % malo HBV DNA $< 4 \log_{10}$ kópií/ml.

Klinická rezistencia

Test genotypovej rezistencie sa vykonal v klinickom skúšaní NV-02B-007 (GLOBE; $n = 680$) u pacientov s virologickým rebound (potvrdené zvýšenie $\geq 1 \log_{10}$ kópií/ml HBV DNA oproti najnižšej hodnote).

V 48. týždni malo virologický rebound s detegovateľnými mutáciami rezistencie HBV 5 % (23/458) HBeAg-pozitívnych a 2 % (5/222) HBeAg-negatívnych pacientov.

Klinické skúšania NV-02B-007 (GLOBE) a CLDT600A2303 - kumulatívny výskyt genotypovej rezistencie

Pôvodná analýza kumulatívnej genotypovej rezistencie po 104 a 208 týždňoch sa zakladala na populácii ITT a zahŕňala všetkých pacientov, ktorí pokračovali v liečbe do 4 rokov, bez ohľadu na hladiny HBV DNA. Zo 680 pacientov pôvodne liečených telbivudínom v pivotnej štúdii NV-02B-007 (GLOBE) bolo 517 (76 %) zaradených do klinického skúšania CLDT600A2303 na pokračovanie liečby telbivudínom, ktoré trvalo do 208 týždňov. Z týchto 517 pacientov malo 159 pacientov (HBeAg-pozitívni=135, HBeAg-negatívni=24) detegovateľnú HBV DNA.

Kumulatívny výskyt genotypovej rezistencie bol do 104. týždňa 25,1 % (115/458) u HBeAg-pozitívnych pacientov a 10,8 % (24/222) u HBeAg-negatívnych pacientov.

V celkovej populácii ITT bol výskyt kumulatívnej rezistencie v 4. roku u HBeAg-pozitívnych pacientov 40,8 % (131/321) a u HBeAg-negatívnych pacientov 18,9 % (37/196).

Kumulatívny výskyt genotypovej rezistencie sa stanovil aj pomocou matematického modelu, ktorý zohľadňuje len pacientov s nedetegovateľnou HBV DNA na začiatku daného roka. V tejto analýze bol výskyt kumulatívnej rezistencie vo 4. roku u HBeAg-pozitívnych pacientov 22,3 % a u HBeAg-negatívnych pacientov 16,0 %.

Keď sa vezmú do úvahy pacienti s vírusovým zvratom do 104 týždňov v NV-02B-007 (GLOBE), miera rezistencie bola nižšia u pacientov s HBV DNA < 300 kópií/ml v 24. týždni ako u pacientov s HBV DNA ≥ 300 kópií/ml v 24. týždni. U HBeAg-pozitívnych pacientov s HBV DNA < 300 kópií/ml v 24. týždni bola rezistencia 1 % (3/203) v 48. týždni a 9 % (18/203) v 104. týždni, zatiaľ čo u pacientov s HBV DNA ≥ 300 kópií/ml bola rezistencia 8 % (20/247) v 48. týždni a 39 % (97/247) v 104. týždni. U HBeAg-negatívnych pacientov s HBV DNA < 300 kópií/ml v 24. týždni bola rezistencia 0 % (0/177) v 48. týždni a 5 % (9/177) v 104. týždni, zatiaľ čo u pacientov s HBV DNA ≥ 300 kópií/ml bola rezistencia 11 % (5/44) v 48. týždni a 34 % (15/44) v 104. týždni.

Profil genotypových mutácií a skrížená rezistencia

Genotypová analýza 203 vyhodnotiteľných párov vzoriek s HBV DNA ≥ 1 000 kópií/ml v 104. týždni (NV-02B-007 (GLOBE)) preukázala, že primárna mutácia spojená s rezistenciou proti telbivudínu bola rtM204I, často spojená s mutáciami rtL180M a rtL80I/V a zriedkavo s rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtI184I a rtA200V. K východiskovým faktorom súvisiacim so vznikom genotypov rezistencie proti lieku patrili: liečba lamivudínom, vyššia východisková HBV DNA, nižšia východisková sérová ALT a zvýšená telesná hmotnosť/BMI. Parametre odpovede počas liečby v 24. týždni, ktoré predikovali objavenie sa vírusu rezistentného proti lieku do 104. týždňa, boli HBV DNA > 300 kópií/ml a zvýšenie sérovej ALT.

Genotypová analýza 50 izolátov HBV v 208. týždni u pacientov liečených telbivudínom (CLDT600A2303) ukázala podobný profil rezistencie, aký sa zaznamenal v 104. týždni. Konverzie v miestach 80, 180 a polymorfných miestach 91, 229 sa vždy zistili v sekvenciách obsahujúcich mutáciu M204I, ktorá vyvoláva genotypovú rezistenciu. Tieto mutácie sú s najväčšou pravdepodobnosťou kompenzačné mutácie. Jedna izolovaná mutácia rtM204V a dve mutácie rtM204I/V/M sa zaznamenali u pacientov liečených telbivudínom, u ktorých došlo k vírusovému zvratu do 208. týždňa. Nezaznamenala sa žiadna nová mutácia.

Medzi analógmi nukleozidov HBV sa pozorovala skrížená rezistencia (pozri časť 4.4). V testoch založených na bunkách kmene HBV rezistentných proti lamivudínu, ktoré obsahovali buď mutáciu rtM204I, alebo dvojitú mutáciu rtL180M/rtM204V, mali ≥ 1 000-násobne zníženú citlivosť na telbivudín. HBV so zakódovanými substitúciami rtN236T alebo rtA181V spojenými s rezistenciou proti adefoviru mal približne 0,3- a 4-násobnú zmenu citlivosti na telbivudín v bunkovej kultúre (pozri časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika telbivudínu po jednorazovom a opakovanom podávaní sa vyhodnotila u zdravých osôb a u pacientov s chronickou hepatitídou B. Farmakokinetika telbivudínu sa nesledovala pri odporúčanej dávke 600 mg u pacientov s chronickou hepatitídou B. Farmakokinetika telbivudínu je však podobná u oboch populácií.

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 600 mg telbivudínu zdravým osobám (n = 42) bola maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) telbivudínu $3,2 \pm 1,1$ µg/ml (priemer ± SD) a medián jej dosiahnutia bol 3,0 hodiny po dávke. Plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie telbivudínu od času ($AUC_{0-\infty}$) bola $28,0 \pm 8,5$ µg•h/ml (priemer ± SD). Typická variabilita medzi jedincami (CV%) pri meraní systémových expozícií (C_{max} , AUC) bola približne 30 %.

Účinok jedla na perorálnu absorpciu

Absorpciu a expozíciu telbivudínu neovplyvnilo podanie jednorazovej dávky 600 mg spolu s jedlom.

Distribúcia

Väzba telbivudínu na bielkoviny ľudskej plazmy *in vitro* je nízka (3,3 %).

Biotransformácia

Po podaní ¹⁴C-telbivudínu ľuďom sa nenašli žiadne metabolity telbivudínu. Telbivudín nie je substrátom, inhibítorom ani induktorom enzymatického systému cytochrómu P450 (CYP450).

Eliminácia

Po dosiahnutí maximálnej koncentrácie plazmatická dostupnosť telbivudínu klesala biexponenciálne, s konečným polčasom eliminácie ($t_{1/2}$) $41,8 \pm 11,8$ hodín. Telbivudín sa primárne eliminuje vylučovaním nezmenenej látky močom. Obličkový klírens telbivudínu sa približuje k normálnej rýchlosti glomerulárnej filtrácie, čo naznačuje, že filtrácia je hlavným mechanizmom vylučovania. Po jednorazovej perorálnej dávke 600 mg telbivudínu sa počas 7 dní nájde v moči asi 42 % dávky. Keďže vylučovanie obličkami je hlavnou dráhou eliminácie, pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek a tí, ktorí sa podrobujú hemodialýze, potrebujú úpravu intervalu medzi dávkami (pozri časť 4.2).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika telbivudínu je úmerná dávke v rozmedzí 25 až 1 800 mg. Rovnovážny stav sa dosiahol po 5 až 7 dňoch podávania raz denne, s približne 1,5-násobným zvýšením systémovej expozície, čo naznačuje, že skutočný polčas akumulácie je asi 15 hodín. Po podávaní dávky 600 mg telbivudínu raz denne boli minimálne plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave asi 0,2-0,3 µg/ml.

Osobitné populácie

Pohlavie

Vo farmakokinetike telbivudínu nie sú žiadne významné rozdiely súvisiace s pohlavím.

Rasa

Vo farmakokinetike telbivudínu nie sú žiadne významné rozdiely súvisiace s rasou.

Pediatrickí pacienti a starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Farmakokinetické štúdie sa nevykonali u pediatrických ani starších pacientov.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika telbivudínu po jednorazovej dávke (200, 400 a 600 mg) sa vyhodnotila u pacientov (bez chronickej hepatitídy) s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek (stanovené podľa klírensu kreatinínu). Na základe výsledkov uvedených v Tabuľke 9 sa pri telbivudíne odporúča úprava intervalu medzi dávkami u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min (pozri časti 4.2 a 4.4).

Tabuľka 9 Farmakokinetické parametre (priemer ± SD) telbivudínu u osôb s rôznym stupňom funkcie obličiek

	Funkcia obličiek (klírens kreatinínu v ml/min)				
	Normálna (> 80) (n = 8) 600 mg	Lahké poškodenie (50-80) (n = 8) 600 mg	Stredne ťažké poškodenie (30-49) (n = 8) 400 mg	Ťažké poškodenie (< 30) (n = 6) 200 mg	ESRD/hemodialýza (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_{RENAL} (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

Hemodialyzovaní pacienti s poruchou funkcie obličiek

Hemodialýza (do 4 hodín) znižuje systémovú expozíciu telbivudínu asi o 23 %. Po úprave intervalu medzi dávkami pre klírens kreatinínu nie je potrebná žiadna ďalšia úprava dávky počas pravidelnej hemodialýzy (pozri časť 4.2) Telbivudín sa má podávať po hemodialýze.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika telbivudínu sa sledovala u pacientov (bez chronickej hepatitídy B) s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene a u niekoľkých pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene. Vo farmakokinetike telbivudínu neboli žiadne významné zmeny pri porovnaní osôb s poškodením a bez poškodenia funkcie pečene. Výsledky týchto štúdií naznačujú, že u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Telbivudín nevykazoval žiadny karcinogénny potenciál. V štandardných skúškach reprodukčnej toxicity sa nezistil žiadny dôkaz o priamom toxickom účinku telbivudínu. U králikov dávky telbivudínu, ktoré vyvolali 37-násobné hladiny expozície oproti expozícii pozorovanej u ľudí pri terapeutickú dávku (600 mg), sa spájali so zvýšenou incidenciou potratov a predčasného pôrodu. Tento účinok sa považoval za následok toxicity u samíc.

Fertilita sa hodnotila v bežných štúdiách vykonaných na dospelých potkanoch a ako súčasť štúdie juvenilnej toxicity.

U dospelých potkanov sa fertilita znížila, keď sa samcom aj samicami potkana podával telbivudín v dávkach 500 alebo 1000 mg/kg/deň (nižší index fertility v porovnaní so súbežnou kontrolnou skupinou). Abnormality morfológie alebo funkcie spermií sa nevyskytli a semenníky a vaječníky nevykazovali histologické zvláštnosti.

V iných štúdiách sa nepozoroval žiadny dôkaz zníženej fertility, keď buď samci, alebo samice potkana dostávali dávky až do 2000 mg/kg/deň a páрили sa s potkanmi, ktorým sa liečivo nepodalo (systémové hladiny expozície približne 6-4-násobne vyššie oproti tým, ktoré sa dosahujú u ľudí).

V štúdiu juvenilnej toxicity dostávali potkany liečivo od 14. do 70. dňa po narodení a páрили sa s potkanmi, ktorým sa liečivo podávalo rovnako (nepáрили sa so súrodencami). Fertilita bola znížená u dvojíc, ktoré dostávali ≥ 1000 mg/kg/deň, čo sa preukázalo poklesom indexov fertility a párenia a zníženou mierou počatia. Neovplyvnilo to však parametre vaječníkov a maternice tých samíc, ktoré sa úspešne páрили.

Hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) vzhľadom na účinky na parametre fertility a párenia bola 250 mg/kg/deň, čo predstavovalo expozície 2,5- až 2,8-násobne vyššie, ako je expozícia, ktorá sa dosiahne terapeutickou dávkou u ľudí s normálnou funkciou obličiek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
povidón
sodná soľ karboxymetylškrobu
koloidný oxid kremičitý bezvodý
magnéziumstearát

Filmový obal tablety

oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec
hypromelóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/hliníkové blistre

Veľkosti balenia: 28 alebo 98 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. PRÍLOHA K ROZHODNUTIU O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/07/388/001

EU/1/07/388/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. apríl 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. december 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Sebivo 20 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 20 mg telbivudínu.

Pomocná látka so známym účinkom: dávka 600 mg (30 ml) perorálneho roztoku obsahuje približne 47 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok

Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sebivo je indikované na liečbu chronickej hepatitídy B u dospelých pacientov s kompenzovaným ochorením pečene a s dôkazom replikácie vírusu, trvalo zvýšenými hladinami sérovej alanínaminotransferázy (ALT) a histologicky potvrdeným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou.

O začatí liečby Sebivom sa má uvažovať len vtedy, keď iná protívirusová látka s vyššou genetickou bariérou proti rezistencii nie je dostupná alebo vhodná.

Podrobnosti klinického skúšania a osobitné charakteristiky pacientov, na ktorých sa táto indikácia zakladá, pozri časť 5.1

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať lekár so skúsenosťami v liečbe chronickej infekcie hepatitídy B.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka Sebiva je 30 ml, čo predstavuje ekvivalent dávky 600 mg, raz denne.

Sledovanie počas liečby

Zistilo sa, že odpoveď v 24. týždni liečby predikuje dlhodobú odpoveď (pozri Tabuľku 7 v časti 5.1). Hladiny HBV DNA sa majú monitorovať počas 24 týždňov liečby, aby sa zaistila kompletná supresia vírusu (HBV DNA menej ako 300 kópií/ml). U pacientov s detegovateľnou HBV DNA po 24 týždňoch liečby sa má zvážiť úprava liečby.

HBV DNA sa má kontrolovať každých 6 mesiacov, aby sa zabezpečila pretrvávajúca odpoveď. Ak je u pacientov pozitívny test na HBV DNA kedykoľvek po začiatočnej odpovedi, má sa zvážiť úprava liečby. Optimálna liečba má byť založená na testovaní rezistencie.

Trvanie liečby

Optimálne trvanie liečby nie je známe. Ukončenie liečby sa má zvážiť v nasledujúcich prípadoch:

- U HBeAg-pozitívnych pacientov bez cirhózy sa liečba má podávať najmenej počas 6-12 mesiacov po potvrdení sérokonverzie HBeAg (vymiznutie HBeAg a vymiznutie HBV DNA s detekciou anti-HBe), alebo do sérokonverzie HBsAg, alebo pri dôkaze o strate účinnosti. Hladiny sérovej ALT a HBV DNA sa majú po ukončení liečby pravidelne kontrolovať, aby sa zistil akýkoľvek neskorý virologický relaps.
- U HBeAg-negatívnych pacientov bez cirhózy sa má liečba podávať najmenej do sérokonverzie HBsAg, alebo až kým nie je dôkaz o strate účinnosti. Pri dlhodobej liečbe trvajúcej viac ako 2 roky sa odporúča pravidelné prehodnocovanie, aby sa potvrdilo, že pokračovať vo zvolenej liečbe je pre pacienta naďalej vhodné.

Vynechané dávky

Ak sa vynechá dávka, pacient smie užiť vynechanú dávku, len ak sú aspoň 4 hodiny do ďalšej plánovanej dávky. Ďalšia dávka sa má užiť vo zvyčajnom čase.

Starší ľudia (vo veku viac ako 65 rokov)

Nie sú dostupné žiadne údaje podporujúce osobitné odporúčanie na dávkovanie u pacientov starších ako 65 rokov (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 50 ml/min nie je potrebná úprava odporúčanej dávky telbivudínu. Úprava dávky sa vyžaduje u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, vrátane pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (ESRD) na hemodialýze. Na zníženie dennej dávky sa odporúča použiť perorálny roztok Sebivo, ako je podrobne uvedené nižšie v Tabuľke 1. Ak nie je možné použiť perorálny roztok, ako alternatíva sa môžu použiť filmom obalené tablety Sebivo a dávkovanie sa má upraviť predĺžením časového intervalu medzi dávkami, ako je podrobne uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1 Úprava dávkovacieho režimu Sebivo u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Klírens kreatinínu (ml/min)	Telbivudín 20 mg/ml perorálny roztok Úprava dennej dávky	Telbivudín 600 mg filmom obalená tableta Alternatívna** úprava dávky s predĺženými intervalmi medzi dávkami
≥ 50	600 mg (30 ml) raz denne	600 mg raz denne
30-49	400 mg (20 ml) raz denne	600 mg raz za každých 48 hodín
< 30 (nevyžadujúci dialýzu)	200 mg (10 ml) raz denne	600 mg raz za každých 72 hodín
ESRD*	120 mg (6 ml) raz denne	600 mg raz za každých 96 hodín

* Ochorenie obličiek v terminálnom štádiu

** V prípade, keď nie je možné použiť perorálny roztok

Návrhované úpravy dávky sa zakladajú na extrapolácii a nemusia byť optimálne. Bezpečnosť a účinnosť týchto pokynov na úpravu dávkovania sa klinicky nevyhodnotili. Preto sa u týchto pacientov odporúča dôsledné klinické sledovanie.

Pacienti s ochorením obličiek v terminálnom štádiu

Pri pacientoch s ESRD sa má Sebivo podávať po hemodialýze (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava odporúčanej dávky Sebiva (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Sebiva u pediatrickej populácie neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Sebivo sa užíva perorálne, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinácia telbivudínu s pegylovaným alebo štandardným interferénom alfa (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné akútne exacerbácie chronickej hepatitídy B sú pomerne časté a sú charakterizované prechodným zvýšením hodnôt ALT v sére. Po začatí protivírusovej liečby sa môžu serové hodnoty ALT u niektorých pacientov zvýšiť, zatiaľ čo serové hodnoty HBV DNA klesajú (pozri časť 4.8). Pred výskytom exacerbácie u pacientov liečených telbivudínom uplynulo v priemere 4,5 týždňov. Celkovo sa prudký vzostup ALT vyskytoval častejšie u HBeAg-pozitívnych pacientov než u HBeAg-negatívnych pacientov. U pacientov s kompenzovaným ochorením pečene toto zvýšenie sérovej hladiny ALT spravidla nie je sprevádzané zvýšenými hladinami sérového bilirubínu alebo inými príznakmi dekompenzácie pečene. Riziko dekompenzácie pečene a následnej exacerbácie hepatitídy – môže byť zvýšené u pacientov s cirhózou. Takýchto pacientov je preto potrebné starostlivo sledovať.

Exacerbácie hepatitídy boli hlásené aj u pacientov, u ktorých sa ukončila liečba hepatitídy B. Prudký vzostup ALT po liečbe sa normálne spája so zvýšením hladín HBV DNA v sére, a u väčšiny takých prípadov sa dokázalo, že spontánne zmiznú. Aj tak však boli správy o závažných – niekedy fatálnych – exacerbáciách ochorenia po liečbe. Preto sa funkcia pečene má ďalej sledovať v pravidelných intervaloch ako klinicky, tak aj laboratórne najmenej 6 mesiacov po ukončení liečby hepatitídy B.

Laktátová acidóza

Po uvedení telbivudínu na trh sa zaznamenali zriedkavé prípady laktátovej acidózy. Prípady boli častejšie sekundárne následkom iných závažných ochorení (napr. rabdomyolýzy) a/alebo sa spájali s udalosťami súvisiacimi so svalstvom (napr. myopatiou, myozitídou). Keď vznikli sekundárne pri iných ochoreniach, niektoré prípady sa tiež spájali s pankreatitídou, zlyhaním pečene/steatózou pečene a zlyhaním obličiek. V niektorých prípadoch bolo hlásené, že sa skončili smrťou, keď laktátová acidóza vznikla sekundárne následkom rabdomyolýz. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať.

Liečba telbivudínom sa má ukončiť pri vzniku metabolickej/laktátovej acidózy neznámej etiológie. Benígne symptómy v tráviacom trakte, ako je nauzea, vracanie a bolesť brucha môžu poukazovať na vznik laktátovej acidózy.

Účinky na svalstvo

Niekoľko týždňov až mesiacov po začatí liečby telbivudínom boli hlásené prípady myopatie a myalgie (pozri časť 4.8). Po uvedení telbivudínu na trh boli počas jeho používania hlásené prípady rabdomyolýzy (pozri časť 4.8).

Myopatia, definovaná ako pretrvávajúca nevysvetlená bolesť svalov a/alebo svalová slabosť, bez ohľadu na stupeň zvýšenia hladín kreatínkinázy (CK), sa má vziať do úvahy u každého pacienta s difúznymi nevysvetlenými myalgiami, citlivosťou svalov na tlak, slabosťou svalov alebo myozitídou (definovanou ako myopatia s histologickým dôkazom poškodenia svalov). Pacientov je potrebné poučiť, aby okamžite hlásili akúkoľvek pretrvávajúcu nevysvetlenú bolesť, citlivosť svalov na tlak alebo slabosť svalov. Ak sú hlásené ktorékoľvek z týchto symptómov, má sa vykonať podrobné

vyšetrenie svalov, aby sa vyhodnotila funkcia svalov. Ak sa diagnostikuje myopatia, liečba telbivudínom sa má prerušiť.

Nie je známe, či riziko myopatie počas liečby telbivudínom je zvýšené pri súčasnom podaní iných liekov spájaných s myopatiou (napr. statínov, fibrátov alebo cyklosporínu). Lekári pri zvažovaní súbežnej liečby inými liekmi spojenými s myopatiou majú starostlivo uvážiť potenciálne prínosy a riziká a majú u pacientov sledovať akékoľvek príznaky alebo prejavy poukazujúce na myopatiu.

Periférna neuropatia

U pacientov liečených telbivudínom sa menej často zaznamenala periférna neuropatia. Pri podozrení na periférnu neuropatiu je potrebné prehodnotiť liečbu telbivudínom (pozri časť 4.8).

Zvýšené riziko vzniku periférnej neuropatie sa pozorovalo v jednej štúdii pri súbežnom podávaní telbivudínu a pegylovaného interferónu alfa-2a (pozri časť 4.5). Takéto zvýšené riziko nemožno vylúčiť pri inom interferóne alfa (pegylovanom alebo štandardnom). Okrem toho v súčasnosti nie je preukázaný prínos kombinácie telbivudínu s interferónom alfa (pegylovaným alebo štandardným). Preto kombinácia telbivudínu s pegylovaným alebo štandardným interferónom alfa je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Funkcia obličiek

Telbivudín sa eliminuje primárne vylučovaním obličkami, preto sa u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min (vrátane hemodialyzovaných pacientov) odporúča úprava intervalu medzi dávkami. Účinnosť úpravy intervalu medzi dávkami sa klinicky nevyhodnotila. Preto sa u pacientov s predĺženým intervalom medzi dávkami má starostlivo sledovať virologická odpoveď (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s kompenzovanou cirhózou

Vzhľadom na obmedzenosť dostupných údajov (asi 3 % zaradených pacientov mali cirhózu), telbivudín sa má zvlášť opatrne používať u pacientov s cirhózou. U týchto pacientov sa majú počas liečby a po skončení liečby dôsledne sledovať klinické, biochemické a virologické parametre spojené s hepatitídou B.

Pacienti s dekompenzovanou cirhózou

Nie sú dostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientov s dekompenzovanou cirhózou.

Pacienti s predchádzajúcou expozíciou nukleozidovým/nukleotidovým analógom

Telbivudín *in vitro* nebol účinný proti kmeňom HBV obsahujúcim mutácie rtM204V/rtL180M alebo rtM204I (pozri časť 5.1). Monoterapia telbivudínom nie je možnosťou voľby u pacientov s preukázanou infekciou vírusom hepatitídy B rezistentnou proti lamivudínu. Nie je pravdepodobné, že u pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po liečbe lamivudínom trvajúcej viac ako 24 týždňov, bude monoterapia telbivudínom prínosom. V súčasnosti nie sú klinické údaje, na základe ktorých by sa dali náležite vyhodnotiť prínos a riziko prechodu na telbivudín u pacientov liečených lamivudínom, ktorí pri lamivudíne dosahujú kompletnú supresiu vírusu.

Nie sú žiadne údaje o liečbe telbivudínom u pacientov s preukázanou infekciou vírusom hepatitídy B s jednou mutáciou rtN236T alebo A181V, rezistentným proti adefoviru. Výsledky zo skúmaní na bunkových kultúrach ukázali, že substitúcia A181V spojená s rezistenciou proti adefoviru mala 1,5- až približne 4-násobne zníženú citlivosť na telbivudín.

Pacienti s transplantovanou pečeňou

Bezpečnosť a účinnosť telbivudínu u pacientov s transplantovanou pečeňou nie sú známe.

Starší ľudia

Do klinických skúšaní telbivudínu nebol zaradený dostatočný počet pacientov vo veku ≥ 65 rokov, aby sa dalo určiť, či ich odpoveď na liečbu je iná ako u mladších osôb. Vo všeobecnosti je pri predpisovaní Sebiva starším pacientom potrebná opatrnosť vzhľadom na vyšší výskyt zníženej funkcie obličiek spôsobenej súbežným ochorením alebo súčasným použitím iných liekov.

Iné osobitné populácie

Sebivo sa neskúmalo u pacientov s koinfekciou hepatitídou B (napr. pacienti infikovaní súčasne vírusom ľudskej imunodeficiencie [HIV], vírusom hepatitídy C [HCV] alebo vírusom hepatitídy D [HDV]).

Celkovo

Pacientov je potrebné poučiť, že pri liečbe Sebvom sa nepreukázalo zníženie rizika prenosu HBV na iných sexuálnym kontaktom alebo kontamináciou krvi.

Neodporúča sa používať telbivudín s lamivudínom, pretože v klinických skúšaní fázy II sa pozorovala nižšia odpoveď na liečbu pri kombinovanej liečbe telbivudínom a lamivudínom ako pri samotnom telbivudíne.

V súčasnosti nie sú údaje o účinnosti a bezpečnosti iných kombinácií antivirotik s telbivudínom.

Pomocné látky

Perorálny roztok Sebivo obsahuje približne 47 mg sodíka v dávke 600 mg (30 ml), čo sa má vziať do úvahy u pacientov, ktorí majú diétu s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže sa telbivudín eliminuje primárne vylučovaním obličkami, súčasné podávanie Sebiva s látkami, ktoré majú vplyv na funkciu obličiek (napr. aminoglykozidy, slučkové diuretiká, zlúčeniny platiny, vankomycín, amfotericín B), môže ovplyvniť plazmatické koncentrácie telbivudínu a/alebo súbežne podávanej látky. Kombinácia telbivudínu s týmito liekmi sa má používať opatrne. Farmakokinetika telbivudínu v rovnovážnom stave sa nezmenila po opakovanom podávaní v kombinácii s lamivudínom, adefovirdipivoxilom, tenofoviridizoproxilfumarátom, cyklosporínom alebo pegylovaným interferónom alfa-2a. Telbivudín tiež nemení farmakokinetiku lamivudínu, adefovirdipivoxilu, tenofoviridizoproxilfumarátu alebo cyklosporínu. Pre vysokú interindividuálnu variabilitu koncentrácií pegylovaného interferónu alfa-2a sa nedal urobiť definitívny záver o účinkoch telbivudínu na farmakokinetiku pegylovaného interferónu alfa-2a. Klinické skúšanie skúmajúce kombináciu telbivudínu 600 mg denne so subkutánne podávaným pegylovaným interferónom alfa-2a v dávke 180 mikrogramov raz týždenne naznačuje, že táto kombinácia sa spája so zvýšeným rizikom vývoja periférnej neuropatie. Mechanizmus vzniku týchto udalostí nie je známy (pozri časť 4.4). Kombinácia telbivudínu s akýmkoľvek liekom obsahujúcim interferón alfa je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Telbivudín nie je substrátom, inhibítorom ani induktorom enzymatického systému cytochrómu P450 (CYP450) (pozri časť 5.2). Preto potenciál pre liekové interakcie sprostredkované CYP450 zahŕňajúce Sebivo je nízky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Štúdie u gravidných potkanov a králikov ukázali, že telbivudín prechádza placentou. Štúdie u gravidných králikov ukázali predčasný pôrod a/ alebo potrat ako následok toxicity pre samice.

Obmedzené klinické údaje (menej ako 300 výsledkov gravidity) po expozícii telbivudínu počas prvého trimestra gravidity nenaznačujú toxicitu spôsobujúcu malformácie a veľké množstvo údajov (viac ako 1 000 výsledkov gravidity) po expozícii počas druhého a tretieho trimestra neukazuje žiadne toxické účinky na plod/novorodenca.

Sebivo sa má použiť počas gravidity len vtedy, ak jeho prínos pre matku preváži potenciálne riziko pre plod.

Údaje z literatúry ukazujú, že expozícia telbivudínu v druhom a/alebo treťom trimestri gravidity znižuje riziko prenosu HBV z matky na dieťa, ak sa telbivudín podáva popri imunoglobulíne proti hepatitíde B a vakcíne proti hepatitíde B.

Dojčenie

Telbivudín sa vylučuje do mlieka potkanov. Nie je známe, či sa telbivudín vylučuje do ľudského mlieka. Ženy nemajú dojčiť, ak užívajú Sebivo.

Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o účinkoch telbivudínu na fertilitu mužov alebo žien. V štúdiách reprodukčnej toxicity na dospelých zvieratách sa fertilita mierne znížila, keď samci aj samice potkana dostávali telbivudín. Nežiaduce účinky na fertilitu boli väčšie v osobitnej štúdii na dospievajúcich zvieratách, keď zvieratá oboch pohlaví dostávali telbivudín (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sebivo má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Hodnotenie nežiaducich účinkov sa zakladá hlavne na dvoch klinických skúšaní, NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015, v ktorých 1 699 pacientov s chronickou hepatitídou B dostávalo počas 104 týždňov dvojito slepú liečbu telbivudínom 600 mg/deň (n = 847) alebo lamivudínom (n = 852).

V týchto 104 týždňoch trvajúcich klinických skúšaní boli hlásené nežiaduce reakcie obvykle hodnotené ako ľahké alebo stredne ťažké. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli zvýšenia kreatínkinázy v krvi stupňa 3 alebo 4 (6,8 %), únava (4,4 %), bolesť hlavy (3,0 %) a nauzea (2,6 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 2 uvádza nežiaduce reakcie podľa tried orgánových systémov MedDRA a frekvencie pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie

Poruchy metabolizmu a výživy	
Zriedkavé*	Laktátová acidóza
Poruchy nervového systému	
Časté	Závraty, bolesť hlavy
Menej časté	Periférna neuropatia, dysgeúzia, hypostézia, parestézia, ischias
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka, zvýšenie lipázy v krvi, nauzea, bolesť brucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Exantém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté	Myopatia/myozitída, artralgia, myalgia, bolesť karpálna, bolesť chrbta, svalové kŕče, bolesť šije, bolesť v bokoch
Zriedkavé*	Rabdomyolýza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava
Menej časté	Celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie alanínaminotransferázy v krvi, zvýšenie amylázy v krvi
Menej časté	Zvýšenie aspartátaminotransferázy

* Tieto nežiaduce reakcie sa identifikovali pri sledovaní po uvedení lieku na trh, ale nepozorovali sa v kontrolovaných klinických skúšaníach. Kategória frekvencie sa odhadla na základe štatistického výpočtu z celkového počtu pacientov s expozíciou telbivudínu v klinických skúšaníach (n = 8 914).

Opis vzácných nežiaducich reakcií

Zvýšenie kreatínkinázy

V súhrnnej analýze NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015 sa do 104 týždňov liečby vyskytlo zvýšenie CK stupňa 3 alebo 4 ($> 7x$ ULN) u 12,6 % pacientov liečených telbivudínom (n = 847) a 4,0 % pacientov liečených lamivudínom (n = 846). Väčšina zvýšení CK bola asymptomatická a hodnoty CK sa typicky znížili do nasledujúcej návštevy pri pokračujúcej liečbe.

Prudké zvýšenie ALT

Incidencia prudkých zvýšení alanínaminotransferázy (ALT) počas liečby v dvoch skupinách liečby podľa definície AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (zvýšenie ALT > 2x východisková hodnota a > 10x ULN) je bližšie opísaná ďalej v Tabuľke 3.

Tabuľka 3 Zhrnutie prudkých zvýšení ALT počas liečby – súhrn z klinických skúšaní NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015

Prudké zvýšenie ALT: Zvýšenie ALT > 2x východisková hodnota a > 10x ULN	Lamivudín n/N (%)	Telbivudín n/N (%)
Celkovo	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Od východiskovej hodnoty do 24. týždňa	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Od 24. týždňa do konca klinického skúšania	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Počas liečby sa odporúča pravidelné monitorovanie funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Exacerbácie hepatitídy B po ukončení liečby

Závažné akútne exacerbácie hepatitídy B sa zaznamenali u pacientov, ktorí prerušili liečbu hepatitídy B vrátane telbivudínu (pozri časť 4.4).

Incidencia prudkých zvýšení alanínaminotransferázy (ALT) počas liečby v dvoch skupinách liečby je bližšie opísaná ďalej v Tabuľke 4.

Tabuľka 4 Zhrnutie prudkých zvýšení ALT počas liečby – súhrn z klinických skúšaní NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015

	Lamivudín	Telbivudín
Prudké zvýšenie ALT	n/N (%)	n/N (%)
Zvýšenie ALT > 2x východisková hodnota a > 10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Výsledky po 208 týždňoch

Po 104 týždňoch liečby telbivudínom 78 % pacientov (530/680) z klinického skúšania NV-02B-007 (GLOBE) a 82 % (137/167) pacientov z klinického skúšania NV-02B-015 bolo zaradených do pokračovania klinického skúšania CLDT600A2303 (pozri časť 5.1), aby pokračovali v liečbe až do 208 týždňov. Populáciu na dlhodobé sledovanie bezpečnosti tvorilo 655 pacientov, čo zahŕňalo 518 z NV-02B-007 (GLOBE) a 137 z NV-02B-015. Celkový profil bezpečnosti zo súhrnnej analýzy do 104 a 208 týždňov bol podobný. Nové zvýšenia CK stupňa 3 alebo 4 sa vyskytli u 15,9 % pacientov liečených telbivudínom 208 týždňov. Väčšina zvýšení CK stupňa 3 alebo 4 bola asymptomatická a prechodná.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne informácie o úmyselnom predávkovaní telbivudínu, ale jeden pacient dostal nedopatrením príliš vysokú dávku, ktorá bola bez symptómov. Skúšané dávky až do 1 800 mg/denne, čo je trojnásobok odporúčanej dennej dávky, sa dobre znášali. Maximálna tolerovaná dávka telbivudínu sa nestanovila. V prípade predávkovania sa má Sebivo vysadiť a podľa potreby sa má podať vhodná celková podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AF11

Mechanizmus účinku

Telbivudín je syntetický analóg tymidínového nukleozidu s účinkom proti DNA-polymeráze HBV. Je účinne fosforylovaný bunkovými kinázami na aktívnu trifosfátovú formu, ktorá napadá vnútrobunkový polčas 14 hodín. Telbivudín-5'-trifosfát inhibuje DNA-polymerázu (reverznú transkriptázu) HBV kompetíciou s prirodzeným substrátom, tymidín 5'-trifosfátom. Zabudovanie telbivudín-5'-trifosfátu do DNA vírusu spôsobuje termináciu reťazca DNA, a tým inhibíciu replikácie HBV.

Farmakodynamické účinky

Telbivudín je inhibítorom syntéz prvého reťazca ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu\text{M}$) aj druhého reťazca ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$) HBV a prejavuje výraznú preferenciu pre inhibíciu tvorby druhého reťazca. Naproti tomu telbivudín-5'-trifosfát v koncentráciách do $100 \mu\text{M}$ neinhiboval bunkové DNA-polymerázy α , β , ani γ . V testoch týkajúcich sa mitochondriálnej štruktúry, funkcie a obsahu DNA telbivudín nemal zreteľný toxický účinok v koncentráciách až do $10 \mu\text{M}$ a nezvyšoval produkciu kyseliny mliečnej *in vitro*.

Protivírusová aktivita telbivudínu *in vitro* sa stanovila v bunkovej línii ľudského hepatómu s expresiou HBV 2.2.15. Koncentrácia telbivudínu, ktorá účinne inhibovala 50 % syntézy vírusov (EC_{50}), bola asi $0,2 \mu\text{M}$. Protivírusová aktivita telbivudínu je špecifická pre vírus hepatitídy B a príbuzné hepadnavírusy. Telbivudín nie je účinný proti HIV *in vitro*. Neprítomnosť aktivity telbivudínu proti HIV sa v klinických skúškach nehodnotila. Prechodné zníženia HIV-1 RNA sa zaznamenali po podaní telbivudínu u malého počtu pacientov, ktorí nedostávali antiretrovírusovú liečbu. Klinická významnosť týchto znížení sa nestanovila.

Klinické skúsenosti

Bezpečnosť a účinnosť dlhodobej (104 týždňov) liečby Sebivom sa vyhodnotili v dvoch klinických skúškach kontrolovaných účinným liekom, do ktorých bolo zaradených 1 699 pacientov chronickou hepatítidou B (NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015).

Klinické skúšanie NV-02B-007 (GLOBE)

Štúdia NV-02B-007 (GLOBE) je randomizované, dvojito slepé, medzinárodné klinické skúšanie fázy III, v ktorom sa porovnal telbivudín s lamivudínom v liečbe trvajúcej 104 týždňov u 1 367 HBeAg-pozitívnych a HBeAg-negatívnych pacientov s chronickou hepatítidou B, ktorí predtým neboli liečení nukleozidmi. Väčšina zaradenej populácie boli Ázijci. Najčastejšie genotypy HBV boli B (26 %) a C (51 %). Malý počet (celkovo 98) beloškých pacientov bol liečený telbivudínom. Analýza primárnych údajov sa uskutočnila, keď všetci pacienti dosiahli 52. týždeň.

HBeAg-pozitívni pacienti: Priemerný vek pacientov bol 32 rokov, 74 % bolo mužov, 82 % Ázijcov, 12 % belochov a 6 % dostalo predtým liečbu interferónom alfa.

HBeAg-negatívni pacienti: Priemerný vek pacientov bol 43 rokov, 79 % bolo mužov, 65 % Ázijcov, 23 % belochov a 11 % dostalo predtým liečbu interferónom alfa.

Klinické výsledky v 52. týždni

Parametre klinickej a virologickej účinnosti boli hodnotené osobitne u populácií HBeAg-pozitívnych a HBeAg-negatívnych pacientov. Primárnym parametrom odpovede na liečbu bol zložený sérologický parameter vyžadujúci supresiu HBV DNA na $< 5 \log_{10}$ kópií/ml v spojení buď s vymiznutím HBeAg v sére, alebo normalizovanou ALT. Sekundárne parametre zahŕňali histologickú odpoveď, normalizáciu ALT a rôzne stupne protívirusovej účinnosti.

Bez ohľadu na východiskové hodnoty vykazovala väčšina pacientov užívajúcich Sebivo histologické, virologické, biochemické a sérologické odpovede na liečbu. Východiskové hladiny ALT $> 2 \times$ ULN a východiskové hodnoty HBV DNA $< 9 \log_{10}$ kópií/ml boli spojené s vyššími mierami serokonverzie HBeAg u HBeAg-pozitívnych pacientov. Pacienti, ktorí dosiahli hladiny HBV DNA $< 4 \log_{10}$ kópií/ml do 24. týždňa, mali optimálnu odpoveď na liečbu; naopak, pacienti s hladinami HBV DNA $> 4 \log_{10}$ kópií/ml po 24 týždňoch mali menej priaznivé výsledky v 52. týždni.

U HBeAg-pozitívnych pacientov bol telbivudín lepši ako lamivudín v odpovedi na liečbu (75,3 % oproti 67,0 % pacientov s odpoveďou; $p = 0,0047$). U HBeAg-negatívnych pacientov telbivudín nebol horši ako lamivudín (75,2 % a 77,2 % pacientov s odpoveďou; $p = 0,6187$). Príslušnosť k bielej rase sa spájala s nižšou odpoveďou na liečbu pri oboch antivirotikách použitých v klinickom skúšaní NV-02B-007 (GLOBE); populácia beloškých pacientov však bola číslami obmedzená ($n = 98$).

V 24. týždni dosiahlo 203 HBeAg-pozitívnych a 177 HBeAg-negatívnych pacientov nedetegovateľné hladiny HBV DNA. Z týchto HBeAg-pozitívnych pacientov dosiahlo 95 % nedetegovateľnú HBV DNA, 39 % dosiahlo serokonverziu HBeAg, 90 % dosiahlo normalizáciu ALT v 52. týždni a 0,5 % vykazovalo rezistenciu v 48. týždni. Podobne z týchto HBeAg-negatívnych pacientov 96 % dosiahlo nedetegovateľnú HBV DNA, 79 % dosiahlo normalizáciu ALT v 52. týždni a 0 % vykazovalo rezistenciu v 48. týždni.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Vybrané virologické, biochemické a sérologické výsledky sú uvedené v Tabuľke 5 a histologická odpoveď v Tabuľke 6.

Tabuľka 5 Virologické, biochemické a sérologické parametre v 52. týždni v klinickom skúšaní NV-02B-007 (GLOBE)

Parameter odpovede	HBeAg-pozitívni (n = 921)		HBeAg-negatívni (n = 446)	
	Telbivudín 600 mg (n = 458)	Lamivudín 100 mg (n = 463)	Telbivudín 600 mg (n = 222)	Lamivudín 100 mg (n = 224)
Priemerné zníženie HBV DNA oproti východiskovej hodnote (log ₁₀ kópií/ml) ± SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% pacientov s HBV DNA-nedetegovateľnou pomocou PCR	60 %*	40 %	88 %*	77 %
Normalizácia ALT ⁴	77 %	75 %	74 %	79 %
Sérokonverzia HBeAg ⁴	23 %	22 %	-	-
Vymiznutie HBeAg ⁵	26 %	23 %	-	-

¹ SEM: štandardná chyba priemeru

² Stanovenie Roche COBAS Amplicor[®] PCR (dolná hranica kvantifikácie ≤ 300 kópií/ml).

³ HBeAg-pozitívni n = 443 a 444, HBeAg-negatívni n = 219 a 227 v skupine telbivudínu aj lamivudínu. Rozdiel v populáciách je spôsobený ukončením účasti pacientov v klinickom skúšaní a chýbajúcim stanovením HBV DNA v 52. týždni.

⁴ HBeAg-pozitívni n = 440 a 446, HBeAg-negatívni n = 203 a 207 v skupine telbivudínu aj lamivudínu. Normalizácia ALT vyhodnotená len u pacientov s východiskovou hodnotou ALT > ULN.

⁵ n = 432 a 442 v skupine telbivudínu aj lamivudínu. Sérokonverzia a vymiznutie HBeAg vyhodnotené len u pacientov s dokázateľným východiskovým HBeAg.

*p < 0,0001

Tabuľka 6 Histologické zlepšenie a zníženie Ishakovho fibrózneho skóre v 52. týždni v klinickom skúšaní NV-02B-007 (GLOBE)

Histologická odpoveď ²	HBeAg-pozitívni (n = 921)		HBeAg-negatívni (n = 446)	
	Telbivudín 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudín 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudín 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudín 100 mg (n = 207) ¹
Zlepšenie	71 %*	61 %	71 %	70 %
Bez zlepšenia	17 %	24 %	21 %	24 %
Ishakovo fibrózne skóre ³				
Zlepšenie	42 %	47 %	49 %	45 %
Bez zlepšenia	39 %	32 %	34 %	43 %
Zhoršenie	8 %	7 %	9 %	5 %
Chýbajúca biopsia v 52. týždni	12 %	15 %	9 %	7 %

¹ Pacienti s ≥ jednou dávkou skúšaného lieku s vyhodnotiteľnými východiskovými biopsiami pečene a s Knodellovým skóre indexu histologickej aktivity (HAI) > 3.

² Histologická odpoveď definovaná ako zníženie Knodellovho nekroinflamačného skóre o ≥ 2 body oproti východiskovej hodnote, bez zhoršenia Knodellovho fibrózneho skóre.

³ Pri Ishakovom fibróznom skóre zlepšenie merané ako zníženie Ishakovho fibrózneho skóre o ≥ 1 bod od východiskovej hodnoty do 52. týždňa.

*p = 0,0024

Klinické výsledky v 104. týždni

Celkovo sa klinické výsledky v 104. týždni u pacientov liečených telbivudínom zhodovali s výsledkami v 52. týždni, čo preukázalo pretrvávanie účinnosti u pacientov liečených telbivudínom pri pokračujúcej liečbe.

U HBeAg-pozitívnych pacientov terapeutická odpoveď (63 % oproti 48 %; $p < 0,0001$) a kľúčové sekundárne parametre (priemerné zníženie \log_{10} HBV DNA: -5,74 oproti -4,42; $p < 0,0001$, nedetegovateľnosť HBV DNA: 56 % oproti 39 %; $p < 0,0001$ a normalizácia ALT 70 % oproti 62 %) preukázali v 104. týždni zväčšujúci sa rozdiel medzi telbivudínom a lamivudínom. Pri telbivudíne sa pozorovala aj tendencia k vyšším podielom vymiznutia HBeAg (35 % oproti 29 %) a sérokonverzie (30 % oproti 25 %). Okrem toho v podskupine pacientov s východiskovými hodnotami $ALT \geq 2x$ ULN (320) významne vyšší podiel pacientov liečených telbivudínom než pacientov liečených lamivudínom dosiahol do 104. týždňa sérokonverziu HBeAg (36 % oproti 28 %).

U HBeAg-negatívnych pacientov boli rozdiely v terapeutickej odpovedi (78 % oproti 66 %) a kľúčových sekundárnych parametroch (priemerné zníženie \log_{10} HBV DNA: -5,00 oproti -4,17 a nedetegovateľnosť HBV DNA: 82 % oproti 57 %; $p < 0,0001$) vyššie pri telbivudíne až do 104. týždňa. Miera normalizácie ALT (78 % oproti 70 %) bola do 104. týždňa aj naďalej vyššia.

Prediktabilita v 24. týždni

V 24. týždni dosiahlo 203 HBeAg-pozitívnych (44 %) a 177 HBeAg-negatívnych (80 %) osôb liečených telbivudínom nedetegovateľné hladiny HBV DNA.

U HBeAg-pozitívnych aj HBeAg-negatívnych pacientov boli hodnoty HBV DNA v 24. týždni prediktorom dlhodobu priaznivých výsledkov. Pacienti liečení telbivudínom, ktorí dosiahli nedetegovateľnosť HBV DNA prostredníctvom PCR do 24. týždňa, mali najvyššie podiely nedetegovateľnosti HBV DNA a sérokonverzie HBeAg u HBeAg-pozitívnych pacientov) a najnižšie celkové podiely virologického zvratu v 104. týždni.

Výsledné hodnoty v 104. týždni na základe hladín HBV DNA v 24. týždni u HBeAg-pozitívnych alebo HBeAg-negatívnych pacientov sú uvedené v Tabuľke 7.

Tabuľka 7 Kľúčové parametre účinnosti v 104. týždni podľa sérových hladín HBV DNA v 24. týždni u pacientov liečených telbivudínom v klinickom skúšaní NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA v 24. týždni	Výsledky kľúčových parametrov účinnosti v 104. týždni na základe hodnôt v 24. týždni				
	Terapeutická odpoveď n/N (%)	Nedetegovateľnosť HBV DNA n/N (%)	Sérokonverzia HbeAg n/N (%)	Normalizácia ALT n/N (%)	Virologický zvrat* n/N (%)
HBeAg-pozitívni					
< 300 kópií/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kópií/ml až < 3 \log_{10} kópií/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
$\geq 3 \log_{10}$ kópií/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negatívni					
< 300 kópií/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kópií/ml až < 3 \log_{10} kópií/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
$\geq 3 \log_{10}$ kópií/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = neaplikovateľné

* Virologický zvrat: definícia "1 log nad najnižšou hodnotou" vyhodnotená v 104. týždni

Klinické skúšanie NV-02B-015

Výsledky účinnosti a bezpečnosti štúdie NV-02B-007 (GLOBE) sa potvrdili v štúdiu NV-02B-015. Toto klinické skúšanie je randomizovaná, dvojito slepá štúdia fázy III porovnávajúca telbivudín 600 mg raz denne s lamivudínom 100 mg raz denne v liečbe trvajúcej 104 týždňov u 332 HBeAg-pozitívnych a HBeAg-negatívnych čínskych pacientov s chronickou hepatitídou B, ktorí predtým neboli liečení nukleozidmi.

Klinické skúšanie CLDT600A2303 - klinické výsledky počas 208 týždňov

Klinické skúšanie CLDT600A2303 bolo otvorené pokračovanie trvajúce 104 týždňov u pacientov s kompenzovanou chronickou hepatitídou B, ktorí boli predtým 2 roky liečení telbivudínom, zahŕňajúce pacientov zo skúšaní NV-02B-007 (GLOBE) a NV-02B-015 a poskytujúce údaje o účinnosti a bezpečnosti po 156 a 208 týždňoch pokračujúcej liečby telbivudínom. Pacienti s nedetegovateľnou HBV DNA po 24 týždňoch mali lepšie výsledky po 156 a 208 týždňoch (Tabuľka 8).

Tabuľka 8 Analýza účinnosti podľa súhrnných údajov z klinických skúšaní NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 a CLDT600A2303

	52. týždeň	104. týždeň	156. týždeň	208. týždeň
<i>HBeAg-pozitívni pacienti (n = 293*)</i>				
Zachovaná nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópií/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
Zachovaná nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópií/ml) s nedetegovateľnou HBV DNA po 24. týždni	99,4 % (161/162)	94,5 % (150/158)	86,7 % (130/150)	87,9 % (109/124)
Kumulatívne podiely sérokonverzie HBeAg (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Kumulatívne podiely sérokonverzie HBeAg u pacientov s nedetegovateľnou HBV DNA po 24. týždni (%)	48,8 % (65/162)	52,5 % (85/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Zachovaná normalizácia ALT	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
<i>HBeAg-negatívni pacienti (n = 209*)</i>				
Zachovaná nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópií/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
Zachovaná nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópií/ml) s nedetegovateľnou HBV DNA po 24. týždni	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Zachovaná normalizácia ALT	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

* Podskupinu bez rezistencie vírusu pri zaradení do klinického skúšania CLDT600A2303 tvorilo 502 pacientov (293 HBeAg-pozitívnych a 209 HBeAg-negatívnych).

Klinické skúšanie CLDT600ACN04E1 - vplyv liečby na histológiu pečene

V klinickom skúšaní CLDT600ACN04E1 boli u 57 pacientov s dostupnými párovými biopsiami odobratými pri zaradení do skúšania a po liečbe trvajúcej v priemere 260,8 týždňov vyhodnotené zmeny histológie pečene (38 HBeAg-pozitívnych a 19 HBeAg-negatívnych pacientov).

- Priemerná východisková hodnota Knodellovoho nekroinflamačného skóre 7,6 (SD 2,9) sa zlepšila ($p < 0,0001$) na 1,4 (SD 0,9) s priemernou zmenou -6,3 (SD 2,8). Knodellovo nekroinflamačné skóre ≤ 3 (žiadny alebo minimálny nekrotický zápal) sa pozorovalo u 98,2 % (56/57) pacientov.
- Priemerná východisková hodnota Ishakovho skóre 2,2 (SD 1,1) sa zlepšila ($p < 0,0001$) na 0,9 (SD 1,0) s priemernou zmenou -1,3 (SD 1,3). Ishakovo fibrózne skóre ≤ 1 (žiadna alebo minimálna fibróza) sa pozorovalo u 84,2 % (48/57) pacientov.

Zmeny Knodellovoho nekroinflamačného a Ishakovho skóre boli podobné u HBeAg-pozitívnych a HBeAg-negatívnych pacientov.

CLDT600A2303 - pretrvávajúce odpovedi HBeAg po ukončení liečby

Do klinického skúšania CLDT600A2303 boli zaradení HBeAg-pozitívni pacienti zo skúšania NV-02B-007 (GLOBE) alebo NV-02B-015 na následné sledovanie po ukončení liečby. Títo pacienti ukončili ≥ 52 týždňov liečby telbivudínom a vykazovali vymiznutie HBeAg počas ≥ 24 týždňov, s HBV DNA $< 5 \log_{10}$ kópií/ml pri poslednej návšteve počas liečby. Medián trvania liečby bol 104 týždňov. Po mediáne obdobia následného sledovania bez liečby 120 týždňov sa u väčšiny HBeAg-pozitívnych pacientov liečených telbivudínom pozorovalo pretrvávajúce vymiznutie HBeAg (83,3 %; 25/30) a pretrvávajúca sérokonverzia HBeAg (79,2 %; 19/24). Pacienti s pretrvávajúcou sérokonverziou HBeAg mali v priemere HBV DNA 3,3 \log_{10} kópií/ml a 73,7 % malo HBV DNA $< 4 \log_{10}$ kópií/ml.

Klinická rezistencia

Test genotypovej rezistencie sa vykonal v klinickom skúšaní NV-02B-007 (GLOBE; $n = 680$) u pacientov s virologickým rebound (potvrdené zvýšenie $\geq 1 \log_{10}$ kópií/ml HBV DNA oproti najnižšej hodnote).

V 48. týždni malo virologický rebound s detegovateľnými mutáciami rezistencie HBV 5 % (23/458) HBeAg-pozitívnych a 2 % (5/222) HBeAg-negatívnych pacientov.

Klinické skúšania NV-02B-007 (GLOBE) a CLDT600A2303 - kumulatívny výskyt genotypovej rezistencie

Pôvodná analýza kumulatívnej genotypovej rezistencie po 104 a 208 týždňoch sa zakladala na populácii ITT a zahŕňala všetkých pacientov, ktorí pokračovali v liečbe do 4 rokov, bez ohľadu na hladiny HBV DNA. Zo 580 pacientov pôvodne liečených telbivudínom v pivotnej štúdii NV-02B-007 (GLOBE) bolo 517 (89 %) zaradených do klinického skúšania CLDT600A2303 na pokračovanie liečby telbivudínom, ktoré trvalo do 208 týždňov. Z týchto 517 pacientov malo 159 pacientov (HBeAg-pozitívni=135, HBeAg-negatívni=24) detegovateľnú HBV DNA.

Kumulatívny výskyt genotypovej rezistencie bol do 104. týždňa 25,1 % (115/458) u HBeAg-pozitívnych pacientov a 10,8 % (24/222) u HBeAg-negatívnych pacientov.

V celkovej populácii ITT bol výskyt kumulatívnej rezistencie v 4. roku u HBeAg-pozitívnych pacientov 40,8 % (131/321) a u HBeAg-negatívnych pacientov 18,9 % (37/196).

Kumulatívny výskyt genotypovej rezistencie sa stanovil aj pomocou matematického modelu, ktorý zohľadňuje len pacientov s nedetegovateľnou HBV DNA na začiatku daného roka. V tejto analýze bol výskyt kumulatívnej rezistencie vo 4. roku u HBeAg-pozitívnych pacientov 22,3 % a u HBeAg-negatívnych pacientov 16,0 %.

Keď sa vezmú do úvahy pacienti s vírusovým zvratom do 104 týždňov v NV-02B-007 (GLOBE), miera rezistencie bola nižšia u pacientov s HBV DNA < 300 kópií/ml v 24. týždni ako u pacientov s HBV DNA ≥ 300 kópií/ml v 24. týždni. U HBeAg-pozitívnych pacientov s HBV DNA < 300 kópií/ml v 24. týždni bola rezistencia 1 % (3/203) v 48. týždni a 9 % (18/203) v 104. týždni, zatiaľ čo u pacientov s HBV DNA ≥ 300 kópií/ml bola rezistencia 8 % (20/247) v 48. týždni a 39 % (97/247) v 104. týždni. U HBeAg-negatívnych pacientov s HBV DNA < 300 kópií/ml v 24. týždni bola rezistencia 0 % (0/177) v 48. týždni a 5 % (9/177) v 104. týždni, zatiaľ čo u pacientov s HBV DNA ≥ 300 kópií/ml bola rezistencia 11 % (5/44) v 48. týždni a 34 % (15/44) v 104. týždni.

Profil genotypových mutácií a skrížená rezistencia

Genotypová analýza 203 vyhodnotiteľných párov vzoriek s HBV DNA ≥ 1 000 kópií/ml v 104. týždni (NV-02B-007 (GLOBE)) preukázala, že primárna mutácia spojená s rezistenciou proti telbivudínu bola rtM204I, často spojená s mutáciami rtL180M a rtL80I/V a zriedkavo s rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I a rtA200V. K východiskovým faktorom súvisiacim so vznikom genotypovej rezistencie proti lieku patrili: liečba lamivudínom, vyššia východisková HBV DNA, nižšia východisková sérová ALT a zvýšená telesná hmotnosť/BMI. Parametre odpovede počas liečby v 24. týždni, ktoré predikovali objavenie sa vírusu rezistentného proti lieku do 104. týždňa, boli HBV DNA > 300 kópií/ml a zvýšenie sérovej ALT.

Genotypová analýza 50 izolátov HBV v 208. týždni u pacientov liečených telbivudínom (CLDT600A2303) ukázala podobný profil rezistencie, aký sa zaznamenal v 104. týždni. Konverzie v miestach 80, 180 a polymorfných miestach 91, 229 sa vždy zistili v sekvenciách obsahujúcich mutáciu M204I, ktorá vyvoláva genotypovú rezistenciu. Tieto mutácie sú s najväčšou pravdepodobnosťou kompenzačné mutácie. Jedna izolovaná mutácia rtM204V a dve mutácie rtM204I/V/M sa zaznamenali u pacientov liečených telbivudínom, u ktorých došlo k vírusovému zvratu do 208. týždňa. Nezaznamenala sa žiadna nová mutácia.

Medzi analógmi nukleozidov HBV sa pozorovala skrížená rezistencia (pozri časť 4.4). V testoch založených na bunkách kmene HBV rezistentných proti lamivudínu, ktoré obsahovali buď mutáciu rtM204I, alebo dvojitzú mutáciu rtL180M/rtM204V, mali ≥ 1 000-násobne zníženú citlivosť na telbivudín. HBV so zakódovanými substitúciami rtN236T alebo rtA181V spojenými s rezistenciou proti adefoviru mal približne 0,3- a 4-násobnú zmenu citlivosti na telbivudín v bunkovej kultúre (pozri časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika telbivudínu po jednorazovom a opakovanom podávaní sa vyhodnotila u zdravých osôb a u pacientov s chronickou hepatitídou B. Farmakokinetika telbivudínu sa nesledovala pri odporúčanej dávke 600 mg u pacientov s chronickou hepatitídou B. Farmakokinetika telbivudínu je však podobná u oboch populácií.

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 600 mg telbivudínu zdravým osobám (n = 42) bola maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) telbivudínu $3,2 \pm 1,1$ µg/ml (priemer ± SD) a medián jej dosiahnutia bol 3,0 hodiny po dávke. Plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie telbivudínu od času ($AUC_{0-\infty}$) bola $28,0 \pm 8,5$ µg•h/ml (priemer ± SD). Typická variabilita medzi jedincami (CV%) pri meraní systémových expozícií (C_{max} , AUC) bola približne 30 %. Filmom obalené tablety obsahujúce 600 mg telbivudínu sú bioekvivalentné s 30 ml perorálneho roztoku telbivudínu (20 mg/ml).

Účinok jedla na perorálnu absorpciu

Absorpciu a expozíciu telbivudínu neovplyvnilo podanie jednorazovej dávky 600 mg spolu s jedlom.

Distribúcia

Väzba telbivudínu na bielkoviny ľudskej plazmy *in vitro* je nízka (3,3 %).

Biotransformácia

Po podaní ¹⁴C-telbivudínu ľuďom sa nenašli žiadne metabolity telbivudínu. Telbivudín nie je substrátom, inhibítorom ani induktorom enzymatického systému cytochrómu P450 (CYP450).

Eliminácia

Po dosiahnutí maximálnej koncentrácie plazmatická dostupnosť telbivudínu klesala biexponenciálne s konečným polčasom eliminácie ($t_{1/2}$) $41,8 \pm 11,8$ hodín. Telbivudín sa primárne eliminuje vylučovaním nezmenenej látky močom. Obličkový klírens telbivudínu sa približuje k normálnej rýchlosti glomerulárnej filtrácie, čo naznačuje, že filtrácia je hlavným mechanizmom vylučovania. Po jednorazovej perorálnej dávke 600 mg telbivudínu sa počas 7 dní nájde v moči asi 42 % dávky. Keďže vylučovanie obličkami je hlavnou dráhou eliminácie, pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek a tí, ktorí sa podrobujú hemodialýze, potrebujú úpravu intervalu medzi dávkami (pozri časť 4.2).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika telbivudínu je úmerná dávke v rozmedzí 25 až 1 800 mg. Rovnovážny stav sa dosiahol po 5 až 7 dňoch podávania raz denne, s približne 1,5-násobným zvýšením systémovej expozície, čo naznačuje, že skutočný polčas akumulácie je asi 5 hodín. Po podávaní dávky 600 mg telbivudínu raz denne boli minimálne plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave asi 0,2-0,3 µg/ml.

Osobitné populácie

Pohlavie

Vo farmakokinetike telbivudínu nie sú žiadne významné rozdiely súvisiace s pohlavím.

Rasa

Vo farmakokinetike telbivudínu nie sú žiadne významné rozdiely súvisiace s rasou.

Pediatrickí pacienti a starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Farmakokinetické štúdie sa nevykonali u pediatrických ani starších pacientov.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika telbivudínu po jednorazovej dávke (200, 400 a 600 mg) sa vyhodnotila u pacientov (bez chronickej hepatitídy B) s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek (stanovené podľa klírensu kreatinínu). Na základe výsledkov uvedených v Tabuľke 9 sa pri telbivudíne odporúča úprava intervalu medzi dávkami u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min (pozri časti 4.2 a 4.4).

Tabuľka 9 Farmakokinetické parametre (priemer ± SD) telbivudínu u osôb s rôznym stupňom funkcie obličiek

	Funkcia obličiek (klírens kreatinínu v ml/min)				
	Normálna (> 80) (n = 8) 600 mg	Ľahké poškodenie (50-80) (n = 8) 600 mg	Stredne ťažké poškodenie (30-49) (n = 8) 400 mg	Ťažké poškodenie (< 30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ hemodialýza (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_{RENAL} (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

Hemodialyzovaní pacienti s poruchou funkcie obličiek

Hemodialýza (do 4 hodín) znižuje systémovú expozíciu telbivudínu asi o 23 %. Po úprave intervalu medzi dávkami pre klírens kreatinínu nie je potrebná žiadna ďalšia úprava dávky počas pravidelnej hemodialýzy (pozri časť 4.2) Telbivudín sa má podávať po hemodialýze.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika telbivudínu sa sledovala u pacientov (bez chronickej hepatitídy B) s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene a u niekoľkých pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene. Vo farmakokinetike telbivudínu neboli žiadne významné zmeny pri porovnaní osôb s poškodením a bez poškodenia funkcie pečene. Výsledky týchto štúdií naznačujú, že u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Telbivudín nevykazoval žiadny karcinogénny potenciál. V štandardných skúškach reprodukčnej toxicity sa nezistil žiadny dôkaz o priamom toxickom účinku telbivudínu. U králikov dávky telbivudínu, ktoré vyvolali 37-násobné hladiny expozície oproti expozícii pozorovanej u ľudí pri terapeuticko-dávke (600 mg), sa spájali so zvýšenou incidenciou potratov a predčasného pôrodu. Tento účinok sa považoval za následok toxicity u samíc.

Fertilita sa hodnotila v bežných štúdiách vykonaných na dospelých potkanoch a ako súčasť štúdie juvenilnej toxicity.

U dospelých potkanov sa fertilita znížila, keď sa samcom a samiciam potkana podával telbivudín v dávkach 500 alebo 1000 mg/kg/deň (nižší index fertility v porovnaní so súbežnou kontrolnou skupinou). Abnormality morfológie alebo funkcie spermíí sa nevyskytli a semenníky a vaječníky nevykazovali histologické zvláštnosti.

V iných štúdiách sa nepozoroval žiadny dôkaz zhoršenej fertility, keď buď samci, alebo samice potkana dostávali dávky až do 2000 mg/kg/deň a páрили sa s potkanmi, ktorým sa liečivo nepodalo (systémové hladiny expozície približne 6-14-násobne vyššie oproti tým, ktoré sa dosahujú u ľudí).

V štúdiu juvenilnej toxicity dostávali potkany liečivo od 14. do 70. dňa po narodení a páрили sa s potkanmi, ktorým sa liečivo podávalo rovnako (nepáрили sa so súrodencami). Fertilita bola znížená u dvojíc, ktoré dostávali > 1000 mg/kg/deň, čo sa preukázalo poklesom indexov fertility a párenia a zníženou mierou počatia. Neovplyvnilo to však parametre vaječníkov a maternice tých samíc, ktoré sa úspešne páрили.

Hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) vzhľadom na účinky na parametre fertility a párenia bola 250 mg/kg/deň, čo predstavovalo expozície 2,5- až 2,8-násobne vyššie, ako je expozícia, ktorá sa dosiahne terapeutickou dávkou u ľudí s normálnou funkciou obličiek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina benzoová (E210)
sodná soľ sacharínu
mučenková aróma
hydroxid sodný
kyselina citrónová bezvodá
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Spotrebujte do 2 mesiacov od otvorenia fľaše.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

300 ml fľaša z hnedého skla s detským bezpečnostným uzáverom, ktorý obsahuje polypropylénový tesniaci disk a istiaci krúžok, polypropylénová odmerka s vyrazenou stupnicou od 5 do 30 ml, dielikovaná po 5 ml, a polypropylénová perorálna striekačka so stupnicou od 1 ml do 10 ml, dielikovaná po 0,5 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/388/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. apríl 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. december 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UPLNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALI

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Sebivo 600 mg filmom obalené tablety
telbivudín

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 600 mg telbivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.
Tabletu nehryzte, nelámate a nedrvtite.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/07/388/001 28 filmom obalených tabliet
EU/1/07/388/002 98 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJE

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PISME

Sebivo 600 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Sebivo 600 mg filmom obalené tablety
telbivudín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM A VNÚTORNOM OBALE
ŠKATULE A ŠTÍTOK NA FĽAŠI**

1. NÁZOV LIEKU

Sebivo 20 mg/ml perorálny roztok
telbivudín

2. LIEČIVO

Každý ml obsahuje 20 mg telbivudínu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj sodík. Ďalšie údaje pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok

1 fľaša obsahujúca 300 ml perorálneho roztoku [len škatuľa]

1 odmerka + 1 perorálna striekačka [len škatuľa]

300 ml [len štítok na fľaši]

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Spotrebujte do 2 mesiacov od otvorenia fľaše.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Neuchovávajúte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/388/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sebivo 20 mg/ml [len škatuľa]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD [len škatuľa]

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM [len škatuľa]

PC:
SN:
NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Sebivo 600 mg filmom obalené tablety telbivudín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Sebivo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sebivo
3. Ako užívať Sebivo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sebivo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Sebivo a na čo sa používa

Sebivo obsahuje liečivo telbivudín. Sebivo patrí do skupiny liekov nazvaných antivirotiká, ktoré sa používajú na liečbu infekcií spôsobených vírusmi.

Sebivo sa používa na liečbu dospelých s chronickou hepatítidou B. O začatí liečby Sebivom sa má uvažovať len vtedy, ak nie je možné alebo vhodné použiť iný liek, pri ktorom je menšia pravdepodobnosť, že si voči nemu vírus hepatitídy B vytvorí rezistenciu. Váš lekár rozhodne, ktorý liek je pre vás najvhodnejší.

Hepatitída B je spôsobená infekciou vírusom hepatitídy B, ktorý sa množí v pečeni a spôsobuje poškodenie pečene. Liečba Sebivom znižuje množstvo vírusu hepatitídy B v tele zastavením jeho rastu, čím sa znižuje poškodenie pečene a zlepšuje funkcia pečene.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sebivo

Neužívajte Sebivo

- ak ste alergický na telbivudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dostávate liečbu pegylovaným alebo štandardným interferénom alfa (pozri „Užívanie iných liekov“).

Ak sa vás to týka, **neužívajte Sebivo. Porozprávajte sa so svojim lekárom.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Sebivo, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo ste mali ťažkosti s obličkami. Váš lekár možno rozhodne o vykonaní laboratórnych skúšok pred a počas liečby, aby si overil, či vaše obličky správne fungujú. V závislosti od výsledkov týchto skúšok vám lekár môže odporučiť, aby ste zmenili časový rozvrh užívania Sebiva.
- ak trpíte cirhózou pečene (vážne ochorenie, ktoré spôsobuje „stvrdnutie“ pečene). Váš lekár vás v takom prípade bude chcieť starostlivejšie sledovať.
- ak ste mali transplantáciu pečene.
- ak užívate lieky, ktoré môžu spôsobovať svalové problémy (porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, ak si nie ste istý).
- ak ste infikovaný HIV, hepatitídou C alebo D, alebo sa liečite inými antivirotikami.

Ak sa vás to týka, **povedzte o tom svojmu lekárovi skôr, ako užijete Sebivo.**

Počas liečby Sebivom:

- Sebivo môže spôsobovať pretrvávajúcu nevysvetlenú svalovú slabosť alebo bolesť svalov (myopatia). Príznaky vo svaloch sa môžu zhoršovať a stať sa závažnými, niekedy viesť k rozpadu svalov (rabdomyolýza), čo môže vyvolať poškodenie obličiek.
- Menej často môže Sebivo vyvolať zníženú citlivosť, mravčenie, bolesť a/alebo pocit pálenia v ramenách a/alebo nohách (periférna neuropatia).

Ak sa u vás počas liečby Sebivom vyskytne niektorý z týchto príznakov, **ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi.**

Ďalšie vedľajšie účinky lieku tohto typu

Sebivo môže spôsobovať nadbytok kyseliny mliečnej v krvi (laktátová acidóza), ktorý sa zvyčajne spája so zväčšením pečene (hepatomegália). Laktátová acidóza je zriedkavý, ale závažný vedľajší účinok, ktorý príležitostne môže skončiť smrťou. Počas podávania Sebiva vás lekár bude pravidelne vyšetrovať. Ak sa u vás počas užívania Sebiva vyskytnú bolesť svalov, silná a pretrvávajúca bolesť žalúdka s nutkaním na vracanie a vracaním, závažné a pretrvávajúce ťažkosti s dýchaním, únava alebo nepríjemné pocity v bruchu, **ihneď** o tom povedzte svojmu lekárovi.

U niektorých ľudí sa môžu objaviť veľmi vážne príznaky hepatitídy, keď prestanú užívať lieky, ako je Sebivo. Po skončení liečby Sebivom vás lekár bude sledovať váš zdravotný stav a robiť pravidelné krvné skúšky, aby skontroloval vašu pečeň. Okamžite povedzte svojmu lekárovi o akýchkoľvek nových alebo neobvyklých príznakoch, ktoré si všimnete po skončení liečby (pozri „Ak prestanete užívať Sebivo“ v časti 3 tejto písomnej informácie).

Dávajte pozor, aby ste neoviazali iných ľudí

Aj keď užívate Sebivo, ešte vždy môžete nakaziť iných vírusom hepatitídy B (HBV) sexuálnym kontaktom alebo kontaktom s nakazenou krvou alebo inými telesnými tekutinami. Ak máte pohlavný styk s partnerom, ktorý nie je imúnny proti hepatitíde B, vždy použite kondómy a zabráňte akejkoľvek inej výmene telesných tekutín. Nikdy nepoužívajte spolu s inými injekčné ihly. Nepoužívajte spolu s inými osobné veci, na ktorých by mohla byť krv alebo iné telesné tekutiny, napríklad zubné kefky alebo žiletky na holenie. Je dostupná vakcína, ktorá bráni nakazeniu HBV.

Deti a dospelí

Použitie Sebiva sa neodporúča u detí a dospelých.

Iné lieky a Sebivo

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Váš lekár alebo lekárnik musia o iných liekoch vedieť, pretože Sebivo sa z tela vylučuje najmä obličkami do moču a niektoré lieky by mohli ovplyvniť funkciu vašich obličiek.

Neužívajte Sebivo, ak používate pegylovaný alebo štandardný interferón alfa (pozri „Neužívajte Sebivo“), pretože kombinácia týchto liekov u vás môže zvýšiť riziko vzniku periférnej neuropatie (strata citlivosti, mravčenie a/alebo pocit pálenia v ramenách a/alebo nohách). Ak dostávate liečbu interferénom, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

- Neužívajte Sebivo počas tehotenstva, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania Sebiva počas tehotenstva.
- Ak máte hepatitídu B a otehotníte, porozprávajte sa so svojim lekárom, ako môžete najlepší chrániť svoje dieťa. Sebivo môže znížiť riziko prenosu vírusu hepatitídy B na vaše nenarodené dieťa, ak sa užíva v kombinácii s imunoglobulínom proti hepatitíde B a vakcínou proti hepatitíde B.
- Počas liečby Sebivom nedojčíte. Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Sebivo má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Ak náhla počas užívania tohto lieku závraty, nevedte vozidlo, nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Sebivo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko Sebiva užívať

Odporúčaná dávka Sebiva je jedna 600 mg tableta raz denne. Tabletu užívajte každý deň približne v rovnakom čase.

Tableta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Prehltnite ju celú a zapite vodou. Tabletu nežujte, nelámate ani nedrvtite.

Ak máte ťažkosti s obličkami, možno budete musieť užívať Sebivo menej často. Ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti s obličkami, povedzte o tom svojmu lekárovi.

Ako dlho užívať Sebivo

Pokračujte v užívaní Sebiva každý deň tak dlho, ako vám povie váš lekár. Nemeňte dávku a neprestaňte užívať Sebivo bez toho, aby ste sa porozprávali so svojim lekárom. Tento liek je určený na dlhodobú liečbu, ktorá možno bude trvať mesiace alebo roky. Lekár bude pravidelne kontrolovať váš stav, aby si overil, či liečba má želaný účinok.

Ak užívate viac Sebiva, ako máte

Ak ste užili príliš veľa Sebiva alebo ak niekto iný omylom užije vaše tablety, ihneď vyhľadajte pomoc u svojho lekára alebo v nemocnici. Vezmite si so sebou balenie tabliet a ukážte ho lekárovi.

Ak zabudnete užiť Sebivo

- Ak zabudnete užiť Sebivo, užite ho hneď, keď si spomeniete, a potom užite ďalšiu dávku v riadnom čase.
- Ak ďalšiu dávku máte užiť do 4 hodín, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli, a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu. Môže to zvýšiť pravdepodobnosť vzniku neželaných vedľajších účinkov. Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, ak si nie ste istý, čo máte urobiť.

Ak prestanete užívať Sebivo

Ukončenie liečby Sebivom môže mať za následok zhoršenie infekcie hepatitídou B, t.j. rozvinutie choroby a abnormálne výsledky testov (zvýšenie vírusovej záťaže, zvýšenie ALT). Neprestaňte užívať Sebivo, pokiaľ vám to nepovie váš lekár. Počas užívania Sebiva dbajte o to, aby ste nezostali bez zásoby Sebiva.

Keď skončíte liečbu Sebivom, váš lekár bude sledovať váš zdravotný stav a robiť pravidelné krvné skúšky, aby skontroloval vašu pečeň, pretože po ukončení liečby sa infekcia hepatitídou B môže zhoršiť alebo začne byť veľmi vážna. Okamžite povedzte svojmu lekárovi o akýchkoľvek nových alebo neobvyklých príznakoch, ktoré si všimnete po skončení liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné:

- Pretrvávajúca svalová slabosť alebo bolesť svalov
- Znížená citlivosť, mravčenie, bolesť a/alebo pocit pálenia v ramenách a/alebo nohách

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto účinkov, **ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi.**

Sebivo môže spôsobovať aj ďalšie vedľajšie účinky:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- Závraty, bolesť hlavy
- Kašeľ
- Hnačka, nutkanie na vracanie (nauzea), horúca žalúdk (brucha)
- Kožné vyrážky
- Únava
- Výsledky krvných testov ukážu vyššie hladiny niektorých pečeňových enzýmov (napríklad ALT, AST), amylázy, lipázy alebo kreatínkinázy

Menej časté (môžu postihnúť až 1 z 100 ľudí)

- Bolesť kĺbov
- Pretrvávajúca svalová slabosť alebo bolesť svalov (myopatia/myozitída), svalové kŕče
- Bolesť chrbta, rúk a bokov
- Znížená citlivosť, mravčenie, bolesť a/alebo pocit pálenia v ramenách a/alebo nohách alebo okolo úst
- Bolesť v dolnej časti chrbta alebo bedrovom kĺbe, ktorá môže vyžarovať do nohy (zápal sedacieho nervu)
- Porucha chuti
- Zníženie sa chorý (celková nevoľnosť)

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- Nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi (laktátová acidóza)
- Rozpad svalov (rabdomyolýza)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Sebivo

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak je balenie poškodené alebo nesie známky nedovoleného zaobchádzania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Sebivo obsahuje

- Liečivo je telbivudín. Každá tableta obsahuje 600 mg telbivudínu.
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza; povidón; sodná soľ karboxymetylskrobu; koloidný oxid kremičitý bezvodý; magnéziumstearát; hypromelóza; oxid titaničný (E171); mastenec; makrogol.

Ako vyzerá Sebivo a obsah balenia

Sebivo filmom obalené tablety sú biele až slabo žltkavé oválne filmom obalené tablety s označením „LDT“ vytlačeným na jednej strane.

Sebivo filmom obalené tablety sa dodávajú v baleniach po 28 alebo 98 tabletoch. Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgie/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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Písomná informácia pre používateľa

Sebivo 20 mg/ml perorálny roztok telbivudín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Sebivo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sebivo
3. Ako užívať Sebivo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sebivo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Sebivo a na čo sa používa

Sebivo obsahuje liečivo telbivudín. Sebivo patrí do skupiny liekov nazvaných antivirotiká, ktoré sa používajú na liečbu infekcií spôsobených vírusmi.

Sebivo sa používa na liečbu dospelých s chronickou hepatítidou B. O začatí liečby Sebivom sa má uvažovať len vtedy, ak nie je možné alebo vhodné použiť iný liek, pri ktorom je menšia pravdepodobnosť, že si voči nemu vírus hepatitídy B vytvorí rezistenciu. Váš lekár rozhodne, ktorý liek je pre vás najvhodnejší.

Hepatitída B je spôsobená infekciou vírusom hepatitídy B, ktorý sa množí v pečeni a spôsobuje poškodenie pečene. Liečba Sebivom znižuje množstvo vírusu hepatitídy B v tele zastavením jeho rastu, čím sa znižuje poškodenie pečene a zlepšuje funkcia pečene.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sebivo

Neužívajte Sebivo

- ak ste alergický na telbivudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dostávate liečbu pegylovaným alebo štandardným interferénom alfa (pozri „Užívanie iných liekov“).

Ak sa vás to týka, **neužívajte Sebivo. Porozprávajte sa so svojim lekárom.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Sebivo, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo ste mali ťažkosti s obličkami. Váš lekár možno rozhodne o vykonaní laboratórnych skúšok pred a počas liečby, aby si overil, či vaše obličky správne fungujú. V závislosti od výsledkov týchto skúšok vám lekár môže odporučiť, aby ste zmenili časový rozvrh užívania Sebiva.
- ak trpíte cirhózou pečene (vážne ochorenie, ktoré spôsobuje „stvrdnutie“ pečene). Váš lekár vás v takom prípade bude chcieť starostlivejšie sledovať.
- ak ste mali transplantáciu pečene.
- ak užívate lieky, ktoré môžu spôsobovať svalové problémy (porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, ak si nie ste istý).
- ak ste infikovaný HIV, hepatitídou C alebo D, alebo sa liečite inými antivirotikami.

Ak sa vás to týka, **povedzte o tom svojmu lekárovi skôr, ako užijete Sebivo.**

Počas liečby Sebivom:

- Sebivo môže spôsobovať pretrvávajúcu nevysvetlenú svalovú slabosť alebo bolesť svalov (myopatia). Príznaky vo svaloch sa môžu zhoršovať a stať sa závažnými, niekedy viesť k rozpadu svalov (rabdomyolýza), čo môže vyvolať poškodenie obličiek.
- Menej často môže Sebivo vyvolať zníženú citlivosť, mravčenie, bolesť a/alebo pocit pálenia v ramenách a/alebo nohách (periférna neuropatia).

Ak sa u vás počas liečby Sebivom vyskytne niektorý z týchto príznakov, **ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi.**

Ďalšie vedľajšie účinky lieku tohto typu

Sebivo môže spôsobovať nadbytok kyseliny mliečnej v krvi (laktátová acidóza), ktorý sa zvyčajne spája so zväčšením pečene (hepatomegália). Laktátová acidóza je zriedkavý, ale závažný vedľajší účinok, ktorý príležitostne môže skončiť smrťou. Počas podávania Sebiva vás lekár bude pravidelne vyšetrovať. Ak sa u vás počas užívania Sebiva vyskytnú bolesť svalov, silná a pretrvávajúca bolesť žalúdka s nutkaním na vracanie a vracaním, závažné a pretrvávajúce ťažkosti s dýchaním, únava alebo nepríjemné pocity v bruchu, **ihneď** o tom povedzte svojmu lekárovi.

U niektorých ľudí sa môžu objaviť veľmi vážne príznaky hepatitídy, keď prestanú užívať lieky, ako je Sebivo. Po skončení liečby Sebivom vás lekár bude sledovať váš zdravotný stav a robiť pravidelné krvné skúšky, aby skontroloval vašu pečeň. Okamžite povedzte svojmu lekárovi o akýchkoľvek nových alebo neobvyklých príznakoch, ktoré si všimnete po skončení liečby (pozri „Ak prestanete užívať Sebivo“ v časti 3 tejto písomnej informácie).

Dávajte pozor, aby ste nezatrazili iných ľudí

Aj keď užívate Sebivo, ešte vždy môžete nakaziť iných vírusom hepatitídy B (HBV) sexuálnym kontaktom alebo kontaktom s nakazenou krvou alebo inými telesnými tekutinami. Ak máte pohlavný styk s partnerom, ktorý nie je imúnny proti hepatitíde B, vždy použite kondómy a zabráňte akejkoľvek inej výmene telesných tekutín. Nikdy nepoužívajte spolu s inými injekčné ihly. Nepoužívajte spolu s inými osobné veci, na ktorých by mohla byť krv alebo iné telesné tekutiny, napríklad zubné kefky alebo žiletky na holenie. Je dostupná vakcína, ktorá bráni nakazeniu HBV.

Deti a dospelí

Použitie Sebiva sa neodporúča u detí a dospelých.

Iné lieky a Sebivo

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Váš lekár alebo lekárnik musia o iných liekoch vedieť, pretože Sebivo sa z tela vylučuje najmä obličkami do moču a niektoré lieky by mohli ovplyvniť funkciu vašich obličiek.

Neužívajte Sebivo, ak používate pegylovaný alebo štandardný interferón alfa (pozri „Neužívajte Sebivo“), pretože kombinácia týchto liekov u vás môže zvýšiť riziko vzniku periférnej neuropatie (strata citlivosti, mravčenie a/alebo pocit pálenia v ramenách a/alebo nohách). Ak dostávate liečbu interferénom, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

- Neužívajte Sebivo počas tehotenstva, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania Sebiva počas tehotenstva.
- Ak máte hepatitídu B a otehotníte, porozprávajte sa so svojim lekárom, ako môžete najlepší chrániť svoje dieťa. Sebivo môže znížiť riziko prenosu vírusu hepatitídy B na vaše nenarodené dieťa, ak sa užíva v kombinácii s imunoglobulínom proti hepatitíde B a vakcínou proti hepatitíde B.
- Počas liečby Sebivom nedojčíte. Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Sebivo má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Ak náhlym spôsobom počas užívania tohto lieku závraty, nevedzte vozidlo, nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

Sebivo obsahuje sodík

Perorálny roztok Sebivo obsahuje približne 47 mg sodíka v dávke 600 mg (30 ml). Ak dodržiavate diétu s kontrolovaným obsahom sodíka, poraďte sa so svojim lekárom.

3. Ako užívať Sebivo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko Sebiva užívať

Odporúčaná dávka Sebiva je 30 ml perorálneho roztoku (600 mg telbivudínu) raz denne. Užívajte Sebivo každý deň približne v rovnakom čase. Možno ho užívať s jedlom alebo bez jedla.

Podrobný návod na používanie Sebiva nájdete v časti „Pokyny na použitie“ na konci tejto písomnej informácie.

Odstráňte odmerku z fľaše a otvorte fľašu. Pomaly a opatrne lejte roztok z fľaše do odmerky, kým nenalejete predpísané množstvo. Ihneď vypite celý obsah odmerky.

Ak nemôžete presne odmerať predpísané množstvo len pomocou odmerky, použite perorálnu striekacu ihlu. Podrobný návod na jej použitie je uvedený v časti „Pokyny na použitie“.

Ak máte ťažkosti s obličkami, vaša dávka možno bude znížená. Ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti s obličkami, povedzte o tom svojmu lekárovi.

Ako dlho užívať Sebivo

Pokračujte v užívaní Sebiva každý deň tak dlho, ako vám povie váš lekár. Nemeňte dávku a neprestaňte užívať Sebivo bez toho, aby ste sa porozprávali so svojim lekárom. Tento liek je určený na dlhodobú liečbu, ktorá možno bude trvať mesiace alebo roky. Lekár bude pravidelne kontrolovať váš stav, aby si overil, či liečba má želaný účinok.

Ak užijete viac Sebiva, ako máte

Ak ste užili príliš veľa Sebiva alebo ak niekto iný omylom užije váš perorálny roztok, ihneď vyhľadajte pomoc u svojho lekára alebo v nemocnici. Vezmite si so sebou balenie lieku a ukážte ho lekárovi.

Ak zabudnete užiť Sebivo

- Ak zabudnete užiť Sebivo, užite ho hneď, keď si spomeniete, a potom užite ďalšiu dávku v riadnom čase.
- Ak ďalšiu dávku máte užiť do 4 hodín, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli, a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Môže to zvýšiť pravdepodobnosť vzniku neželaných vedľajších účinkov. Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, ak si nie ste istý, čo máte urobiť.

Ak prestanete užívať Sebivo

Ukončenie liečby Sebivom môže mať za následok zhoršenie infekcie hepatitídou B, to znamená zvinutie choroby a abnormálne výsledky testov (zvýšenie vírusovej záťaže, zvýšenie ALT). **Ne** prestaňte užívať Sebivo, pokiaľ vám to nepovie váš lekár. Počas užívania Sebiva dbajte o to, aby ste nezostali bez zásoby Sebiva.

Keď skončíte liečbu Sebivom, váš lekár bude sledovať váš zdravotný stav a robiť pravidelné krvné skúšky, aby skontroloval vašu pečeň, pretože po ukončení liečby sa infekcia hepatitídou B môže zhoršiť alebo začne byť veľmi vážna. Okamžite povedzte svojmu lekárovi o akýchkoľvek nových alebo neobvyklých príznakoch, ktoré si všimnete po skončení liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné:

- Pretrvávajúca svalová slabosť alebo bolesť svalov
- Znížená citlivosť, mravenčenie, bolesť a/alebo pocit pálenia v ramenách a/alebo nohách

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto účinkov, **ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi.**

Sebivo môže spôsobovať aj ďalšie vedľajšie účinky:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- Závraty, bolesť hlavy
- Kašeľ
- Horkosť, nutkanie na vracanie (nauzea), bolesť žalúdka (brucha)
- Kožné vyrážky
- Unava
- Výsledky krvných testov ukážu vyššie hladiny niektorých pečeňových enzýmov (napríklad ALT, AST), amylázy, lipázy alebo kreatínkinázy

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- Bolesť kĺbov
- Pretrvávajúca svalová slabosť alebo bolesť svalov (myopatia/myozitída), svalové kŕče
- Bolesť chrbta, šije a bokov
- Znížená citlivosť, mravčenie, bolesť a/alebo pocit pálenia v ramenách a/alebo nohách alebo okolo úst
- Bolesť v dolnej časti chrbta alebo bedrovom kĺbe, ktorá môže vyžarovať do nohy (zápal sedacieho nervu)
- Porucha chuti
- Cítite sa chorý (celková nevoľnosť)

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- Nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi (laktátová acidóza)
- Rozpad svalov (rabdomyolýza)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohu 1](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Sebivo

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku na fľaši. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Neuchováajte v mrazničke.

Spotrebujte do 2 mesiacov od otvorenia fľaše.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Sebivo obsahuje

- Liečivo je telbivudín. 30 ml perorálneho roztoku obsahuje 600 mg telbivudínu.
- Ďalšie zložky sú: kyselina benzoová, sodná soľ sacharínu, mučenková aróma, hydroxid sodný, bezvodá kyselina citrónová, čistená voda.

Ako vzerá Sebivo a obsah balenia

Sebivo 20 mg/ml perorálny roztok sa dodáva ako 300 ml číreho bezfarebného až svetložltého roztoku vo fľaši z hnedého skla s bielym detským bezpečnostným uzáverom, ktorý obsahuje polyetylénový tesniaci disk a istiaci krúžok. Balenie obsahuje perorálnu odmerku vyrobenú z polypropylénu, s vyrazenou stupnicou od 5 do 30 ml, dielikovanú po 5 ml, a polypropylénovú perorálnu striekačku so stupnicou od 1 ml do 10 ml, dielikovanú po 0,5 ml.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 21 2 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

POKYNY NA POUŽITIE

Pozorne si, prosím, prečítajte tieto pokyny, aby ste vedeli, ako správne používať roztok.

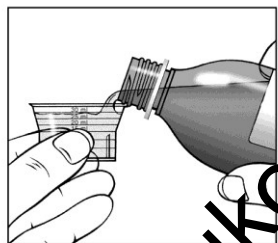


1. Fľaša obsahujúca perorálny roztok.
2. Detský bezpečnostný skrutkovací uzáver s istiacim krúžkom. Po použití fľašu vždy zavrite uzáverom.
3. Perorálna odmerka na odmeranie dávky. Odmerku po použití a vyčistení vždy vráťte na uzáver.
4. Perorálna striekačka na odmeranie dávky, ktoré nemožno presne odmerať pomocou odmerky.

Príprava dávky lieku pomocou odmerky

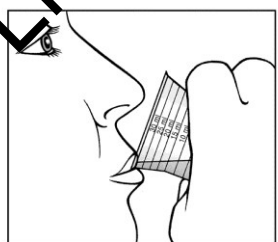


1. Odstráňte z fľaše odmerku.
2. Fľašu otvorte súčasným sťahom nadol (2a) a otočením (2b) detského bezpečnostného uzáveru doľava.

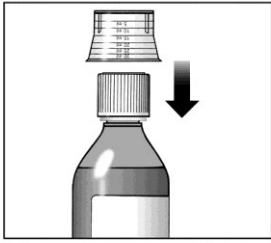


3. Pred naliatím roztoku do odmerky si overte, kde sa nachádza príslušná značka, aby ste sa vyvarovali prípadného plynutia alebo rozliatia roztoku. Držte odmerku vo výške očí a opatrne a pomaly nalejte predpísané množstvo roztoku z fľaše do odmerky, až kým roztok dosiahne horný okraj príslušnej značky.

Upozornenie: Ak je množstvo naliate do odmerky väčšie ako požadovaná dávka, prebytok vylejte do výlevky. Nenalejte ho späť do fľaše.

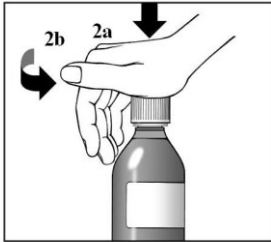


4. Roztok ihneď vypite alebo ho podajte pacientovi.
5. Fľašu pevne zavrite skrutkovacím uzáverom.

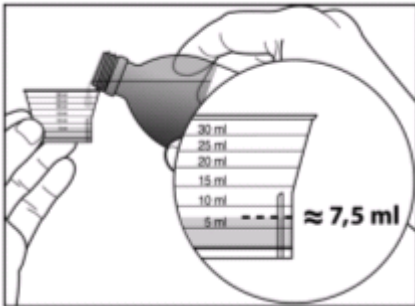


6. Ihneď vypláchnite odmerku vodou.
7. Vylejte vodu z odmerky, utrite odmerku čistou tkaninou a vráťte ju späť na uzáver fľaše.

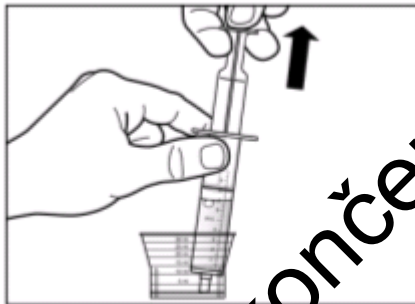
Príprava 6 ml dávky lieku pomocou perorálnej striekačky



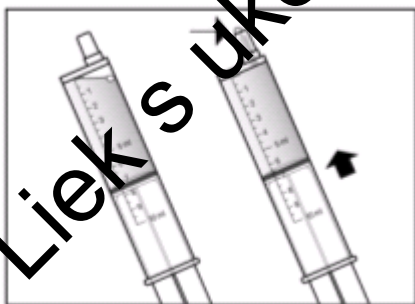
1. Odstráňte z fľaše odmerku.
2. Fľašu otvorte súčasným stlačením nadol (2a) a otočením (2b) detského bezpečnostného uzáveru doľava.



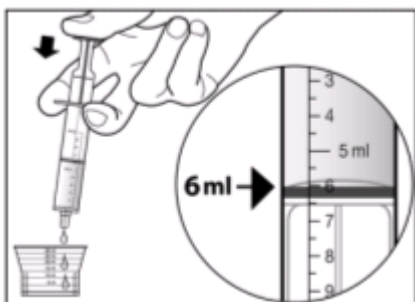
3. Pred naliatím roztoku do odmerky si overte, kde sa nachádzajú značky pre 5 a 10 ml, aby ste sa vyvarovali prípadného plytvania alebo rozliatia roztoku. Držte odmerku vo výške očí a opatrne a pomaly nalejte roztok z fľaše do odmerky, až kým dosiahne stred medzi značkami pre 5 ml a 10 ml.



4. Naberte všetok roztok z odmerky do striekačky.

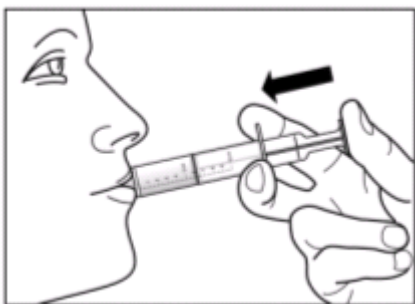


5. Obráťte striekačku do zvislej polohy a mierne ju nakloňte, aby vzduchové bubliny stúpili nahor.
6. Opatrne a pomaly stláčajte piest, aby ste vytlačili vzduch, až sa objaví kvapka roztoku.



7. Držte striekačku nad odmerkou.
8. Opatrne a pomaly stláčajte piest, až roztok dosiahne značku pre 6 ml.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie



9. Ihneď prehltnite roztok priamo zo striekačky.
10. Roztok, ktorý zostal v odmerke, vylejte do výlevky. Nenalejte ho späť do fľaše, pretože sa tým môže znečistiť.
11. Fľašu pevne zavrite.
12. Odmerku a striekačku vypláchnite čistou vodou.
13. Odmerku utrite čistou tkaninou a vráťte ju späť na uzáver fľaše.
14. Striekačku nechajte uschnúť na vzduchu a uschovajte ju spolu s fľašou.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA O
REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre telbivudín dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Na základe súhrnného prehľadu predloženého držiteľom rozhodnutia o registrácii s touto PSUR bolo pri telbivudíne celkovo hlásených 96 prípadov laktátovej acidózy, vrátane 54 prípadov ako sekundárnej udalosti pri závažnom základnom ochorení, napr. rabdomyolýze alebo myopatii, a 26 prípadov bez zjavnej primárnej príčiny, hoci sa často spájali so zvýšením CPK. Okrem toho sa počas sledovaného obdobia zaznamenalo jedno hlásenie z literatúry o prípade závažnej refraktérnej laktátovej acidózy u pacienta, ktorý dostával monoterapiu telbivudínom a u ktorého nebolo hlásené žiadne základné závažné ochorenie. Súhrnne sa zaznamenalo sedem fatálnych prípadov laktátovej acidózy, vrátane šiestich prípadov, v ktorých bola laktátová acidóza hlásená ako symptóm alebo sekundárna udalosť pri rabdomyolýze. Celkovo sa pripúšťa, že je naďalej ťažké jednoznačne určiť, či laktátová acidóza vyvoláva postihnutie svalstva, alebo či laktátová acidóza je následkom poškodenia svalstva.

Na základe dostupných dôkazov PRAC došiel k záveru, že SmPC telbivudínu sa má aktualizovať, aby sa zdôraznilo terajšie varovanie v časti 4.4 SmPC týkajúce sa laktátovej acidózy najmä upozornením na prípadný fatálny koniec pri laktátovej acidóze vyvolanej telbivudínom v súvislosti s rabdomyolýzou, a aby sa odstránila súčasná informácia v časti 4.8 SmPC podľa ktorej laktátová acidóza bola pri telbivudíne hlásená výlučne ako sekundárna udalosť (pretože to tak vždy nie je).

Vzhľadom na údaje uvedené v hodnotenej PSUR považuje pre PRAC zmeny v informáciách o lieku, ktorý obsahuje telbivudín, za odôvodnené.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre telbivudín je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho telbivudín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie