

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Sebivo 600 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg telbivudina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do rahlo rumenkasta filmsko obložena tableta ovalne oblike, z vtisnjeno oznako "DT" na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sebivo je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa B pri odraslih bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo in znaki virusne replikacije, stalno zvišanimi koncentracijami alanin-aminotransferaze (ALT) in histološko dokazanim aktivnim vnetjem in/ali fibrozo.

O začetku zdravljenja z zdravilom Sebivo velja razmisliti samo v primeru, da drugo protivirusno zdravilo z višjim genetskim pragom za rezistenco za posameznega bolnika ni na voljo ali ni primerno.

Glede podrobnosti študije in posebnih značilnosti bolnikov, na katerih temelji ta indikacija, glejte poglavje 5.1.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem kronične okužbe z virusom hepatitisa B.

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Priporočeni odmerek zdravila Sebivo je 600 mg (ena tableta) enkrat na dan.

Pri bolnikih, ki težko zaužijejo tablete, velja razmisliti o uporabi peroralne raztopine Sebivo.

##### *Spremljanje odziva med zdravljenjem*

Pokazalo se je, da odziv po 24 tednih zdravljenja lahko napove dolgoročen odziv (glejte preglednico 7 v poglavju 5.1). Za zagotavljanje popolne virusne supresije (vrednost HBV DNA manj kot 300 kopij/ml) je treba vrednosti HBV DNA izmeriti po 24 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki imajo po 24 tednih zdravljenja merljive vrednosti HBV DNA, je treba razmisliti o spremembi zdravljenja.

Za zagotavljanje nadaljnega odziva je treba meriti vrednosti HBV DNA vsakih 6 mesecev. Če pri bolniku kadarkoli po začetnem odzivu pride do pozitivnega izida testa HBV DNA, je treba razmisliti o spremembi zdravljenja. Izbira optimalnega zdravljenja naj temelji na testiranju rezistence.

### Trajanje zdravljenja

Optimalno trajanje zdravljenja ni znano. Pri odločanju o prenehanju zdravljenja je treba upoštevati naslednje:

- Pri HBeAg-pozitivnih bolnikih brez ciroze je treba zdravljenje izvajati vsaj 6-12 mesecev po potrditvi serokonverzije HBeAg (izguba HBeAg in HBV DNA s pojavom anti-HBe) ali do serokonverzije HBsAg ali do dokazanega prenehanja učinka zdravljenja. Vrednosti ALT in HBV DNA v serumu je treba po prekinitvi zdravljenja redno spremljati, da bi zaznali morebiten pozen virološki relaps.
- Pri HBeAg-negativnih bolnikih brez ciroze je treba zdravljenje izvajati vsaj do serokonverzije HBsAg ali do dokazanega prenehanja učinka zdravljenja. Pri dolgotrajnem zdravljenju, ki traja več kot 2 leti, je priporočeno, da zdravnik redno ponovno presoja, ali je nadaljevanje izbranega zdravljenja še vedno primerno za bolnika.

### Izpuščeni odmerki

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, lahko pozabljeni odmerek vzame le v primeru, da je do naslednjega predvidenega odmerka več kot 4 ure. Naslednji odmerek mora vzeti ob običajnem času.

### Starostniki (starost nad 65 let)

Ni razpoložljivih podatkov, na katerih bi temeljila posebna priporočila za odmerjanje pri ljudeh, starih več kot 65 let (glejte poglavje 4.4).

### Ledvična okvara

Pri bolnikih z očistkom kreatinina  $\geq 50$  ml/min ni potrebno prilagajati priporočenega odmerka telbivudina. Pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 50$  ml/min, vključno s tistimi s končno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo s hemodializo, je treba prilagoditi odmerjanje. Priporočeno je znižanje dnevnega odmerka z uporabo peroralne raztopine Sebivo, kot je prikazano spodaj v preglednici 1. Če bolnik ne more uporabljati peroralne raztopine, lahko kot drugo možnost uporablja filmsko obložene tablete Sebivo, odmerjanje pa je treba prilagoditi s podaljšanjem intervala med odmerki, kot je prikazano v preglednici 1.

**Preglednica 1 Prilagajanje sheme odmerjanja zdravila Sebivo pri bolnikih z okvaro ledvic**

očistek kreatinina (ml/min)	telbivudin 20 mg/ml peroralna raztopina, prilagajanje dnevnega odmerka	telbivudine 600 mg filmsko obložene tablete druga možnost** prilagajanja odmerka s podaljševanjem intervala med odmerki
$\geq 50$	600 mg (30 ml) enkrat dnevno	600 mg enkrat dnevno
30-49	400 mg (20 ml) enkrat dnevno	600 mg enkrat na 48 ur
$< 30$ (dializa ni potrebna)	200 mg (10 ml) enkrat dnevno	600 mg enkrat na 72 ur
KLO*	120 mg (6 ml) enkrat dnevno	600 mg enkrat na 96 ur

\* končna ledvična odpoved

\*\* če bolnik ne more uporabljati peroralne raztopine

Predlagane spremembe odmerjanja temeljijo na ekstrapolaciji in niso nujno optimalne. Varnost in učinkovitost navedenega prilagajanja odmerjanja nista klinično ocenjeni. Zato je pri teh bolnikih priporočeno skrbno klinično spremljanje.

### Bolniki s končno ledvično odpovedjo

Bolnikom s končno ledvično odpovedjo je treba zdravilo Sebivo aplicirati po končanem postopku hemodialize (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno prilagajati priporočenega odmerka zdravila Sebivo (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Sebivo pri pediatrični populaciji še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Zdravilo Sebivo je treba jemati peroralno, s hrano ali brez nje. Tablet se ne sme žvečiti, lomiti ali drobiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba kombinacije telbivudina s pegiliranim ali standardnim interferonom alfa (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Huda akutna poslabšanja kroničnega hepatitisa B, za katera je značilno prehodno zvišanje koncentracije ALT v serumu, so razmeroma pogosta. Po začetku protivirusnega zdravljenja se lahko pri nekaterih bolnikih ALT v serumu zviša, vrednosti HBV DNA v serumu pa znižajo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, zdravljenih s telbivudinom, je prišlo do poslabšanja v povprečju po 4 do 5 tednih. Do poslabšanja z zvišanjem ALT je prišlo pogosteje pri HBeAg-pozitivnih bolnikih kot pri HBeAg-negativnih. Pri bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo ob zvišanju ALT v serumu večinoma ne pride do zvišanih vrednosti bilirubina v serumu ali do drugih znakov odpovedi jeter. Tveganje za odpoved jeter – in poslabšanje hepatitisa kot posledico odpovedi jeter – je lahko pri bolnikih s cirozo večje. Zato je treba take bolnike skrbno spremljati.

O poslabšanjih hepatitisa so poročali tudi pri bolnikih, ki so zaključili zdravljenje hepatitisa B. Poslabšanja z zvišanjem ALT po zaključku zdravljenja so običajno povezana s porastom vrednosti HBV DNA v serumu in so v večini primerov spontano izzvenela. Vendar pa so poročali tudi o hudih poslabšanjih po zaključku zdravljenja, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Zato je treba delovanje jeter nadzorovati tako klinično kot z laboratorijskimi testi na rednih kontrolnih pregledih vsaj 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja hepatitisa B.

### Laktacidoza

V času trženja zdravila so poročali o redkih primerih laktacidoze pri uporabi telbivudina. Ti primeri so se pogosto pojavljali sekundarno pri drugih resnih stanjih (npr. pri rabdomiolizi) in/ali v povezavi z dogodki, ki so bili povezani z mišicami (npr. z miopatijo ali miozitisom). Kadar je bila laktacidoza sekundarni pojav, je bila v nekaj primerih povezana tudi s pankreatitisom, odpovedjo/steatozo jeter ali ledvično odpovedjo. V nekaj primerih laktacidoze, ki je bila posledica rabdomiolize, so poročali o smrtnem izidu. Bolnike je treba skrbno spremljati.

Zdravljenje s telbivudinom je treba prekiniti, če pride do metabolične acidoze/laktacidoze iz neznanega vzroka. Razvoj laktacidoze lahko nakazujejo običajno nenevarni prebavni simptomi, kot so navzea, bruhanje in bolečine v trebuhu.

## Vpliv na mišice

Poročali so o primerih miopatije in bolečin v mišicah ob uporabi telbivudina, do katerih je prišlo več tednov do več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8). V obdobju trženja telbivudina so poročali o primerih rhabdomiolize (glejte poglavje 4.8).

Pri vsakem bolniku z difuznimi nepojasnjenimi bolečinami v mišicah, povečano občutljivostjo mišic, njihovo šibkostjo ali miozitisom (ki je opredeljen kot miopatija s histološko potrjeno poškodbo mišic) je treba pomisliti na miopatijo, opredeljeno kot perzistentne nepojasnjene bolečine v mišicah in/ali šibkost mišic ne glede na stopnjo zvišanja vrednosti kreatin kinaze (CK). Bolnike je treba opozoriti, da nemudoma sporočijo, če pride do kakršnihkoli trdovratnih nepojasnjenih bolečin v mišicah, povečane občutljivosti mišic ali njihove šibkosti. Če bolnik opisuje katerega od navedenih simptomov, je treba mišice natančno pregledati in oceniti njihovo delovanje. Če je diagnoza miopatije potrjena, je treba zdravljenje s telbivudinom prekiniti.

Ni znano, ali je tveganje za miopatijo med zdravljenjem s telbivudinom povečano ob sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana z miopatijo (npr. statinov, fibratov ali ciklosporina). Pri odločanju za sočasno uporabo drugih zdravil, ki so povezana z miopatijo, morajo zdravniki skrbno pretehtati možne koristi in tveganja ter spremljati bolnike glede kakršnihkoli znakov ali simptomov, ki bi kazali na možnost miopatije.

## Periferna nevropatija

O periferni nevropatiji so občasno poročali pri bolnikih, ki so prejemali telbivudin. V primeru suma na periferno nevropatijo je treba ponovno pretehtati zdravljenje s telbivudinom (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasni uporabi telbivudina in pegiliranega interferona alfa-2a so v eni študiji opažali povečano tveganje za razvoj periferni nevropatije (glejte poglavje 4.5). Tudi pri drugih interferonih alfa (pegiliranih ali standardnih) takega povečanega tveganja ni mogoče izključiti. Razen tega tudi koristi zdravljenja s kombinacijo telbivudina in interferona alfa (pegiliranega ali standardnega) zaenkrat niso dokazane. Iz navedenih razlogov je uporaba kombinacije telbivudina s pegiliranim ali standardnim interferonom alfa kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

## Delovanje ledvic

Telbivudin se večinoma izloča preko ledvic, zato je pri bolnikih z očistkom kreatinina <50 ml/min, vključno s tistimi na hemodializi, priporočljivo prilagoditi intervale med odmerki. Učinkovitosti prilagajanja intervalov med odmerki niso klinično ocenili. Zato je treba pri bolnikih s podaljšanimi intervali med odmerki pazljivo spremljati virološki odziv (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

## Bolniki s cirozo brez dekompenzacije

Zaradi majhnega števila razpoložljivih podatkov (približno 3% vključenih bolnikov je imelo cirozo) je pri uporabi telbivudina pri bolnikih s cirozo potrebna posebna previdnost. Pri teh bolnikih je treba med zdravljenjem in po prekinitvi zdravljenja skrbno spremljati klinične, biokemične in virološke parametre, ki so povezani s hepatitisom B.

## Bolniki s cirozo z dekompenzacijo

O varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z dekompenzirano cirozo ni ustreznih podatkov.

## Bolniki, ki so bili že prej izpostavljeni zdravljenju z analogi nukleozidov/nukleotidov

*In vitro* telbivudin ni bil učinkovit proti sevu HBV z mutacijama rtM204V/rtL180M ali rtM204I (glejte poglavje 5.1). Zdravljenje s telbivudinom v monoterapiji ni ustrezno pri bolnikih z okužbo z virusom hepatitisa B z ugotovljeno rezistenco na lamivudin. Ni veliko možnosti, da bi zdravljenje s

telbivudinom v monoterapiji koristilo bolnikom, pri katerih več kot 24-tedensko zdravljenje z lamivudinom ni bilo virološko učinkovito. Zaenkrat ni kliničnih podatkov, na podlagi katerih bi lahko pri bolnikih, ki z lamivudinom dosegajo popolno virusno supresijo, ustrezno ocenili koristi in tveganja prehoda na zdravljenje s telbivudinom.

O zdravljenju s telbivudinom pri bolnikih z virusom hepatitisa B z enojno mutacijo rtN236T ali A181V, ki je rezistenten na adefovir ni podatkov. Rezultati preskusov na celični osnovi so pokazali, da je substitucija A181V, povezana z rezistenco na adefovir, 1,5- do približno 4-krat zmanjšala občutljivost za telbivudin.

### Bolniki s presajenimi jetri

Varnost in učinkovitost telbivudina pri bolnikih s presajenimi jetri nista znani.

### Starostniki

V klinične študije telbivudina ni bilo vključeno dovolj veliko število bolnikov, starih 65 let ali več, da bi lahko ugotovili, če se odzivajo drugače kot mlajše osebe. Na splošno je pri predpisovanju zdravila Sebivo starejšim ljudem potrebna previdnost, predvsem zaradi večje pogostosti zmanjšane delovanja ledvic zaradi spremljajočih bolezni ali sočasne uporabe drugih zdravil.

### Druge posebne skupine

Zdravila Sebivo niso raziskovali pri bolnikih, ki so poleg okužbe s virusom hepatitisa B sočasno okuženi še z drugim virusom (npr. pri bolnikih, ki so sočasno okuženi še s humanim virusom imunske pomanjkljivosti [HIV], z virusom hepatitisa C [HCV] ali z virusom hepatitisa D [HDV]).

### Splošno

Bolnike je treba opozoriti, da zdravljenje z zdravilom Sebivo ni pokazalo učinkov na zmanjševanje tveganja za prenos virusa hepatitisa B s spolnimi stiki ali z okuženo krvjo ali krvnimi pripravki.

Uporaba telbivudina skupaj z lamivudinom ni priporočljiva, saj so v študiji faze II opažali slabši odziv na zdravljenje s kombinacijo telbivudina in lamivudina v primerjavi z zdravljenjem samo s telbivudinom.

O učinkovitosti in varnosti drugih kombinacij protivirusnih zdravil s telbivudinom zaenkrat ni podatkov.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Ker se telbivudin izloča večinoma preko ledvic, lahko sočasna uporaba zdravila Sebivo s snovmi, ki vplivajo na delovanje ledvic (kot so aminoglikozidi, diuretiki Henlejeve zanke, pripravki s platino, vankomicin in amfotericin B), vpliva na plazemske koncentracije telbivudina in/ali sočasno uporabljenih zdravil. Pri uporabi kombinacij telbivudina s temi zdravili je potrebna previdnost. V stanju dinamičnega ravnovesja se farmakokinetične lastnosti telbivudina niso spremenile po večkratnem odmerjanju v kombinaciji z lamivudinom, adefovir, dipivoksilom, tenofovidizoproksil fumaratom, ciklosporinom ali pegiliranim interferonom alfa-2a. Tudi telbivudin ni vplival na farmakokinetične lastnosti lamivudina, adefovira, dipivoksila, tenofovidizoproksil fumarata ali ciklosporina. O vplivu telbivudina na farmakokinetične lastnosti pegiliranega interferona ni mogoče podati dokončnih zaključkov zaradi velike interindividualne variabilnosti koncentracij pegiliranega interferona alfa-2a. V kliničnem preskušanju s kombinacijo telbivudina 600 mg dnevno in subkutano aplikacijo pegiliranega interferona alfa-2a 180 mikrogramov enkrat na teden se je pokazalo, da je ta kombinacija povezana s povečanim tveganjem za razvoj periferne nevropatije. Mehanizem teh pojavov ni znan (glejte poglavje 4.4). Uporaba kombinacije telbivudina s katerikoli zdravilom, ki vsebuje interferon alfa, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Telbivudin ni niti substrat niti zaviralec ali induktor encimskega sistema citokroma P450 (CYP450) (glejte poglavje 5.2). Zato je možnost medsebojnih interakcij z zdravili preko CYP450 majhna.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Študije na živalih ne kažejo na neposredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). V študijah na brejih podganah in kuncih se je pokazalo, da telbivudin prehaja skozi placento. V študiji na brejih kuncih je prišlo do prezgodnje skotitve in/ali splava sekundarno zaradi toksičnosti pri materi.

Omejeno število kliničnih podatkov (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti) o izpostavljenosti telbivudinu v prvem trimesečju ne kaže na toksičnost telbivudina v smislu povzročanja malformacij, večje število podatkov (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) o izpostavljenosti v drugem in tretjem trimesečju pa ne kaže, da bi bil telbivudin lahko toksičen za plod/novorojenca.

Sebivo se sme uporabljati v nosečnosti samo, če koristi za mater presegajo potencialno tveganje za plod.

Iz literature je razvidno, da izpostavljenost telbivudinu v drugem in/tretjem trimesečju nosečnosti zmanjšuje tveganje za prenos virusa hepatitisa B z matere na plod, če mati prejema telbivudin poleg imunoglobulina proti hepatitisu B in cepiva proti hepatitisu B.

##### Dojenje

Telbivudin se pri podganah izloča v mleko. Ni znano, ali se telbivudin izloča v materino mleko pri človeku. Ženske, ki jemljejo Sebivo, ne smejo dojiti.

##### Plodnost

O vplivu telbivudina na moško ali ženske plodnost ni podatkov. V študijah o vplivu na sposobnost razmnoževanja odraslih podgan se je plodnost nekoliko zmanjšala, če so telbivudin dajali samcem in samicam. V ločeni študiji na mladih živalih, v katerih so telbivudin prav tako prejemale živali obeh spolov, so bili neželeni učinki na plodnost večji (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Sebivo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzročeni varnostni lastnosti

Osnova neželenih učinkov temelji večinoma na dveh študijah: NV-02B-007 (GLOBE) in NV-02B-015, v katerih je 1.699 bolnikov s kroničnim hepatitisom B prejemale dvojno slepo zdravljenje s telbivudinom v odmerku 600 mg/dan (n = 847) ali z lamivudinom (n = 852) 104 tedne.

V 104-tedenskih kliničnih študijah so neželene učinke, o katerih so poročali, po jakosti običajno opredelili kot blage ali zmerne. Najbolj pogosti neželeni učinki so bili zvišanje koncentracije kreatin kinaze v krvi stopnje 3 ali 4 (6,8%), utrujenost (4,4%), glavobol (3,0%) in navzea (2,6%).

## Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 2 so po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in pogostnosti naštetih neželeni učinki, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); pogostnost neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 2 Neželeni učinki**

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
redki*	laktacidoza
<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti	omotičnost, glavobol
občasni	periferna nevropatija, motnje okušanja, hipestezija, parestezija, išias
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
pogosti	kašelj
<b>Bolezni prebavil</b>	
pogosti	diareja, zvišana lipaza v krvi, navzea, bolečine v trebuhu
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
pogosti	izpuščaji
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
občasni	nevropatija/miozitis, artralgijska bolečina, mialgijska bolečina v okončinah, bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v vratu, ledvene bolečine
redki*	rabdomioliza
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
pogosti	utrujenost
občasni	splošno slabo počutje
<b>Preiskave</b>	
pogosti	zvišana vrednost kreatin-kinaze v krvi, zvišana vrednost alanin-aminotransferaze v krvi, zvišana vrednost amilaze v krvi
občasni	zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze

\* Navedene neželene učinke so odkrili s pomočjo spremljanja zdravila po njegovem prihodu na trg, niso pa jih opazili v kontroliranih kliničnih preskušanjih. Kategorijo pogostnosti so določili na podlagi statističnega izračuna glede na skupno število bolnikov, ki so prejeli telbivudin v kliničnih preskušanjih (n = 8.914).

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Zvišanje kreatin kinaze*

V združeni analizi podatkov iz študij NV-02B-007 (GLOBE) in NV-02B-015 je v 104 tednih zdravljenja prišlo do zvišanja CK stopnje 3 ali 4 ( $> 7 \times$  ULN (upper limit of normal) – zgornje meje normalnih vrednosti) pri 12,6% bolnikov, zdravljenih s telbivudinom, (n = 847) in pri 4,0% bolnikov, zdravljenih z lamivudinom (n = 846). Zvišanje CK je potekalo večinoma brez simptomov, vrednosti CK pa so se ob nadaljevanju zdravljenja praviloma znižale do naslednjega kontrolnega obiska.



### Poslabšanja z zvišanjem ALT

Incidence poslabšanj z zvišanjem alanin aminotransferaze (ALT) med zdravljenjem v obeh skupinah bolnikov glede na opredelitev Ameriškega združenja za proučevanje bolezni jeter AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (zvišanje ALT >2x izhodiščna vrednost in >10x ULN) so podrobneje navedene v spodnji preglednici 3.

**Preglednica 3 Povzetek poslabšanj z zvišanjem ALT med zdravljenjem – združeni rezultati študij NV-02B-007 (GLOBE) in NV-02B-015**

poslabšanje z zvišanjem ALT: zvišanje ALT >2 x izhodiščna vrednost in >10x ULN	lamivudin n/N (%)	telbivudin n/N (%)
skupaj	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
od izhodišča do 24. tedna	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
od 24. tedna do konca študije	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

V času zdravljenja je priporočljivo redno spremljanje delovanja jeter (glejte poglavje 4.4).

### Poslabšanja hepatitisa B po zaključku zdravljenja

Poročali so o hudih akutnih poslabšanjih hepatitisa B pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje hepatitisa B (vključno z zdravljenjem s telbivudinom) (glejte poglavje 4.4).

Incidence poslabšanj z zvišanjem alanin aminotransferaze (ALT) po zdravljenju v obeh skupinah bolnikov so podrobneje navedene v spodnji preglednici 4.

**Preglednica 4 Povzetek poslabšanj z zvišanjem ALT po zdravljenju – združeni rezultati študij NV-02B-007 (GLOBE) in NV-02B-015**

	lamivudin n/N (%)	telbivudin n/N (%)
poslabšanje z zvišanjem ALT zvišanje ALT >2 x izhodiščna vrednost in >10 x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

### Rezultati po 208 tednih

Po 104 tednih zdravljenja s telbivudinom se je 78% (530/680) bolnikov iz študije NV-02B-007 (GLOBE) in 82% (197/241) bolnikov iz študije NV-02B-015 vključilo v podaljšanje študije z oznako CLDT600A2303 (glejte poglavje 5.1), v katerem so nadaljevali z zdravljenjem do največ 208 tednov. Populacijo za oceno varnosti dolgotrajnega zdravljenja je sestavljalo 655 bolnikov, med katerimi je bilo 518 bolnikov iz študije NV-02B-007 (GLOBE) in 137 bolnikov iz študije NV-02B-015. V celoti so bile varnostne lastnosti zdravila po rezultatih združene analize podobne pri trajanju zdravljenja do 104 tednov in pri trajanju zdravljenja do 208 tednov. Pri 15,9% bolnikov, ki so jih zdravili s telbivudinom do 208 tednov, so na novo opažali zvišanje CK stopnje 3 ali 4. Zvišanja CK stopnje 3 ali 4 so bila večinoma brez simptomov in prehodna.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

O namernem prevelikem odmerjanju telbivudina ni podatkov. Vendar pa je ena oseba pomotoma prejela prevelik odmerek in ni imela nobenih simptomov. Poskusne odmerke do 1.800 mg/dan, ki so trikrat večji od priporočenega dnevnega odmerka, so preiskovanci dobro prenašali. Največji še prenosljiv odmerek telbivudina ni ugotovljen. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom Sebivo prekiniti in po potrebi poskrbeti za ustrezne splošne ukrepe podpornega zdravljenja.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusna zdravila za sistemsko zdravljenje, zaviralci nukleozidne in nukleotidne reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AF11

#### Mehanizem delovanja

Telbivudin je sintetični timidinski nukleozidni analog, ki deluje na DNA polimerazo virusa hepatitisa B. Celične kinaze ga v veliki meri fosforilirajo v aktivno trifosfatno obliko, ki ima znotrajcelični razpolovni čas 14 ur. Telbivudin-5'-trifosfat zavira DNA polimerazo virusa hepatitisa B (reverzno transkriptazo), tako da tekmuje z naravnim substratom timidin-5'-trifosfatom. Zaradi vgraditve telbivudin-5'-trifosfata v virusno DNA, se zaključi sinteza DNA verige, kar zavre replikacijo virusa hepatitisa B.

#### Farmakodinamični učinki

Telbivudin zavira sintezo tako prve verige virusa hepatitisa B ( $EC_{50} = 0,4-1,3 \mu\text{mol/l}$ ) kot tudi druge verige ( $EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{mol/l}$ ) in kaže večjo afinitetnost k zaviranju sinteze druge verige. Nasprotno pa telbivudin-5'-trifosfat v koncentracijah do  $100 \mu\text{mol/l}$  ni zaviral celičnih DNA polimeraz  $\alpha$ ,  $\beta$  ali  $\gamma$ . Pri poskusih, povezanih s strukturo in delovanjem mitohondrijev ter vsebnostjo DNA v njih, telbivudin ni pokazal znatnega toksičnega učinka v koncentracijah do  $10 \mu\text{mol/l}$  in ni povečal tvorbe mlečne kisline *in vitro*.

Protivirusno delovanje telbivudina so *in vitro* preskušali na celični liniji humanega hepatoma 2.2.15, ki je izražala viruse hepatitisa B. Koncentracija telbivudina, ki je učinkovito zavrla 50% virusne sinteze ( $EC_{50}$ ), je bila približno  $0,2 \mu\text{mol/l}$ . Protivirusno delovanje telbivudina je specifično za virus hepatitisa B in sorodne hepadnaviruse. Telbivudin ni deloval proti humanemu virusu imunske pomanjkljivosti (HIV) *in vitro*. Odsotnosti delovanja telbivudina proti HIV v kliničnih preskušanjih niso ocenjevali. Pri manjšem številu bolnikov so po odmerjanju telbivudina brez zdravljenja s protiretrovirskimi zdravili poročali o prehodnem znižanju koncentracije RNA virusa HIV-1. Ni še ugotovljeno, kakšen je klinični pomen navedenega znižanja.

#### Klinične izkušnje

Varnost in učinkovitost dolgotrajnega zdravljenja (104 tedne) z zdravilom Sebivo so ocenjevali v dveh kontroliranih kliničnih študijah, v katere so vključili 1.699 bolnikov s kroničnim hepatitisom B (v študijah NV-02B-007 (GLOBE) in NV-02B-015).

### Študija NV-02B-007 (GLOBE)

Študija NV-02B-007 (GLOBE) je randomizirana, dvojno slepa mednarodna študija faze III, v kateri so primerjali telbivudin z lamivudinom v obdobju 104 tednov pri 1.367 bolnikih s kroničnim hepatitisom B, ki še niso bili zdravljeni z nukleozidnimi analogi, in sicer pri HBeAg-pozitivnih in HBeAg-negativnih bolnikih. Večina vključene populacije je bila azijske rase. Najbolj pogosta genotipa virusa hepatitisa B sta bila B (26%) in C (51%). S telbivudinom je bilo zdravljeno majhno število (skupno 98) bolnikov bele rase. Primarno analizo podatkov so opravili po tem, ko so bili vsi bolniki zdravljeni vsaj 52 tednov.

*HBeAg-pozitivni bolniki:* Povprečna starost bolnikov je bila 32 let, 74% je bilo moških, 82% je bilo Azijcev, 12% belcev, 6% jih je že prej prejelo interferon alfa.

*HBeAg-negativni bolniki:* Povprečna starost bolnikov je bila 43 let, 79% je bilo moških, 65% je bilo Azijcev, 23% belcev, 11% jih je že prej prejelo interferon alfa.

### *Klinični rezultati po 52 tednih*

Klinične cilje opazovanja in tiste glede virološke učinkovitosti so ocenjevali ločeno po skupinah HBeAg-pozitivnih in HBeAg-negativnih bolnikov. Primarni cilj opazovanja za ocenjevanje odziva na zdravljenje je bil sestavljen serološki izvid, ki je vključeval supresijo HBV DNA na  $<5 \log_{10}$  kopij/ml skupaj z bodisi izgubo HBeAg v serumu ali normalizacijo ALT. Sekundarni cilji opazovanja so obsegali histološki odziv, normalizacijo ALT in različna merila protivirusne učinkovitosti.

Pri večini bolnikov, ki so jemali Sebivo, je ne glede na izhodiščno značilnosti prišlo do histološkega, virološkega, biokemičnega in serološkega odziva na zdravljenje. Izhodiščne koncentracije ALT nad 2-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN – Upper Limit of Normal) in izhodiščne koncentracije HBV DNA  $<9 \log_{10}$  kopij/ml so bile povezane s večjo stopnjo serokonverzije HBeAg pri HBeAg-pozitivnih bolnikih. Pri bolnikih, ki so imeli do 24. tedna količino HBV DNA  $<3 \log_{10}$  kopij/ml, je bil odziv na zdravljenje najugodnejši. V nasprotju z njimi so bili pri bolnikih, ki so imeli po 24. tednu količino HBV DNA  $>4 \log_{10}$  kopij/ml, rezultati po 52. tednu manj ugodni.

Pri HBeAg-pozitivnih bolnikih se je telbivudin glede odzivov na zdravljenje izkazal bolje kot lamivudin (75,3% bolnikov z odzivom v primerjavi s 67,0% ob lamivudinu;  $p = 0,0047$ ). Pri HBeAg-negativnih bolnikih telbivudin ni bil slabši kot lamivudin (75,2% bolnikov z odzivom v primerjavi s 77,2% ob lamivudinu;  $p = 0,6187$ ). Slabša odzivnost beli rasi je bila povezana s slabšim odzivom na zdravljenje pri obeh protivirusnih zdravilih, uporabljenih v študiji NV-02B-007 (GLOBE); vendar pa je bila skupina bolnikov bele rase v tej študiji majhna ( $n = 98$ ).

Po 24. tednu je pri 203 HBeAg-pozitivnih in 177 HBeAg-negativnih bolnikih postala koncentracija HBV DNA nemerljiva. Med teh HBeAg-pozitivnih bolnikov jih je do konca 52. tedna 95% ohranilo HBV DNA pod mejo merljivosti, 39% jih je doseglo HBeAg serokonverzijo, 90% normalizacijo ALT, po koncu 48. tedna pa se je pri 0,5% teh bolnikov pokazala rezistenca. Podobno je do konca 52. tedna 96% izmed teh HBeAg-negativnih bolnikov ohranilo HBV DNA pod mejo merljivosti, 79% jih je doseglo normalizacijo ALT, po koncu 48. tedna pa se je rezistenca pokazala pri 0% teh bolnikov.

V preglednici 5 so prikazana izbrana virološka, biokemična in serološka merila izida, v preglednici 6 pa so prikazani histološki odzivi.

**Preglednica 5 Virološki, biokemični in serološki cilji opazovanja po 52. tednu v študiji NV-02B-007 (GLOBE)**

parameter odziva	HBeAg-pozitivni (n = 921)		HBeAg-negativni (n = 446)	
	telbivudin 600 mg (n = 458)	lamivudin 100 mg (n = 463)	telbivudin 600 mg (n = 222)	lamivudin 100 mg (n = 224)
povprečno zmanjšanje koncentracije HBV DNA od izhodišča ( $\log_{10}$ kopij/ml) $\pm$ SE M <sup>1,2,3</sup>	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% bolnikov, ki so imeli pri testu PCR nemerljivo vrednost HBV DNA	60%*	40%	88%*	71%
normalizacija ALT <sup>4</sup>	77%	75%	74%	79%
HBeAg serokonverzija <sup>4</sup>	23%	22%	-	-
izguba HBeAg <sup>5</sup>	26%	23%	-	-

<sup>1</sup> SEM: standardna napaka ocene srednje vrednosti

<sup>2</sup> Roche COBAS AmpliCor® PCR test (spodnja meja detekcije  $\leq$ 300 kopij/ml)

<sup>3</sup> HBeAg-pozitivni n = 443 za telbivudin in n = 444 za lamivudin, HBeAg-negativni n = 219 za telbivudin in n = 219 za lamivudin. Velikost skupin se razlikuje zaradi prekinitve sodelovanja nekaterih bolnikov v študiji in manjkajočih izvidov HBV DNA po 52. tednu.

<sup>4</sup> HBeAg-pozitivni n = 440 za telbivudin in n = 446 za lamivudin, HBeAg-negativni n = 203 za telbivudin in n = 207 za lamivudin. Normalizacijo ALT so ocenjevali samo pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno vrednost ALT nad zgornjo mejo normalnih vrednosti.

<sup>5</sup> n = 432 za telbivudin in n = 442 za lamivudin. HBeAg serokonverzijo in izgubo so ocenjevali samo pri bolnikih, ki so imeli merljive izhodiščne vrednosti HBeAg.

\*p <0,0001

Liek s ukončenou platnostou registrácie

**Preglednica 6 Izboljšanje histološke slike in sprememba stopnje fibroze po Ishaku (Ishak Fibrosis Score) po 52. tednu v študiji NV-02B-007 (GLOBE)**

	HBeAg-pozitivni (n = 921)		HBeAg-negativni (n = 446)	
	telbivudin 600 mg (n = 384) <sup>1</sup>	lamivudin 100 mg (n = 386) <sup>1</sup>	telbivudin 600 mg (n = 199) <sup>1</sup>	lamivudin 100 mg (n = 207) <sup>1</sup>
<b>histološki odziv<sup>2</sup></b>				
izboljšanje	71%*	61%	71%	70%
brez izboljšanja	17%	24%	21%	24%
<b>stopnja fibroze po Ishaku<sup>3</sup></b>				
izboljšanje	42%	47%	49%	45%
brez spremembe	39%	32%	34%	43%
poslabšanje	8%	7%	9%	5%
<b>brez biopsije po 52. tednu</b>	12%	15%	9%	7%
<sup>1</sup> bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek študijskega zdravila, z izhodiščno biopsijo jeter, ki je bila primerna za ocenjevanje, in z izhodiščnim indeksom histološke aktivnosti po Knodelli >3 (Knodell Histological Activity Index - HAI) <sup>2</sup> histološki odziv opredeljen kot znižanje od izhodišča za ≥2 točki na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici (Knodell Necroinflammatory Score) brez sočasnega poslabšanja na Knodellovi fibrozni lestvici (Knodell Fibrosis Score) <sup>3</sup> stopnje fibroze po Ishakovi fibrozni lestvici (Ishak Fibrosis Score), izboljšanje izmerjeno kot znižanje za ≥1 točko na Ishakovi fibrozni lestvici po 52. tednu glede na izhodiščno vrednost *p = 0,0024				

#### Klinični rezultati po 104 tednih

Skupno so se klinični rezultati po 104 tednih pri bolnikih, ki so prejeli telbivudin, ujeli z rezultati po 52 tednih, kar kaže na trajnost odziva glede učinkovitosti pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli telbivudin.

Pri HBeAg-pozitivnih bolnikih se je razlika pred zdravljenjem z lamivudinom oziroma s telbivudinom po 104 tednih še povečala glede terapevtskega odziva (63% oziroma 48%; p <0,0001) in glede glavnih sekundarnih ciljev študije (povprečno zmanjšanje log<sub>10</sub> HBV DNA: -5,74 oziroma -4,42; p <0,0001, nemerljivost HBV DNA pri testu PCR: 56% oziroma 39%; p <0,0001 in normalizacija ALT pri 70% oziroma pri 62%). Pri telbivudinu so opazili tudi trend večanja deležev izgube HBeAg (35% v primerjavi z 29%) in serokonverzije (30% v primerjavi s 25%). Razen tega je v podskupini bolnikov, ki so imeli ob vključitvi ALT ≥2x ULN (n = 320), dosegel HBeAg serokonverzijo po 104 tednih bistveno večji delež bolnikov s telbivudinom (36%) v primerjavi z bolniki z lamivudinom (28%).

Pri HBeAg-negativnih bolnikih so bile razlike v terapevtskem odzivu (78% v primerjavi s 66%) in v glavnih sekundarnih ciljih študije (povprečno zmanjšanje log<sub>10</sub> HBV DNA: -5,00 v primerjavi z -4,17 in nemerljivost HBV DNA pri testu PCR: 82% v primerjavi s 57%; p <0,0001) večje pri telbivudinu do konca 104. tedna. Delež bolnikov z normalizacijo ALT (78% v primerjavi s 70%) je bil tudi po koncu 104. tedna višji.

#### Možnosti napovedovanja po 24 tednih

Po 24 tednih so 203 HBeAg-pozitivni bolniki (44%) in 177 HBeAg-negativnih (80%) bolnikov, zdravljenih s telbivudinom, doseglo nemerljivo koncentracijo HBV DNA.

Tako za HBeAg-pozitivne kot za HBeAg-negativne bolnike so rezultati HBV DNA po 24 tednih napovedovali dolgoročno ugoden izid. Bolniki, ki so prejeli telbivudin in so po 24 tednih dosegli nemerljive vrednosti HBV DNA pri testu PCR, so po 104 tednih dosegli najvišja deleža nemerljivosti HBV DNA in HBeAg serokonverzije (pri HBeAg-pozitivnih bolnikih) ter najnižji skupni delež virološkega preboja.

Rezultati izidov po 104 tednih glede na koncentracijo HBV DNA po 24 tednih tako za HBeAg-pozitivne kot za HBeAg-negativne bolnike so prikazani v preglednici 7.

**Preglednica 7 Glavni cilji opazovanja glede učinkovitosti po 104 tednih glede na koncentracijo HBV DNA v serumu po 24 tednih pri bolnikih, ki so prejeli telbivudin v študiji NV-02B-007 (GLOBE)**

HBV DNA po 24 tednih	Izid glavnih ciljev opazovanja glede učinkovitosti po 104 tednih glede na rezultate po 24. tednu				
	terapevtski odziv n/N (%)	nemerljivost HBV DNA n/N (%)	HBeAg serokonverzija n/N (%)	normalizacija ALT n/N (%)	virološki preboj* n/N (%)
<b>HBeAg-pozitivni</b>					
<300 kopij/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopij/ml do <3 log <sub>10</sub> kopij/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log <sub>10</sub> kopij/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
<b>HBeAg-negativni</b>					
<300 kopij/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	NP	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopij/ml do <3 log <sub>10</sub> kopij/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	NP	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log <sub>10</sub> kopij/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	NP	14/26 (54)	12/26 (46)

NP = podatek smiselno ni potreben

\* virološki preboj: opredeljen kot "1 log nad najnižjo vrednostjo", ocenjen po 104 tednih

#### Študija NV-02B-015

Rezultate glede učinkovitosti in varnosti v študiji NV-02B-007 (GLOBE) so potrdili rezultati študije NV-02B-015. Gre za randomizirano, dvojno slepo študijo faze III, v kateri so primerjali telbivudin 600 mg enkrat na dan z lamivudinom 100 mg enkrat na dan v 104-tedenskem obdobju zdravljenja pri 332 HBeAg-pozitivnih in HBeAg-negativnih kitajskih bolnikih s kroničnim hepatitisom B, ki še niso prejeli nukleozidnega zdravljenja.

Liek s ukončenou platnostou registrácie

Študija CLDT600A2303 - klinični rezultati v 208 tednih zdravljenja

Študija CLDT600A2303 je bila odprta, 104-tedenska podaljšana študija in je vključevala bolnike s kompenziranim kroničnim hepatitisom B, ki so se predhodno 2 leti zdravili s telbivudinom, vključno z bolniki iz študij NV-02B-007 (GLOBE) in NV-02B-015. S študijo CLDT600A2303 so pridobili podatke glede varnosti in učinkovitosti zdravljenja po 156 oziroma po 208 tednih neprekinjenega zdravljenja s telbivudinom. Bolniki, pri katerih je bila po 24 tednih zdravljenja koncentracija HBV DNA nemerljiva, so po 156 oziroma 208 tednih zdravljenja izkazovali boljše izide (preglednica 8).

**Preglednica 8 Analiza učinkovitosti na podlagi podatkov, združenih iz študij NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 in CLDT600A2303**

	po 52 tednih	po 104 tednih	po 156 tednih	po 208 tednih
<b><i>HBeAg-pozitivni bolniki (n = 293*)</i></b>				
ohranjena nemerljiva koncentracija HBV DNA (<300 kopij/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
ohranjena nemerljiva koncentracija HBV DNA (<300 kopij/ml) ob nemerljivi koncentraciji HBV DNA po 24 tednih zdravljenja	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
kumulativna stopnja HBeAg serokonverzije (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
kumulativna stopnja HBeAg serokonverzije pri bolnikih z nemerljivo koncentracijo HBV po 24 tednih zdravljenja (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
ohranjena normalna vrednost ALT	81,4% (218/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
<b><i>HBeAg-negativni bolniki (n = 209*)</i></b>				
ohranjena nemerljiva koncentracija HBV DNA (<300 kopij/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
ohranjena nemerljiva koncentracija HBV DNA (<300 kopij/ml) ob nemerljivi koncentraciji HBV DNA po 24 tednih zdravljenja	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
ohranjena normalna vrednost ALT	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

\* Populacija bolnikov, pri katerih ob vstopu v študijo CLDT600A2303 niso zaznali virusne rezistence, je štela 502 bolnika (293 HBeAg-pozitivnih in 209 HBeAg-negativnih bolnikov).

### Študija CLDT600ACN04E1 - vpliv zdravljenja na histološko zgradbo jeter

V študiji CLDT600ACN04E1 so pri 57 bolnikih vrednotili razpoložljivo biopsijo jeter ob izhodišču in po povprečno 260,8 tednih zdravljenja glede sprememb v histološki zgradbi jeter (38 bolnikov je bilo HBeAg-pozitivnih in 19 HBeAg-negativnih).

- Povprečna ocena na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici se je od izhodiščne vrednosti 7,6 (s standardno deviacijo (SD) 2,9) izboljšala na 1,4 (SD 0,9) ( $p < 0,0001$ ), kar pomeni povprečno spremembo ocene za -6,3 (SD 2,8). Oceno  $\leq 3$  na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici (kar pomeni brez nekroinflamatornih lezij oziroma z minimalnimi nekroinflamatornimi lezijami) so opažali pri 98,2% (56/57) bolnikov.
- Povprečna izhodiščna ocena 2,2 (SD 1,1) na Ishakovi lestvici se je izboljšala na 0,9 (SD 1,0) ( $p < 0,0001$ ), kar pomeni povprečno spremembo ocene za -1,3 (SD 1,3). Oceno  $\leq 1$  na Ishakovi lestvici fibroze (kar pomeni brez fibroze ali z minimalno stopnjo fibroze) so opažali pri 84,2% (48/57) bolnikov.

Spremembe ocen na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici in na Ishakovi lestvici so bile podobne pri HBeAg-pozitivnih in HBeAg-negativnih bolnikih.

### Študija CLDT600A2303 - trajanje HBeAg odziva po zaključku zdravljenja

V študijo CLDT600A2303 so vključili HBeAg-pozitivne bolnike iz študij NV-02B-007 (GLOBE) ali NV-02B-015 in spremljali njihovo stanje po zaključku zdravljenja. Omenjeni bolniki so zaključili  $\geq 52$ -tedensko zdravljenje s telbivudinom. Pri njih je za  $\geq 24$  tednov prišlo do izgube HBeAg, na zadnjem obisku v času zdravljenja pa so imeli koncentracijo HBV DNA  $< 5 \log_{10}$  kopij/ml. Mediana vrednost trajanja zdravljenja je znašala 104 tedne. Po mediano 120 tednih brez zdravljenja sta se pri večini HBeAg-pozitivnih bolnikov, ki so prejeli telbivudin, opazili tako izguba HBeAg (pri 83,3%; 25/30) kot HBeAg serokonverzija (pri 79,2%; 19/24). Bolniki z ohranjeno HBeAg serokonverzijo so imeli povprečno koncentracijo HBV DNA  $< 3 \log_{10}$  kopij/ml; in 73,7% jih je imelo koncentracijo HBV DNA  $< 4 \log_{10}$  kopij/ml.

### Klinična rezistenca

V študiji NV-02B-007 (GLOBE;  $n = 680$ ) so pri bolnikih z virološkim povratnim odzivom (z dokazanim povečanjem  $\geq 1 \log_{10}$  kopij/ml HBV DNA od najnižje vrednosti) izvedli test genotipske rezistence.

Po 48 tednih je pri 5% (23/458) HBeAg-pozitivnih bolnikov in pri 2% (5/222) HBeAg-negativnih bolnikov prišlo do virološkega povratnega odziva z merljivo vrednostjo mutacij za rezistenco HBV.

### Študiji NV-02B-007 (GLOBE) in CLDT600A2303 - kumulativni deleži genotipske rezistence

Prvotna analiza kumulativnih deležev genotipske rezistence po 104 oziroma 208 tednih je temeljila na podatkih populacije ITT (populacije z namenom zdravljenja) in je vključevala podatke vseh bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje skupno 4 leta, ne glede na koncentracijo HBV DNA. Izmed 680 bolnikov, ki so prejeli telbivudin in so bili najprej vključeni v ključno študijo NV-02B-007 (GLOBE), so jih 517 (76%) vključili v študijo CLDT600A2303, da bi nadaljevali zdravljenje s telbivudinom v trajanju do 208 tednov. Izmed omenjenih 517 bolnikov je imelo 159 bolnikov (135 HBeAg-pozitivnih in 24 HBeAg-negativnih) merljivo koncentracijo HBV DNA.

Kumulativni deleži genotipske rezistence so bili po 104 tednih 25,1% (115/458) pri HBeAg-pozitivnih bolnikih in 10,8% (24/222) pri HBeAg-negativnih bolnikih.

V celotni populaciji ITT sta bila kumulativna deleža rezistence po 4 letih pri HBeAg-pozitivnih bolnikih 40,8% (131/321), pri HBeAg-negativnih pa 18,9% (37/196).

Kumulativne deleže genotipske rezistence so ocenili tudi s pomočjo matematičnega modela, v katerega so vključili samo podatke bolnikov z nemerljivo vrednostjo HBV DNA na začetku posameznega leta. Pri tej analizi so bili kumulativni deleži rezistence v 4. letu 22,3% pri HBeAg-pozitivnih bolnikih in 16,0% pri HBeAg-negativnih bolnikih.



V okviru bolnikov z virusnim prebojem do konca 104. tedna v študiji NV-02B-007 (GLOBE) je bila rezistenca manj pogosta pri bolnikih, ki so imeli po 24 tednih HBV DNA <300 kopij/ml, kot pri bolnikih, ki so imeli po 24 tednih HBV DNA  $\geq$ 300 kopij/ml. Med HBeAg-pozitivnimi bolniki, ki so imeli po 24 tednih HBV DNA <300 kopij/ml, je v 48 tednih prišlo do rezistence pri 1% bolnikov (3/203), v 104 tednih pa pri 9% (18/203), medtem ko je pri bolnikih, ki so imeli po 24 tednih HBV DNA  $\geq$ 300 kopij/ml, v 48 tednih prišlo do rezistence pri 8% bolnikov (20/247), v 104 tednih pa pri 39% (97/247). Med HBeAg-negativnimi bolniki, ki so imeli po 24 tednih HBV DNA <300 kopij/ml, je v 48 tednih prišlo do rezistence pri 0% bolnikov (0/177), v 104 tednih pa pri 5% (9/177), medtem ko je pri bolnikih, ki so imeli po 24 tednih HBV DNA  $\geq$ 300 kopij/ml, v 48 tednih prišlo do rezistence pri 11% bolnikov (5/44), v 104 tednih pa pri 34% (15/44).

#### Vzorec genotipskih mutacij in navzkrižna rezistenca

Genotipska analiza za analizo primernih 203 vzorčnih parov s koncentracijo HBV DNA  $\geq$ 1.000 kopij/ml po 104 tednih v študiji (NV-02B-007 (GLOBE)) je pokazala, da je prvenstvena mutacija, povezana z rezistenco na telbivudin, rtM204I pogosto povezana z mutacijama rtL180M in rtL80I/V in manj pogosto z rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I in rtA200V. Izhodiščni dejavniki, ki so bili povezani z razvojem genotipske rezistence na zdravilo, so vključevali: zdravljenje z lamivudinom, višjo izhodiščno koncentracijo HBV DNA, nižjo izhodiščno koncentracijo ALT v serumu in povečano telesno maso/ITM. Parametri odzivnosti v času zdravljenja, ki so jih ocenjevali po 24 tednih in so napovedovali pojavljanje virusov z rezistenco na zdravilo po 104 tednih, so bili: HBV DNA >300 kopij/ml in zvišanje koncentracije ALT v serumu.

Genotipska analiza 50 izolatov HBV, ki so jih v študiji CLDT00A2303 po 208 tednih odvzeli bolnikom, zdravljenim s telbivudinom, je pokazala podoben vzorec rezistence kot po 104 tednih. Konverzije na mestih 80, 180 in polimorfnihih mestih 91, 200 so vedno odkrivali v zaporedjih, ki so nosila mutacijo M204I, ta pa prinaša genotipsko rezistenco. Po vsej verjetnosti so navedene mutacije kompenzacijske. Pri bolnikih, ki so prejeli telbivudin in pri katerih je do konca 208. tedna prišlo do virusnega preboja, so opazili eno samo mutacijo rtM204V in dve mutaciji rtM204I/V/M. O kakršnikoli novi mutaciji niso poročali.

Opazili so, da med nukleozidnimi analogi HBV obstaja navzkrižna rezistenca (glejte poglavje 4.4). Pri testiranju na celični ravni so bili sevi virusa hepatitisa B z rezistenco na lamivudin, ki so vsebovali mutacijo rtM204I ali dvojno mutacijo rtL180M/rtM204V,  $\geq$ 1.000-krat manj občutljivi za telbivudin. Pri virusu hepatitisa B z zapisano substitucijo rtN236T ali rtA181V, povezano z rezistenco na adefovir, je prišlo do približno 0,5- oziroma 4-kratne spremembe občutljivost za telbivudin v celični kulturi (glejte poglavje 4.4).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti telbivudina po enkratnem odmerku in po večkratnem odmerjanju so ocenjevali pri zdravih osebah in pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B. Farmakokinetičnih lastnosti telbivudina v priporočenem odmerku 600 mg pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B niso ocenjevali. Ne glede na to so farmakokinetične lastnosti telbivudina pri obeh skupinah podobne.

#### Absorpcija

Po peroralni aplikaciji 600 mg telbivudina v enkratnem odmerku zdravim osebam (n = 42), je bila najvišja koncentracija telbivudina v plazmi ( $C_{max}$ )  $3,2 \pm 1,1$   $\mu$ g/ml (povprečje  $\pm$  SD), ki se je pojavila 3,0 ure (mediana) po zaužitju odmerka. Površina pod krivuljo časovne razporeditve koncentracije telbivudina v plazmi ( $AUC_{0-\infty}$ ) je bila  $28,0 \pm 8,5$   $\mu$ g•h/ml (povprečje  $\pm$  SD). Variabilnost med posamezniki (interindividualna variabilnost - CV%) za parametre sistemske izpostavljenosti ( $C_{max}$ , AUC) je bila karakteristično približno 30%.

### *Vpliv hrane na absorpcijo peroralnega odmerka*

Pri zaužitju enkratnega 600-miligramskega odmerka telbivudina skupaj s hrano se njegova absorpcija in izpostavljenost zdravilu ne spremenita.

### Porazdelitev

*In vitro* se telbivudin le malo veže na humane proteine v plazmi (3,3%).

### Biotransformacija

Pri ljudeh niso odkrili presnovkov telbivudina po aplikaciji <sup>14</sup>C-telbivudina.

Telbivudin ni niti substrat niti zaviralec ali induktor encimskega sistema citokroma P450 (CYP450).

### Izločanje

Po doseženi najvišji koncentraciji je upadala razpoložljivost telbivudina v plazmi bieksponentno s končnim razpolovnim časom izločanja ( $t_{1/2}$ )  $41,8 \pm 11,8$  ur. Telbivudin se izloča predvsem z urinom kot nespremenjena učinkovina. Ledvični očistek telbivudina je skoraj enak normalni hitrosti glomerulne filtracije, kar kaže na to, da je filtracija glavni način izločanja. Po enkratnem peroralnem odmerku 600 mg so prestregli v 7 dneh v urinu približno 42% odmerka telbivudina. Ker je poglavitna pot izločanja preko ledvic, je treba bolnikom z zmerno do hudo okvaro delovanja ledvic in tistim, ki so na hemodializi, prilagoditi intervale med odmerki (glejte poglavje 4.2).

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetične lastnosti telbivudina so sorazmerne odmerku v razponu od 25 do 1.800 mg. Do stanja dinamičnega ravnovesja pride po 5 do 7 dneh, pri odmerjanju enkrat dnevno s približno 1,5-kratnim kopičenjem sistemske izpostavljenosti, kar kaže na učinkovit razpolovni čas kopičenja približno 15 ur. Pri odmerjanju telbivudina 600 mg enkrat dnevno so bile najnižje koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja približno 0,2-0,3 µg/ml.

### Posebne skupine

#### *Spol*

Farmakokinetične lastnosti telbivudina se glede na spol bistveno ne razlikujejo.

#### *Rasa*

Farmakokinetične lastnosti telbivudina se glede na raso bistveno ne razlikujejo.

#### *Otroci in starostniki (stari 65 let ali več)*

Farmakokinetičnih študij pri otrocih in starostnikih niso opravili.

Liek s ukončenou platnostou registrácie

### Okvara ledvic

Farmakokinetične lastnosti telbivudina po enkratnem odmerku (200, 400 in 600 mg) so ocenjevali pri bolnikih (brez kroničnega hepatitisa B) z različnimi stopnjami okvare ledvic (glede na očistek kreatinina). Na podlagi rezultatov, ki so prikazani v preglednici 9, je bolnikom z očistkom kreatinina < 50 ml/min priporočljivo prilagajati intervale med odmerki telbivudina (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

**Preglednica 9 Farmakokinetični parametri telbivudina (povprečje ± SD) pri osebah z različnimi stopnjami delovanja ledvic**

	delovanje ledvic (očistek kreatinina v ml/min)				
	normalno (>80) (n = 8) 600 mg	blaga okvara (50-80) (n = 8) 600 mg	zmerna okvara (30-49) (n = 8) 400 mg	huda okvara (<30) (n = 6) 200 mg	končna ledvična odpoved, hemodializa (n = 6) 200 mg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
AUC <sub>0-∞</sub> (µg•h/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL <sub>LEDVIC</sub> (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

### Bolniki z okvaro ledvic na hemodializi

Hemodializa (v trajanju do 4 ure) zmanjša sistemsko izpostavljenost telbivudina za približno 23%. Ob upoštevanju priporočil za prilagajanje intervalov med odmerki glede na očistek kreatinina dodatno spreminjanje odmerkov v času redne hemodialize ni potrebno (glejte poglavje 4.2). Telbivudin je treba aplicirati po končanem postopku hemodialize.

### Okvara jeter

Farmakokinetične lastnosti telbivudina so ocenjevali pri bolnikih (brez kroničnega hepatitisa B) z različnimi stopnjami okvare jeter in pri nekaterih bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter. Farmakokinetične lastnosti telbivudina se pri osebah z okvaro jeter in tistimi brez nje niso bistveno razlikovale. Na podlagi rezultatov teh študij pri bolnikih z okvaro jeter ni treba prilagajati odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Telbivudin ni pokazal kancerogenega potenciala. Pri običajnih testih toksičnosti za sposobnost razmnoževanja ni bilo nobenih znakov za neposreden toksičen učinek telbivudina. Odmerki telbivudina, pri katerih je sistemsko izpostavljenost 37-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh, ki prejemajo terapevtske odmerke (600 mg), so bili pri kuncih povezani s povečano incidenco splava in prezgodnje skotitve. Ta učinek naj bi bil sekundaren zaradi toksičnosti za mater.

Plodnost so ocenjevali v konvencionalnih študijah na odraslih podganah in v sklopu toksikološke študije na mladih podganah.

Pri odraslih podganah se je plodnost zmanjšala, če so tako samci kot samice prejemali telbivudin v odmerkih 500 ali 1000 mg/kg/dan (indeks plodnosti je bil nižji kot pri ustreznih kontrolah). Do nepravilnosti v zgradbi in delovanju spermijev ni prišlo, prav tako ni prišlo do histoloških sprememb testisov in jajčnikov.

V drugih študijah, v katerih so odmerke do 2000 mg/kg/dan dajali bodisi samcem ali samicam in jih nato parili z netretiranimi živalmi, ni bilo nobenih znakov zmanjšane plodnosti (ravni sistemske izpostavljenosti so bile pri tem približno 6-14-krat višje kot pri ljudeh).

V toksikološki študiji na mladih podganah so podgane zdravili od 14. do 70. dne po porodu in jih parili s podganami, ki so bile tretirane enako (parjenja s sorojenci pri tem ni bilo). Kakor je kazalo znižanje indeksov plodnosti in parjenja ter manjši delež samic, ki so postale breje, se je plodnost zmanjšala pri parih, ki so dobivali  $\geq 1000$  mg/kg/dan. Vendar vplivala na parametre jajčnikov in maternice tistih samic, ki so se uspešno parile, ni bilo.

Raven, pri kateri niso opazili nobenega vpliva na plodnost ali parametre parjenja (*no observed adverse effect level* - NOAEL), je znašala 250 mg/kg/dan, kar pomeni ravni izpostavljenosti, ki so 2,5-2,8-krat višje od izpostavljenosti pri ljudeh z normalno ledvično funkcijo pri uporabi terapevtskih odmerkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
povidon  
natrijev karboksimetilškrob  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga tablete

titanov dioksid (E171)  
makrogol  
smukec  
hipromeloza

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/aluminijevi pretisni omoti

velikosti pakiranja: 28 ali 98 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24. april 2007  
Datum zadnjega podaljšanja: 16. december 2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončeno platnostjo registrácie

## 1. IME ZDRAVILA

Sebivo 20 mg/ml peroralna raztopina

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 20 mg telbivudina.

Pomožna snov z znanim učinkom: 600-miligramski odmerek (30 ml) peroralne raztopine vsebuje približno 47 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

bistra brezbarvna do blede rumena raztopina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sebivo je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa B pri odraslih bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo in znaki virusne replikacije, stalno zvišanimi koncentracijami alanin-aminotransferaze (ALT) in histološko dokazanim aktivnim vnetjem in/ali fibrozo.

O začetku zdravljenja z zdravilom Sebivo velja razmisliti samo v primeru, da drugo protivirusno zdravilo z višjim genetskim pragom za obstanec za posameznega bolnika ni na voljo ali ni primerno.

Glede podrobnosti študije in posebna značilnosti bolnikov, na katerih temelji ta indikacija, glejte poglavje 5.1.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem kronične okužbe z virusom hepatitisa B.

#### Odmerjanje

##### *Odraz*

Priporočeni odmerek zdravila Sebivo je 30 ml, kar je enakovredno odmerku 600 mg, enkrat na dan.

#### *Spremljanje odziva med zdravljenjem*

Pokazalo se je, da odziv po 24 tednih zdravljenja lahko napove dolgoročen odziv (glejte preglednico 7 v poglavju 5.1). Za zagotavljanje popolne virusne supresije (vrednost HBV DNA manj kot 300 kopij/ml) je treba vrednosti HBV DNA izmeriti po 24 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki imajo po 24 tednih zdravljenja merljive vrednosti HBV DNA, je treba razmisliti o spremembi zdravljenja.

Za zagotavljanje nadaljnega odziva je treba meriti vrednosti HBV DNA vsakih 6 mesecev. Če pri bolniku kadarkoli po začetnem odzivu pride do pozitivnega izida testa HBV DNA, je treba razmisliti o spremembi zdravljenja. Izbira optimalnega zdravljenja naj temelji na testiranju rezistence.

### Trajanje zdravljenja

Optimalno trajanje zdravljenja ni znano. Pri odločanju o prenehanju zdravljenja je treba upoštevati naslednje:

- Pri HBeAg-pozitivnih bolnikih brez ciroze je treba zdravljenje izvajati vsaj 6-12 mesecev po potrditvi serokonverzije HBeAg (izguba HBeAg in HBV DNA s pojavom anti-HBe) ali do serokonverzije HBsAg ali do dokazanega prenehanja učinka zdravljenja. Vrednosti ALT in HBV DNA v serumu je treba po prekinitvi zdravljenja redno spremljati, da bi zaznali morebiten pozen virološki relaps.
- Pri HBeAg-negativnih bolnikih brez ciroze je treba zdravljenje izvajati vsaj do serokonverzije HBsAg ali do dokazanega prenehanja učinka zdravljenja. Pri dolgotrajnem zdravljenju, ki traja več kot 2 leti, je priporočeno, da zdravnik redno ponovno presoja, ali je nadaljevanje izbranega zdravljenja še vedno primerno za bolnika.

### Izpuščeni odmerki

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, lahko pozabljeni odmerek vzame le v primeru, da je do naslednjega predvidenega odmerka več kot 4 ure. Naslednji odmerek mora vzeti ob običajnem času.

### Starostniki (starost nad 65 let)

Ni razpoložljivih podatkov, na katerih bi temeljila posebna priporočila za odmerjanje pri ljudeh, starih več kot 65 let (glejte poglavje 4.4).

### Ledvična okvara

Pri bolnikih z očistkom kreatinina  $\geq 50$  ml/min ni potrebno prilagajati priporočenega odmerka telbivudina. Pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 50$  ml/min, vključno s tistimi s končno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo s hemodializo, je treba prilagoditi odmerjanje. Priporočeno je znižanje dnevnega odmerka z uporabo peroralne raztopine Sebivo, kot je prikazano spodaj v preglednici 1. Če bolnik ne more uporabljati peroralne raztopine, lahko kot drugo možnost uporablja filmsko obložene tablete Sebivo, odmerjanje pa je treba prilagoditi s podaljšanjem intervala med odmerki, kot je prikazano v preglednici 1.

**Preglednica 1 Prilagajanje sheme odmerjanja zdravila Sebivo pri bolnikih z okvaro ledvic**

očistek kreatinina (ml/min)	telbivudin 20 mg/ml peroralna raztopina prilagajanje dnevnega odmerka	telbivudine 600 mg filmsko obložene tablete druga možnost** prilagajanja odmerka s podaljševanjem intervala med odmerki
$\geq 50$	600 mg (30 ml) enkrat dnevno	600 mg enkrat dnevno
30-49	400 mg (20 ml) enkrat dnevno	600 mg enkrat na 48 ur
$< 30$ (dializa ni potrebna)	200 mg (10 ml) enkrat dnevno	600 mg enkrat na 72 ur
KLO*	120 mg (6 ml) enkrat dnevno	600 mg enkrat na 96 ur

\* končna ledvična odpoved

\*\* če bolnik ne more uporabljati peroralne raztopine

Predlagane spremembe odmerjanja temeljijo na ekstrapolaciji in niso nujno optimalne. Varnost in učinkovitost navedenega prilagajanja odmerjanja nista klinično ocenjeni. Zato je pri teh bolnikih priporočeno skrbno klinično spremljanje.

### Bolniki s končno ledvično odpovedjo

Bolnikom s končno ledvično odpovedjo je treba zdravilo Sebivo aplicirati po končanem postopku hemodialize (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno prilagajati priporočenega odmerka zdravila Sebivo (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Sebivo pri pediatrični populaciji še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Zdravilo Sebivo je treba jemati peroralno, s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba kombinacije telbivudina s pegiliranim ali standardnim interferonom alfa (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Huda akutna poslabšanja kroničnega hepatitisa B, za katera je značilna prehodno zvišanje koncentracije ALT v serumu, so razmeroma pogosta. Po začetku protivirusnega zdravljenja se lahko pri nekaterih bolnikih ALT v serumu zviša, vrednosti HBV DNA v serumu pa znižajo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, zdravljenih s telbivudinom, je prišlo do poslabšanja v povprečju po 4 do 5 tednih. Do poslabšanja z zvišanjem ALT je prišlo pogosteje pri HBeAg-pozitivnih bolnikih kot pri HBeAg-negativnih. Pri bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo ob zvišanju ALT v serumu večinoma ne pride do zvišanih vrednosti bilirubina v serumu ali do drugih znakov odpovedi jeter. Tveganje za odpoved jeter – in poslabšanje hepatitisa kot posledico odpovedi jeter – je lahko pri bolnikih s cirozo večje. Zato je treba take bolnike skrbno spremljati.

O poslabšanjih hepatitisa so poročali tudi pri bolnikih, ki so zaključili zdravljenje hepatitisa B. Poslabšanja z zvišanjem ALT po zaključku zdravljenja so običajno povezana s porastom vrednosti HBV DNA v serumu in so v večini primerov spontano izzvenela. Vendar pa so poročali tudi o hudih poslabšanjih po zaključku zdravljenja, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Zato je treba delovanje jeter nadzorovati tako klinično kot z laboratorijskimi testi na rednih kontrolnih pregledih vsaj 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja hepatitisa B.

### Laktacidoza

V času trženja zdravila so poročali o redkih primerih laktacidoze pri uporabi telbivudina. Ti primeri so se pogosto pojavljali sekundarno pri drugih resnih stanjih (npr. pri rabdomiolizi) in/ali v povezavi z dogodki, ki so bili povezani z mišicami (npr. z miopatijo ali miozitisom). Kadar je bila laktacidoza sekundarni pojav, je bila v nekaj primerih povezana tudi s pankreatitisom, odpovedjo/steatozo jeter ali ledvino odpovedjo. V nekaj primerih laktacidoze, ki je bila posledica rabdomiolize, so poročali o smrtnem izidu. Bolnike je treba skrbno spremljati.

Zdravljenje s telbivudinom je treba prekiniti, če pride do metabolične acidoze/laktacidoze iz neznanega vzroka. Razvoj laktacidoze lahko nakazujejo običajno nenevarni prebavni simptomi, kot so navzea, bruhanje in bolečine v trebuhu.

### Vpliv na mišice

Poročali so o primerih miopatije in bolečin v mišicah ob uporabi telbivudina, do katerih je prišlo več tednov do več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8). V obdobju trženja telbivudina so poročali o primerih rabdomiolize (glejte poglavje 4.8).



Pri vsakem bolniku z difuznimi nepojasnjenimi bolečinami v mišicah, povečano občutljivostjo mišic, njihovo šibkostjo ali miozitisom (ki je opredeljen kot miopatija s histološko potrjeno poškodbo mišic) je treba pomisliti na miopatijo, opredeljeno kot perzistentne nepojasnjene bolečine v mišicah in/ali šibkost mišic ne glede na stopnjo zvišanja vrednosti kreatin kinaze (CK). Bolnike je treba opozoriti, da nemudoma sporočijo, če pride do kakršnihkoli trdovratnih nepojasnjenih bolečin v mišicah, povečane občutljivosti mišic ali njihove šibkosti. Če bolnik opisuje katerega od navedenih simptomov, je treba mišice natančno pregledati in oceniti njihovo delovanje. Če je diagnoza miopatije potrjena, je treba zdravljenje s telbivudinom prekiniti.

Ni znano, ali je tveganje za miopatijo med zdravljenjem s telbivudinom povečano ob sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana z miopatijo (npr. statinov, fibratov ali ciklosporina). Pri odločanju za sočasno uporabo drugih zdravil, ki so povezana z miopatijo, morajo zdravniki skrbno pretehtati možne koristi in tveganja ter spremljati bolnike glede kakršnihkoli znakov ali simptomov, ki bi kazali na možnost miopatije.

### Periferna nevropatija

O periferni nevropatiji so občasno poročali pri bolnikih, ki so prejemali telbivudin. V primeru suma na periferno nevropatijo je treba ponovno pretehtati zdravljenje s telbivudinom (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasni uporabi telbivudina in pegiliranega interferona alfa-2a so v klinični študiji opažali povečano tveganje za razvoj periferne nevropatije (glejte poglavje 4.5). Tudi pri drugih interferonih alfa (pegiliranih ali standardnih) takega povečanega tveganja ni mogoče izključiti. Razen tega tudi koristi zdravljenja s kombinacijo telbivudina in interferona alfa (pegiliranega ali standardnega) zaenkrat niso dokazane. Iz navedenih razlogov je uporaba kombinacije telbivudina s pegiliranim ali standardnim interferonom alfa kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### Delovanje ledvic

Telbivudin se večinoma izloča preko ledvic, zato je pri bolnikih z očistkom kreatinina <50 ml/min, vključno s tistimi na hemodializi, potrebno prilagoditi intervale med odmerki. Učinkovitosti prilagajanja intervalov med odmerki niso klinično ocenili. Zato je treba pri bolnikih s podaljšanimi intervali med odmerki pazljivo spremljati virološki odziv (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Bolniki s cirozo brez dekompenzacije

Zaradi majhnega števila razpoložljivih podatkov (približno 3% vključenih bolnikov je imelo cirozo) je pri uporabi telbivudina pri bolnikih s cirozo potrebna posebna previdnost. Pri teh bolnikih je treba med zdravljenjem in po prekinitvi zdravljenja skrbno spremljati klinične, biokemične in virološke parametre, ki so povezani s hepatitisom B.

### Bolniki s cirozo z dekompenzacijo

O varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z dekompenzirano cirozo ni ustreznih podatkov.

### Bolniki, ki so bili že prej izpostavljeni zdravljenju z analogi nukleozidov/nukleotidov

*In vitro* telbivudin ni bil učinkovit proti sevu HBV z mutacijama rtM204V/rtL180M ali rtM204I (glejte poglavje 5.1). Zdravljenje s telbivudinom v monoterapiji ni ustrezno pri bolnikih z okužbo z virusom hepatitisa B z ugotovljeno rezistenco na lamivudin. Ni veliko možnosti, da bi zdravljenje s telbivudinom v monoterapiji koristilo bolnikom, pri katerih več kot 24-tedensko zdravljenje z lamivudinom ni bilo virološko učinkovito. Zaenkrat ni kliničnih podatkov, na podlagi katerih bi lahko pri bolnikih, ki z lamivudinom dosegajo popolno virusno supresijo, ustrezno ocenili koristi in tveganja prehoda na zdravljenje s telbivudinom.

O zdravljenju s telbivudinom pri bolnikih z virusom hepatitisa B z enojno mutacijo rtN236T ali A181V, ki je rezistenten na adefovir ni podatkov. Rezultati preskusov na celični osnovi so pokazali, da je substitucija A181V, povezana z rezistenco na adefovir, 1,5- do približno 4-krat zmanjšala občutljivost za telbivudin.

### Bolniki s presajenimi jetri

Varnost in učinkovitost telbivudina pri bolnikih s presajenimi jetri nista znani.

### Starostniki

V klinične študije telbivudina ni bilo vključeno dovolj veliko število bolnikov, starih 65 let ali več, da bi lahko ugotovili, če se odzivajo drugače kot mlajše osebe. Na splošno je pri predpisovanju zdravila Sebivo starejšim ljudjem potrebna previdnost, predvsem zaradi večje pogostnosti zmanjšane delovanja ledvic zaradi spremljajočih bolezni ali sočasne uporabe drugih zdravil.

### Druge posebne skupine

Zdravila Sebivo niso raziskovali pri bolnikih, ki so poleg okužbe z virusom hepatitisa B sočasno okuženi še z drugim virusom (npr. pri bolnikih, ki so sočasno okuženi še s humanim virusom imunske pomanjkljivosti [HIV], z virusom hepatitisa C [HCV] ali z virusom hepatitisa D [HDV]).

### Splošno

Bolnike je treba opozoriti, da zdravljenje z zdravilom Sebivo ni pokazalo učinkov na zmanjševanje tveganja za prenos virusa hepatitisa B s spolnimi stiki ali z okuženo krvjo ali krvnimi pripravki.

Uporaba telbivudina skupaj z lamivudinom ni priporočljiva, saj so v študiji faze II opažali slabši odziv na zdravljenje s kombinacijo telbivudina in lamivudina v primerjavi z zdravljenjem samo s telbivudinom.

O učinkovitosti in varnosti drugih kombinacij protivirusnih zdravil s telbivudinom zaenkrat ni podatkov.

### Pomožne snovi

Peroralna raztopina Sebivo vsebuje približno 47 mg natrija na 600–miligramski odmerek (30 ml), kar je treba upoštevati pri bolnikih, ki se držijo diete z omejenim vnosom soli.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Ker se telbivudin izloča večinoma preko ledvic, lahko sočasna uporaba zdravila Sebivo s snovmi, ki vplivajo na delovanje ledvic (kot so aminoglikozidi, diuretiki Henlejeve zanke, pripravki s platino, vankomicin in amfotericin B), vpliva na plazemske koncentracije telbivudina in/ali sočasno uporabljenih zdravil. Pri uporabi kombinacij telbivudina s temi zdravili je potrebna previdnost. V stanju dinamičnega ravnovesja se farmakokinetične lastnosti telbivudina niso spremenile po večkratnem odmerjanju v kombinaciji z lamivudinom, adefovir, dipivoksilom, tenofoviridizoproksil fumaratom, ciklosporinom ali pegiliranim interferonom alfa-2a. Tudi telbivudin ni vplival na farmakokinetične lastnosti lamivudina, adefovira, dipivoksila, tenofoviridizoproksil fumarata ali ciklosporina. O vplivu telbivudina na farmakokinetične lastnosti pegiliranega interferona ni mogoče podati dokončnih zaključkov zaradi velike interindividualne variabilnosti koncentracij pegiliranega interferona alfa-2a. V kliničnem preskušanju s kombinacijo telbivudina 600 mg dnevno in subkutano aplikacijo pegiliranega interferona alfa-2a 180 mikrogramov enkrat na teden se je pokazalo, da je ta kombinacija povezana s povečanim tveganjem za razvoj periferne nevropatije. Mehanizem teh pojavov ni znan (glejte poglavje 4.4). Uporaba kombinacije telbivudina s katerimkoli zdravilom, ki vsebuje interferon alfa, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Telbivudin ni niti substrat niti zaviralec ali induktor encimskega sistema citokroma P450 (CYP450) (glejte poglavje 5.2). Zato je možnost medsebojnih interakcij z zdravili preko CYP450 majhna.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Študije na živalih ne kažejo na neposredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). V študijah na brejih podganah in kuncih se je pokazalo, da telbivudin prehaja skozi placento. V študiji na brejih kuncih je prišlo do prezgodnje skotitve in/ali splava sekundarno zaradi toksičnosti pri materi.

Omejeno število kliničnih podatkov (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti) o izpostavljenosti telbivudinu v prvem trimesečju ne kaže na toksičnost telbivudina v smislu povzročanja malformacij, večje število podatkov (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) o izpostavljenosti v drugem in tretjem trimesečju pa ne kaže, da bi bil telbivudin lahko toksičen za plod/novorojenca.

Sebivo se sme uporabljati v nosečnosti samo, če koristi za mater presegajo potencialno tveganje za plod.

Iz literature je razvidno, da izpostavljenost telbivudinu v drugem in/tretjem trimesečju nosečnosti zmanjšuje tveganje za prenos virusa hepatitisa B z matere na plod, če mati prejema telbivudin poleg imunoglobulina proti hepatitisu B in cepiva proti hepatitisu B.

##### Dojenje

Telbivudin se pri podganah izloča v mleko. Ni znano, ali se telbivudin izloča v materino mleko pri človeku. Ženske, ki jemljejo Sebivo, ne smejo dojiti.

##### Plodnost

O vplivu telbivudina na moško ali žensko plodnost ni podatkov. V študijah o vplivu na sposobnost razmnoževanja odraslih podgan se je plodnost nekoliko zmanjšala, če so telbivudin dajali samcem in samicam. V ločeni študiji na mladih živalih, v katerih so telbivudin prav tako prejemale živali obeh spolov, so bili neželeni učinki na plodnost večji (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Sebivo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzročeni varnostni lastnosti

Osnova neželenih učinkov temelji večinoma na dveh študijah: NV-02B-007 (GLOBE) in NV-02B-015, v katerih je 1.699 bolnikov s kroničnim hepatitisom B prejemale dvojno slepo zdravljenje s telbivudinom v odmerku 600 mg/dan (n = 847) ali z lamivudinom (n = 852) 104 tedne.

V 104-tedenskih kliničnih študijah so neželene učinke, o katerih so poročali, po jakosti običajno opredelili kot blage ali zmerne. Najbolj pogosti neželeni učinki so bili zvišanje koncentracije kreatin kinaze v krvi stopnje 3 ali 4 (6,8%), utrujenost (4,4%), glavobol (3,0%) in navzea (2,6%).

## Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 2 so po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in pogostnosti naštetih neželeni učinki, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 2 Neželeni učinki**

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
redki*	laktacidoza
<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti	omotičnost, glavobol
občasni	periferna nevropatija, motnje okušanja, hipestezija, parestezija, išias
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
pogosti	kašelj
<b>Bolezni prebavil</b>	
pogosti	diareja, zvišana lipaza v krvi, navzea, bolečine v trebuhu
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
pogosti	izpuščaji
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
občasni	mišična bolečina/miozitis, artralgijska bolečina, mialgijska bolečina v okončinah, bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v vratu, ledvene bolečine
redki*	rabdomioliza
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
pogosti	utrujenost
občasni	splošno slabo počutje
<b>Preiskave</b>	
pogosti	zvišana vrednost kreatin-kinaze v krvi, zvišana vrednost alanin-aminotransferaze v krvi, zvišana vrednost amilaze v krvi
občasni	zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze

\* Navedene neželene učinke so odkrili s pomočjo spremljanja zdravila po njegovem prihodu na trg, niso pa jih opazili v kontroliranih kliničnih preskušanjih. Kategorijo pogostnosti so določili na podlagi statističnega izračuna glede na skupno število bolnikov, ki so prejeli telbivudin v kliničnih preskušanjih (n = 8.914).

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Zvišanje kreatin kinaze*

V združeni analizi podatkov iz študij NV-02B-007 (GLOBE) in NV-02B-015 je v 104 tednih zdravljenja prišlo do zvišanja CK stopnje 3 ali 4 ( $> 7 \times$  ULN (upper limit of normal) – zgornje meje normalnih vrednosti) pri 12,6% bolnikov, zdravljenih s telbivudinom, (n = 847) in pri 4,0% bolnikov, zdravljenih z lamivudinom (n = 846). Zvišanje CK je potekalo večinoma brez simptomov, vrednosti CK pa so se ob nadaljevanju zdravljenja praviloma znižale do naslednjega kontrolnega obiska.

### Poslabšanja z zvišanjem ALT

Incidence poslabšanj z zvišanjem alanin aminotransferaze (ALT) med zdravljenjem v obeh skupinah bolnikov glede na opredelitev Ameriškega združenja za proučevanje bolezni jeter AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (zvišanje ALT >2x izhodiščna vrednost in >10x ULN) so podrobneje navedene v spodnji preglednici 3.

**Preglednica 3 Povzetek poslabšanj z zvišanjem ALT med zdravljenjem – združeni rezultati študij NV-02B-007 (GLOBE) in NV-02B-015**

poslabšanje z zvišanjem ALT: zvišanje ALT >2 x izhodiščna vrednost in >10x ULN	lamivudin n/N (%)	telbivudin n/N (%)
skupaj	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
od izhodišča do 24. tedna	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
od 24. tedna do konca študije	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

V času zdravljenja je priporočljivo redno spremljanje delovanja jeter (glejte poglavje 4.4).

### Poslabšanja hepatitisa B po zaključku zdravljenja

Poročali so o hudih akutnih poslabšanjih hepatitisa B pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje hepatitisa B (vključno z zdravljenjem s telbivudinom) (glejte poglavje 4.4).

Incidence poslabšanj z zvišanjem alanin aminotransferaze (ALT) po zdravljenju v obeh skupinah bolnikov so podrobneje navedene v spodnji preglednici 4.

**Preglednica 4 Povzetek poslabšanj z zvišanjem ALT po zdravljenju – združeni rezultati študij NV-02B-007 (GLOBE) in NV-02B-015**

	lamivudin n/N (%)	telbivudin n/N (%)
poslabšanje z zvišanjem ALT zvišanje ALT >2 x izhodiščna vrednost in >10 x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

### Rezultati po 208 tednih

Po 104 tednih zdravljenja s telbivudinom se je 78% (530/680) bolnikov iz študije NV-02B-007 (GLOBE) in 82% (197/241) bolnikov iz študije NV-02B-015 vključilo v podaljšanje študije z oznako CLDT600A2303 (glejte poglavje 5.1), v katerem so nadaljevali z zdravljenjem do največ 208 tednov. Populacijo za oceno varnosti dolgotrajnega zdravljenja je sestavljalo 655 bolnikov, med katerimi je bilo 518 bolnikov iz študije NV-02B-007 (GLOBE) in 137 bolnikov iz študije NV-02B-015. V celoti so bile varnostne lastnosti zdravila po rezultatih združene analize podobne pri trajanju zdravljenja do 104 tednov in pri trajanju zdravljenja do 208 tednov. Pri 15,9% bolnikov, ki so jih zdravili s telbivudinom do 208 tednov, so na novo opažali zvišanje CK stopnje 3 ali 4. Zvišanja CK stopnje 3 ali 4 so bila večinoma brez simptomov in prehodna.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

O namernem prevelikem odmerjanju telbivudina ni podatkov. Vendar pa je ena oseba pomotoma prejela prevelik odmerek in ni imela nobenih simptomov. Poskusne odmerke do 1.800 mg/dan, ki so trikrat večji od priporočenega dnevnega odmerka, so preiskovanci dobro prenašali. Največji še prenosljiv odmerek telbivudina ni ugotovljen. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom Sebivo prekiniti in po potrebi poskrbeti za ustrezne splošne ukrepe podpornega zdravljenja.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusna zdravila za sistemsko zdravljenje, zaviralci nukleozidne in nukleotidne reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AF11

#### Mehanizem delovanja

Telbivudin je sintetični timidinski nukleozidni analog, ki deluje na DNA polimerazo virusa hepatitisa B. Celične kinaze ga v veliki meri fosforilirajo v aktivno trifosfatno obliko, ki ima znotrajcelični razpolovni čas 14 ur. Telbivudin-5'-trifosfat zavira DNA polimerazo virusa hepatitisa B (reverzno transkriptazo), tako da tekmuje z naravnim substratom timidin-5'-trifosfatom. Zaradi vgraditve telbivudin-5'-trifosfata v virusno DNA, se zaključi sinteza DNA verige, kar zavre replikacijo virusa hepatitisa B.

#### Farmakodinamični učinki

Telbivudin zavira sintezo tako prve verige virusa hepatitisa B ( $EC_{50} = 0,4-1,3 \mu\text{mol/l}$ ) kot tudi druge verige ( $EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{mol/l}$ ) in kaže večjo afinitetnost k zaviranju sinteze druge verige. Nasprotno pa telbivudin-5'-trifosfat v koncentracijah do  $100 \mu\text{mol/l}$  ni zaviral celičnih DNA polimeraz  $\alpha$ ,  $\beta$  ali  $\gamma$ . Pri poskusih, povezanih s strukturo in delovanjem mitohondrijev ter vsebnostjo DNA v njih, telbivudin ni pokazal znatnega toksičnega učinka v koncentracijah do  $10 \mu\text{mol/l}$  in ni povečal tvorbe mlečne kisline *in vitro*.

Protivirusno delovanje telbivudina so *in vitro* preskušali na celični liniji humanega hepatoma 2.2.15, ki je izražala viruse hepatitisa B. Koncentracija telbivudina, ki je učinkovito zavrla 50% virusne sinteze ( $EC_{50}$ ), je bila približno  $0,2 \mu\text{mol/l}$ . Protivirusno delovanje telbivudina je specifično za virus hepatitisa B in sorodne hepadnaviruse. Telbivudin ni deloval proti humanemu virusu imunske pomanjkljivosti (HIV) *in vitro*. Odsotnosti delovanja telbivudina proti HIV v kliničnih preskušanjih niso ocenjevali. Pri manjšem številu bolnikov so po odmerjanju telbivudina brez zdravljenja s protiretrovirskimi zdravili poročali o prehodnem znižanju koncentracije RNA virusa HIV-1. Ni še ugotovljeno, kakšen je klinični pomen navedenega znižanja.

#### Klinične izkušnje

Varnost in učinkovitost dolgotrajnega zdravljenja (104 tedne) z zdravilom Sebivo so ocenjevali v dveh kontroliranih kliničnih študijah, v katere so vključili 1.699 bolnikov s kroničnim hepatitisom B (v študijah NV-02B-007 (GLOBE) in NV-02B-015).

### Študija NV-02B-007 (GLOBE)

Študija NV-02B-007 (GLOBE) je randomizirana, dvojno slepa mednarodna študija faze III, v kateri so primerjali telbivudin z lamivudinom v obdobju 104 tednov pri 1.367 bolnikih s kroničnim hepatitisom B, ki še niso bili zdravljeni z nukleozidnimi analogi, in sicer pri HBeAg-pozitivnih in HBeAg-negativnih bolnikih. Večina vključene populacije je bila azijske rase. Najbolj pogosta genotipa virusa hepatitisa B sta bila B (26%) in C (51%). S telbivudinom je bilo zdravljeno majhno število (skupno 98) bolnikov bele rase. Primarno analizo podatkov so opravili po tem, ko so bili vsi bolniki zdravljeni vsaj 52 tednov.

*HBeAg-pozitivni bolniki:* Povprečna starost bolnikov je bila 32 let, 74% je bilo moških, 82% je bilo Azijcev, 12% belcev, 6% jih je že prej prejelo interferon alfa.

*HBeAg-negativni bolniki:* Povprečna starost bolnikov je bila 43 let, 79% je bilo moških, 65% je bilo Azijcev, 23% belcev, 11% jih je že prej prejelo interferon alfa.

### *Klinični rezultati po 52 tednih*

Klinične cilje opazovanja in tiste glede virološke učinkovitosti so ocenjevali ločeno po skupinah HBeAg-pozitivnih in HBeAg-negativnih bolnikov. Primarni cilj opazovanja za ocenjevanje odziva na zdravljenje je bil sestavljen serološki izvid, ki je vključeval supresijo HBV DNA na  $<5 \log_{10}$  kopij/ml skupaj z bodisi izgubo HBeAg v serumu ali normalizacijo ALT. Sekundarni cilji opazovanja so obsegali histološki odziv, normalizacijo ALT in različna merila protivirusne učinkovitosti.

Pri večini bolnikov, ki so jemali Sebivo, je ne glede na izhodiščno značilnosti prišlo do histološkega, virološkega, biokemičnega in serološkega odziva na zdravljenje. Izhodiščne koncentracije ALT nad 2-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN – Upper Limit of Normal) in izhodiščne koncentracije HBV DNA  $<9 \log_{10}$  kopij/ml so bile povezane s večjo stopnjo serokonverzije HBeAg pri HBeAg-pozitivnih bolnikih. Pri bolnikih, ki so imeli do 24. tedna količino HBV DNA  $<3 \log_{10}$  kopij/ml, je bil odziv na zdravljenje najugodnejši. V nasprotju z njimi so bili pri bolnikih, ki so imeli po 24. tednu količino HBV DNA  $>4 \log_{10}$  kopij/ml, rezultati po 52. tednu manj ugodni.

Pri HBeAg-pozitivnih bolnikih se je telbivudin glede odzivov na zdravljenje izkazal bolje kot lamivudin (75,3% bolnikov z odzivom v primerjavi s 67,0% ob lamivudinu;  $p = 0,0047$ ). Pri HBeAg-negativnih bolnikih telbivudin ni bil slabši kot lamivudin (75,2% bolnikov z odzivom v primerjavi s 77,2% ob lamivudinu;  $p = 0,6187$ ). Slabša odzivnost beli rasi je bila povezana s slabšim odzivom na zdravljenje pri obeh protivirusnih zdravilih, uporabljenih v študiji NV-02B-007 (GLOBE); vendar pa je bila skupina bolnikov bele rase v tej študiji majhna ( $n = 98$ ).

Po 24. tednu je pri 203 HBeAg-pozitivnih in 177 HBeAg-negativnih bolnikih postala koncentracija HBV DNA nemerljiva. Med teh HBeAg-pozitivnih bolnikov jih je do konca 52. tedna 95% ohranilo HBV DNA pod mejo merljivosti, 39% jih je doseglo HBeAg serokonverzijo, 90% normalizacijo ALT, po koncu 48. tedna pa se je pri 0,5% teh bolnikov pokazala rezistenca. Podobno je do konca 52. tedna 96% izmed teh HBeAg-negativnih bolnikov ohranilo HBV DNA pod mejo merljivosti, 79% jih je doseglo normalizacijo ALT, po koncu 48. tedna pa se je rezistenca pokazala pri 0% teh bolnikov.

V preglednici 5 so prikazana izbrana virološka, biokemična in serološka merila izida, v preglednici 6 pa so prikazani histološki odzivi.

**Preglednica 5 Virološki, biokemični in serološki cilji opazovanja po 52. tednu v študiji NV-02B-007 (GLOBE)**

parameter odziva	HBeAg-pozitivni (n = 921)		HBeAg-negativni (n = 446)	
	telbivudin 600 mg (n = 458)	lamivudin 100 mg (n = 463)	telbivudin 600 mg (n = 222)	lamivudin 100 mg (n = 224)
povprečno zmanjšanje koncentracije HBV DNA od izhodišča ( $\log_{10}$ kopij/ml) $\pm$ SE M <sup>1,2,3</sup>	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% bolnikov, ki so imeli pri testu PCR nemerljivo vrednost HBV DNA	60%*	40%	88%*	71%
normalizacija ALT <sup>4</sup>	77%	75%	74%	79%
HBeAg serokonverzija <sup>4</sup>	23%	22%	-	-
izguba HBeAg <sup>5</sup>	26%	23%	-	-

<sup>1</sup> SEM: standardna napaka ocene srednje vrednosti

<sup>2</sup> Roche COBAS AmpliCor® PCR test (spodnja meja detekcije  $\leq$ 300 kopij/ml)

<sup>3</sup> HBeAg-pozitivni n = 443 za telbivudin in n = 444 za lamivudin, HBeAg-negativni n = 219 za telbivudin in n = 219 za lamivudin. Velikost skupin se razlikuje zaradi prekinitve sodelovanja nekaterih bolnikov v študiji in manjkajočih izvidov HBV DNA po 52. tednu.

<sup>4</sup> HBeAg-pozitivni n = 440 za telbivudin in n = 446 za lamivudin, HBeAg-negativni n = 203 za telbivudin in n = 207 za lamivudin. Normalizacijo ALT so ocenjevali samo pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno vrednost ALT nad zgornjo mejo normalnih vrednosti.

<sup>5</sup> n = 432 za telbivudin in n = 442 za lamivudin. HBeAg serokonverzijo in izgubo so ocenjevali samo pri bolnikih, ki so imeli merljive izhodiščne vrednosti HBeAg.

\*p <0,0001

Liek s ukončenou platnostou registrácie



**Preglednica 6 Izboljšanje histološke slike in sprememba stopnje fibroze po Ishaku (Ishak Fibrosis Score) po 52. tednu v študiji NV-02B-007 (GLOBE)**

	HBeAg-pozitivni (n = 921)		HBeAg-negativni (n = 446)	
	telbivudin 600 mg (n = 384) <sup>1</sup>	lamivudin 100 mg (n = 386) <sup>1</sup>	telbivudin 600 mg (n = 199) <sup>1</sup>	lamivudin 100 mg (n = 207) <sup>1</sup>
<b>histološki odziv<sup>2</sup></b>				
izboljšanje	71%*	61%	71%	70%
brez izboljšanja	17%	24%	21%	24%
<b>stopnja fibroze po Ishaku<sup>3</sup></b>				
izboljšanje	42%	47%	49%	45%
brez spremembe	39%	32%	34%	43%
poslabšanje	8%	7%	9%	5%
<b>brez biopsije po 52. tednu</b>	12%	15%	9%	7%
<sup>1</sup> bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek študijskega zdravila, z izhodiščno biopsijo jeter, ki je bila primerna za ocenjevanje, in z izhodiščnim indeksom histološke aktivnosti po Knodelli >3 (Knodell Histological Activity Index - HAI) <sup>2</sup> histološki odziv opredeljen kot znižanje od izhodišča za ≥2 točki na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici (Knodell Necroinflammatory Score) brez sočasnega poslabšanja na Knodellovi fibrozni lestvici (Knodell Fibrosis Score) <sup>3</sup> stopnje fibroze po Ishakovi fibrozni lestvici (Ishak Fibrosis Score) izboljšanje izmerjeno kot znižanje za ≥1 točko na Ishakovi fibrozni lestvici po 52. tednu glede na izhodiščno vrednost *p = 0,0024				

#### Klinični rezultati po 104 tednih

Skupno so se klinični rezultati po 104 tednih pri bolnikih, ki so prejeli telbivudin, ujeli z rezultati po 52 tednih, kar kaže na trajnost odziva glede učinkovitosti pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli telbivudin.

Pri HBeAg-pozitivnih bolnikih se je razlika pred zdravljenjem z lamivudinom oziroma s telbivudinom po 104 tednih še povečala glede terapevtskega odziva (63% oziroma 48%; p <0,0001) in glede glavnih sekundarnih ciljev študije (povprečno zmanjšanje log<sub>10</sub> HBV DNA: -5,74 oziroma -4,42; p <0,0001, nemerljivost HBV DNA pri testu PCR: 56% oziroma 39%; p <0,0001 in normalizacija ALT pri 70% oziroma pri 62%). Pri telbivudinu so opazili tudi trend večanja deležev izgube HBeAg (35% v primerjavi z 29%) in serokonverzije (30% v primerjavi s 25%). Razen tega je v podskupini bolnikov, ki so imeli ob vključitvi ALT ≥2x ULN (n = 320), dosegel HBeAg serokonverzijo po 104 tednih bistveno večji delež bolnikov s telbivudinom (36%) v primerjavi z bolniki z lamivudinom (28%).

Pri HBeAg-negativnih bolnikih so bile razlike v terapevtskem odzivu (78% v primerjavi s 66%) in v glavnih sekundarnih ciljih študije (povprečno zmanjšanje log<sub>10</sub> HBV DNA: -5,00 v primerjavi z -4,17 in nemerljivost HBV DNA pri testu PCR: 82% v primerjavi s 57%; p <0,0001) večje pri telbivudinu do konca 104. tedna. Delež bolnikov z normalizacijo ALT (78% v primerjavi s 70%) je bil tudi po koncu 104. tedna višji.

#### Možnosti napovedovanja po 24 tednih

Po 24 tednih so 203 HBeAg-pozitivni bolniki (44%) in 177 HBeAg-negativnih (80%) bolnikov, zdravljenih s telbivudinom, doseglo nemerljivo koncentracijo HBV DNA.

Tako za HBeAg-pozitivne kot za HBeAg-negativne bolnike so rezultati HBV DNA po 24 tednih napovedovali dolgoročno ugoden izid. Bolniki, ki so prejeli telbivudin in so po 24 tednih dosegli nemerljive vrednosti HBV DNA pri testu PCR, so po 104 tednih dosegli najvišja deleža nemerljivosti HBV DNA in HBeAg serokonverzije (pri HBeAg-pozitivnih bolnikih) ter najnižji skupni delež virološkega preboja.

Rezultati izidov po 104 tednih glede na koncentracijo HBV DNA po 24 tednih tako za HBeAg-pozitivne kot za HBeAg-negativne bolnike so prikazani v preglednici 7.

**Preglednica 7 Glavni cilji opazovanja glede učinkovitosti po 104 tednih glede na koncentracijo HBV DNA v serumu po 24 tednih pri bolnikih, ki so prejeli telbivudin v študiji NV-02B-007 (GLOBE)**

HBV DNA po 24 tednih	Izid glavnih ciljev opazovanja glede učinkovitosti po 104 tednih glede na rezultate po 24. tednu				
	terapevtski odziv n/N (%)	nemerljivost HBV DNA n/N (%)	HBeAg serokonverzija n/N (%)	normalizacija ALT n/N (%)	virološki preboj* n/N (%)
<b>HBeAg-pozitivni</b>					
<300 kopij/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopij/ml do <3 log <sub>10</sub> kopij/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log <sub>10</sub> kopij/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
<b>HBeAg-negativni</b>					
<300 kopij/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	NP	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopij/ml do <3 log <sub>10</sub> kopij/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	NP	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log <sub>10</sub> kopij/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	NP	14/26 (54)	12/26 (46)

NP = podatek smiselno ni potreben

\* virološki preboj: opredeljen kot "1 log nad najnižjo vrednostjo", ocenjen po 104 tednih

#### Študija NV-02B-015

Rezultate glede učinkovitosti in varnosti v študiji NV-02B-007 (GLOBE) so potrdili rezultati študije NV-02B-015. Gre za randomizirano, dvojno slepo študijo faze III, v kateri so primerjali telbivudin 600 mg enkrat na dan z lamivudinom 100 mg enkrat na dan v 104-tedenskem obdobju zdravljenja pri 332 HBeAg-pozitivnih in HBeAg-negativnih kitajskih bolnikih s kroničnim hepatitisom B, ki še niso prejeli nukleozidnega zdravljenja.

Liek s ukončenou platnostou registrácie

Študija CLDT600A2303 - klinični rezultati v 208 tednih zdravljenja

Študija CLDT600A2303 je bila odprta, 104-tedenska podaljšana študija in je vključevala bolnike s kompenziranim kroničnim hepatitisom B, ki so se predhodno 2 leti zdravili s telbivudinom, vključno z bolniki iz študij NV-02B-007 (GLOBE) in NV-02B-015. S študijo CLDT600A2303 so pridobili podatke glede varnosti in učinkovitosti zdravljenja po 156 oziroma po 208 tednih neprekinjenega zdravljenja s telbivudinom. Bolniki, pri katerih je bila po 24 tednih zdravljenja koncentracija HBV DNA nemerljiva, so po 156 oziroma 208 tednih zdravljenja izkazovali boljše izide (preglednica 8).

**Preglednica 8 Analiza učinkovitosti na podlagi podatkov, združenih iz študij NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 in CLDT600A2303**

	po 52 tednih	po 104 tednih	po 156 tednih	po 208 tednih
<b><i>HBeAg-pozitivni bolniki (n = 293*)</i></b>				
ohranjena nemerljiva koncentracija HBV DNA (<300 kopij/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
ohranjena nemerljiva koncentracija HBV DNA (<300 kopij/ml) ob nemerljivi koncentraciji HBV DNA po 24 tednih zdravljenja	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
kumulativna stopnja HBeAg serokonverzije (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
kumulativna stopnja HBeAg serokonverzije pri bolnikih z nemerljivo koncentracijo HBV po 24 tednih zdravljenja (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
ohranjena normalna vrednost ALT	81,4% (218/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
<b><i>HBeAg-negativni bolniki (n = 209*)</i></b>				
ohranjena nemerljiva koncentracija HBV DNA (<300 kopij/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
ohranjena nemerljiva koncentracija HBV DNA (<300 kopij/ml) ob nemerljivi koncentraciji HBV DNA po 24 tednih zdravljenja	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
ohranjena normalna vrednost ALT	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

\* Populacija bolnikov, pri katerih ob vstopu v študijo CLDT600A2303 niso zaznali virusne rezistence, je štela 502 bolnika (293 HBeAg-pozitivnih in 209 HBeAg-negativnih bolnikov).

### Študija CLDT600ACN04E1 - vpliv zdravljenja na histološko zgradbo jeter

V študiji CLDT600ACN04E1 so pri 57 bolnikih vrednotili razpoložljivo biopsijo jeter ob izhodišču in po povprečno 260,8 tednih zdravljenja glede sprememb v histološki zgradbi jeter (38 bolnikov je bilo HBeAg-pozitivnih in 19 HBeAg-negativnih).

- Povprečna ocena na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici se je od izhodiščne vrednosti 7,6 (s standardno deviacijo (SD) 2,9) izboljšala na 1,4 (SD 0,9) ( $p < 0,0001$ ), kar pomeni povprečno spremembo ocene za -6,3 (SD 2,8). Oceno  $\leq 3$  na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici (kar pomeni brez nekroinflamatornih lezij oziroma z minimalnimi nekroinflamatornimi lezijami) so opažali pri 98,2% (56/57) bolnikov.
- Povprečna izhodiščna ocena 2,2 (SD 1,1) na Ishakovi lestvici se je izboljšala na 0,9 (SD 1,0) ( $p < 0,0001$ ), kar pomeni povprečno spremembo ocene za -1,3 (SD 1,3). Oceno  $\leq 1$  na Ishakovi lestvici fibroze (kar pomeni brez fibroze ali z minimalno stopnjo fibroze) so opažali pri 84,2% (48/57) bolnikov.

Spremembe ocen na Knodellovi nekroinflamatorni lestvici in na Ishakovi lestvici so bile podobne pri HBeAg-pozitivnih in HBeAg-negativnih bolnikih.

### Študija CLDT600A2303 - trajanje HBeAg odziva po zaključku zdravljenja

V študijo CLDT600A2303 so vključili HBeAg-pozitivne bolnike iz študij NV-02B-007 (GLOBE) ali NV-02B-015 in spremljali njihovo stanje po zaključku zdravljenja. Omenjeni bolniki so zaključili  $\geq 52$ -tedensko zdravljenje s telbivudinom. Pri njih je za  $\geq 24$  tednov prišlo do izgube HBeAg, na zadnjem obisku v času zdravljenja pa so imeli koncentracijo HBV DNA  $< 5 \log_{10}$  kopij/ml. Mediana vrednost trajanja zdravljenja je znašala 104 tedne. Po mediano 120 tednih brez zdravljenja sta se pri večini HBeAg-pozitivnih bolnikov, ki so prejeli telbivudin, opazili tako izguba HBeAg (pri 83,3%; 25/30) kot HBeAg serokonverzija (pri 79,2%; 19/24). Bolniki z ohranjeno HBeAg serokonverzijo so imeli povprečno koncentracijo HBV DNA  $< 3 \log_{10}$  kopij/ml; in 73,7% jih je imelo koncentracijo HBV DNA  $< 4 \log_{10}$  kopij/ml.

### Klinična rezistenca

V študiji NV-02B-007 (GLOBE;  $n = 680$ ) so pri bolnikih z virološkim povratnim odzivom (z dokazanim povečanjem  $\geq 1 \log_{10}$  kopij/ml HBV DNA od najnižje vrednosti) izvedli test genotipske rezistence.

Po 48 tednih je pri 5% (23/458) HBeAg-pozitivnih bolnikov in pri 2% (5/222) HBeAg-negativnih bolnikov prišlo do virološkega povratnega odziva z merljivo vrednostjo mutacij za rezistenco HBV.

### Študiji NV-02B-007 (GLOBE) in CLDT600A2303 - kumulativni deleži genotipske rezistence

Prvotna analiza kumulativnih deležev genotipske rezistence po 104 oziroma 208 tednih je temeljila na podatkih populacije ITT (populacije z namenom zdravljenja) in je vključevala podatke vseh bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje skupno 4 leta, ne glede na koncentracijo HBV DNA. Izmed 680 bolnikov, ki so prejeli telbivudin in so bili najprej vključeni v ključno študijo NV-02B-007 (GLOBE), so jih 517 (76%) vključili v študijo CLDT600A2303, da bi nadaljevali zdravljenje s telbivudinom v trajanju do 208 tednov. Izmed omenjenih 517 bolnikov je imelo 159 bolnikov (135 HBeAg-pozitivnih in 24 HBeAg-negativnih) merljivo koncentracijo HBV DNA.

Kumulativni deleži genotipske rezistence so bili po 104 tednih 25,1% (115/458) pri HBeAg-pozitivnih bolnikih in 10,8% (24/222) pri HBeAg-negativnih bolnikih.

V celotni populaciji ITT sta bila kumulativna deleža rezistence po 4 letih pri HBeAg-pozitivnih bolnikih 40,8% (131/321), pri HBeAg-negativnih pa 18,9% (37/196).

Kumulativne deleže genotipske rezistence so ocenili tudi s pomočjo matematičnega modela, v katerega so vključili samo podatke bolnikov z nemerljivo vrednostjo HBV DNA na začetku posameznega leta. Pri tej analizi so bili kumulativni deleži rezistence v 4. letu 22,3% pri HBeAg-pozitivnih bolnikih in 16,0% pri HBeAg-negativnih bolnikih.

V okviru bolnikov z virusnim prebojem do konca 104. tedna v študiji NV-02B-007 (GLOBE) je bila rezistenca manj pogosta pri bolnikih, ki so imeli po 24 tednih HBV DNA <300 kopij/ml, kot pri bolnikih, ki so imeli po 24 tednih HBV DNA  $\geq$ 300 kopij/ml. Med HBeAg-pozitivnimi bolniki, ki so imeli po 24 tednih HBV DNA <300 kopij/ml, je v 48 tednih prišlo do rezistence pri 1% bolnikov (3/203), v 104 tednih pa pri 9% (18/203), medtem ko je pri bolnikih, ki so imeli po 24 tednih HBV DNA  $\geq$ 300 kopij/ml, v 48 tednih prišlo do rezistence pri 8% bolnikov (20/247), v 104 tednih pa pri 39% (97/247). Med HBeAg-negativnimi bolniki, ki so imeli po 24 tednih HBV DNA <300 kopij/ml, je v 48 tednih prišlo do rezistence pri 0% bolnikov (0/177), v 104 tednih pa pri 5% (9/177), medtem ko je pri bolnikih, ki so imeli po 24 tednih HBV DNA  $\geq$ 300 kopij/ml, v 48 tednih prišlo do rezistence pri 11% bolnikov (5/44), v 104 tednih pa pri 34% (15/44).

#### Vzorec genotipskih mutacij in navzkrižna rezistenca

Genotipska analiza za analizo primernih 203 vzorčnih parov s koncentracijo HBV DNA  $\geq$ 1.000 kopij/ml po 104 tednih v študiji (NV-02B-007 (GLOBE)) je pokazala, da je prvenstvena mutacija, povezana z rezistenco na telbivudin, rtM204I pogosto povezana z mutacijama rtL180M in rtL80I/V in manj pogosto z rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I in rtA200V. Izhodiščni dejavniki, ki so bili povezani z razvojem genotipske rezistence na zdravilo, so vključevali: zdravljenje z lamivudinom, višjo izhodiščno koncentracijo HBV DNA, nižjo izhodiščno koncentracijo ALT v serumu in povečano telesno maso/ITM. Parametri odzivnosti v času zdravljenja, ki so jih ocenjevali po 24 tednih in so napovedovali pojavljanje virusov z rezistenco na zdravilo po 104 tednih, so bili: HBV DNA >300 kopij/ml in zvišanje koncentracije ALT v serumu.

Genotipska analiza 50 izolatov HBV, ki so jih v študiji CLDT00A2303 po 208 tednih odvzeli bolnikom, zdravljenim s telbivudinom, je pokazala podoben vzorec rezistence kot po 104 tednih. Konverzije na mestih 80, 180 in polimorfnihih mestih 91, 200 so vedno odkrivali v zaporedjih, ki so nosila mutacijo M204I, ta pa prinaša genotipsko rezistenco. Po vsej verjetnosti so navedene mutacije kompenzacijske. Pri bolnikih, ki so prejeli telbivudin in pri katerih je do konca 208. tedna prišlo do virusnega preboja, so opazili eno samo mutacijo rtM204V in dve mutaciji rtM204I/V/M. O kakršnikoli novi mutaciji niso poročali.

Opazili so, da med nukleozidnimi analogi HBV obstaja navzkrižna rezistenca (glejte poglavje 4.4). Pri testiranju na celični ravni so bili sevi virusa hepatitisa B z rezistenco na lamivudin, ki so vsebovali mutacijo rtM204I ali dvojno mutacijo rtL180M/rtM204V,  $\geq$ 1.000-krat manj občutljivi za telbivudin. Pri virusu hepatitisa B z zapisano substitucijo rtN236T ali rtA181V, povezano z rezistenco na adefovir, je prišlo do približno 0,5- oziroma 4-kratne spremembe občutljivost za telbivudin v celični kulturi (glejte poglavje 4.4).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti telbivudina po enkratnem odmerku in po večkratnem odmerjanju so ocenjevali pri zdravih osebah in pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B. Farmakokinetičnih lastnosti telbivudina v priporočenem odmerku 600 mg pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B niso ocenjevali. Ne glede na to so farmakokinetične lastnosti telbivudina pri obeh skupinah podobne.

### Absorpcija

Po peroralni aplikaciji 600 mg telbivudina v enkratnem odmerku zdravim osebam (n = 42), je bila najvišja koncentracija telbivudina v plazmi ( $C_{max}$ )  $3,2 \pm 1,1$   $\mu$ g/ml (povprečje  $\pm$  SD), ki se je pojavila 3,0 ure (mediana) po zaužitju odmerka. Površina pod krivuljo časovne razporeditve koncentracije telbivudina v plazmi ( $AUC_{0-\infty}$ ) je bila  $28,0 \pm 8,5$   $\mu$ g•h/ml (povprečje  $\pm$  SD). Variabilnost med posamezniki (interindividualna variabilnost - CV%) za parametre sistemske izpostavljenosti ( $C_{max}$ , AUC) je bila karakteristično približno 30%. Filmsko obložene tablete, ki vsebujejo 600 mg telbivudina, so bioekvivalentne 30 ml peroralne raztopine telbivudina (20 mg/ml).

### *Vpliv hrane na absorpcijo peroralnega odmerka*

Pri zaužitju enkratnega 600-miligramskega odmerka telbivudina skupaj s hrano se njegova absorpcija in izpostavljenost zdravilu ne spremenita.

### Porazdelitev

*In vitro* se telbivudin le malo veže na humane proteine v plazmi (3,3%).

### Biotransformacija

Pri ljudeh niso odkrili presnovkov telbivudina po aplikaciji <sup>14</sup>C-telbivudina.

Telbivudin ni niti substrat niti zaviralec ali induktor encimskega sistema citokroma P450 (CYP450).

### Izločanje

Po doseženi najvišji koncentraciji je upadala razpoložljivost telbivudina v plazmi bieksponentno s končnim razpolovnim časom izločanja ( $t_{1/2}$ )  $41,8 \pm 11,8$  ur. Telbivudin se izloča predvsem z urinom kot nespremenjena učinkovina. Ledvični očistek telbivudina je skoraj enak normalni hitrosti glomerulne filtracije, kar kaže na to, da je filtracija glavni način izločanja. Po enkratnem peroralnem odmerku 600 mg so prestregli v 7 dneh v urinu približno 42% odmerka telbivudina. Ker je poglavitna pot izločanja preko ledvic, je treba bolnikom z zmerno do hudo okvaro delovanja ledvic in tistim, ki so na hemodializi, prilagoditi intervale med odmerki (glejte poglavje 4.2).

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetične lastnosti telbivudina so sorazmerne odmerku v razponu od 25 do 1.800 mg. Do stanja dinamičnega ravnovesja pride po 5 do 7 dneh, pri odmerjanju enkrat dnevno s približno 1,5-kratnim kopičenjem sistemske izpostavljenosti, kar kaže na učinkovit razpolovni čas kopičenja približno 15 ur. Pri odmerjanju telbivudina 600 mg enkrat dnevno so bile najnižje koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja približno 0,2-0,3 µg/ml.

### Posebne skupine

#### *Spol*

Farmakokinetične lastnosti telbivudina se glede na spol bistveno ne razlikujejo.

#### *Rasa*

Farmakokinetične lastnosti telbivudina se glede na raso bistveno ne razlikujejo.

#### *Otroci in starostniki (stari 65 let ali več)*

Farmakokinetičnih študij pri otrocih in starostnikih niso opravili.

### Okvara ledvic

Farmakokinetične lastnosti telbivudina po enkratnem odmerku (200, 400 in 600 mg) so ocenjevali pri bolnikih (brez kroničnega hepatitisa B) z različnimi stopnjami okvare ledvic (glede na očistek kreatinina). Na podlagi rezultatov, ki so prikazani v preglednici 9, je bolnikom z očistkom kreatinina < 50 ml/min priporočljivo prilagajati intervale med odmerki telbivudina (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

**Preglednica 9 Farmakokinetični parametri telbivudina (povprečje ± SD) pri osebah z različnimi stopnjami delovanja ledvic**

	delovanje ledvic (očistek kreatinina v ml/min)				
	normalno (>80) (n = 8) 600 mg	blaga okvara (50-80) (n = 8) 600 mg	zmerna okvara (30-49) (n = 8) 400 mg	huda okvara (<30) (n = 6) 200 mg	končna ledvična odpoved, hemodializa (n = 6) 200 mg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
AUC <sub>0-∞</sub> (µg•h/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL <sub>LEDVIC</sub> (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

### Bolniki z okvaro ledvic na hemodializi

Hemodializa (v trajanju do 4 ure) zmanjša sistemsko izpostavljenost telbivudina za približno 23%. Ob upoštevanju priporočil za prilagajanje intervalov med odmerki glede na očistek kreatinina dodatno spreminjanje odmerkov v času redne hemodialize ni potrebno (glejte poglavje 4.2). Telbivudin je treba aplicirati po končanem postopku hemodialize.

### Okvara jeter

Farmakokinetične lastnosti telbivudina so ocenjevali pri bolnikih (brez kroničnega hepatitisa B) z različnimi stopnjami okvare jeter in pri nekaterih bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter. Farmakokinetične lastnosti telbivudina se pri osebah z okvaro jeter in tistimi brez nje niso bistveno razlikovale. Na podlagi rezultatov teh študij pri bolnikih z okvaro jeter ni treba prilagajati odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Telbivudin ni pokazal kancerogenega potenciala. Pri običajnih testih toksičnosti za sposobnost razmnoževanja ni bilo nobenih znakov za neposreden toksičen učinek telbivudina. Odmerki telbivudina, pri katerih je sistemsko izpostavljenost 37-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh, ki prejemajo terapevtske odmerke (600 mg), so bili pri kuncih povezani s povečano incidenco splava in prezgodnje skotitve. Ta učinek naj bi bil sekundaren zaradi toksičnosti za mater.

Plodnost so ocenjevali v konvencionalnih študijah na odraslih podganah in v sklopu toksikološke študije na mladih podganah.

Pri odraslih podganah se je plodnost zmanjšala, če so tako samci kot samice prejemali telbivudin v odmerkih 500 ali 1000 mg/kg/dan (indeks plodnosti je bil nižji kot pri ustreznih kontrolah). Do nepravilnosti v zgradbi in delovanju spermijev ni prišlo, prav tako ni prišlo do histoloških sprememb testisov in jajčnikov.

V drugih študijah, v katerih so odmerke do 2000 mg/kg/dan dajali bodisi samcem ali samicam in jih nato parili z netretiranimi živalmi, ni bilo nobenih znakov zmanjšane plodnosti (ravni sistemske izpostavljenosti so bile pri tem približno 6-14-krat višje kot pri ljudeh).

V toksikološki študiji na mladih podganah so podgane zdravili od 14. do 70. dne po porodu in jih parili s podganami, ki so bile tretirane enako (parjenja s sorojenci pri tem ni bilo). Kakor je kazalo znižanje indeksov plodnosti in parjenja ter manjši delež samic, ki so postale breje, se je plodnost zmanjšala pri parih, ki so dobivali  $\geq 1000$  mg/kg/dan. Vendar vplivala na parametre jajčnikov in maternice tistih samic, ki so se uspešno parile, ni bilo.

Raven, pri kateri niso opazili nobenega vpliva na plodnost ali parametre parjenja (*no observed adverse effect level* - NOAEL), je znašala 250 mg/kg/dan, kar pomeni ravni izpostavljenosti, ki so 2,5-2,8-krat višje od izpostavljenosti pri ljudeh z normalno ledvično funkcijo pri uporabi terapevtskih odmerkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

benzojska kislina (E210)  
natrijev saharinat  
aroma pasijonke  
natrijev hidroksid  
brezvodna citronska kislina  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Raztopino porabite v 2 mesecih po odprtju steklenice.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

300-mlilitrska steklenica iz rjavega stekla z za otroke varno zaporko, vključno s polietilensko zapirno ploščico, z varnostnim obročem in s polipropilensko odmerno posodico z vtisnjenimi merilnimi oznakami od 5 do 30 ml v korakih po 5 ml ter s polipropilensko brizgo za peroralno dajanje z merilnimi oznakami od 1 do 10 ml v korakih po 0,5 ml.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.



**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Velika Britanija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/07/388/003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24. april 2007  
Datum zadnjega podaljšanja: 16. december 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončeno platnostou registrácie

**PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Liek s ukončeno platnostou registrácie

## A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Nemčija

## B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNOSTJO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila,
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejete novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**Liek s ukončenou platnosťou registrácie**

**PRILOGA III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODI ZA UPORABO**

# Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Sebivo 600 mg filmsko obložene tablete  
telbivudin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 600 mg telbivudina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
Peroralna uporaba.  
Tablet se ne sme žvečiti, lomiti ali drobiti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/388/001 28 filmsko obloženih tablet  
EU/1/07/388/002 98 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sebivo 600 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – Dvodimenzionalna črtna koda**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
S:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Sebivo 600 mg filmsko obložene tablete  
telbivudin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

ponedeljek  
torek  
sreda  
četrtek  
petek  
sobota  
nedelja

Liek s ukončenou platnosťou registrácie



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**ŠKATLA IN NALEPKA NA STEKLENICI**

**1. IME ZDRAVILA**

Sebivo 20 mg/ml peroralna raztopina  
telbivudin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En mililiter vsebuje 20 mg telbivudina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi natrij. Za več informacij glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna raztopina

1 steklenica vsebuje 300 ml peroralne raztopine [samo na škatli]  
1 odmerna posodica + 1 brizga za peroralno dajanje [samo na škatli]  
300 ml [samo na nalepki na steklenici]

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

Raztopino porabite v 2 mesecih po odprtju steklenice.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/388/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAJLOVI PISAVI**

Sebivo 20 mg/ml [samo na škatli]

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA [samo na škatli]**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI [samo na škatli]**

PC:  
SN:  
NN:

**Liek s ukončenou platnosťou registrácie**

**B. NAVODILO ZA UPORABU**

## Navodilo za uporabo

### Sebivo 600 mg filmsko obložene tablete telbivudin

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Sebivo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sebivo
3. Kako jemati zdravilo Sebivo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sebivo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Sebivo in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Sebivo vsebuje učinkovino telbivudin. Sebivo sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo protivirusna zdravila in jih uporabljamo za zdravljenje okužb z virusi.

Sebivo se uporablja za zdravljenje odraslih s kroničnim hepatitisom B. O začetku zdravljenja z zdravilom Sebivo velja razmisliti samo v primeru, da ni mogoče ali ni primerno uporabiti drugega zdravila, pri katerem je verjetnost za razvoj rezistence (odpornosti) virusa hepatitisa B manjša. Zdravnik bo določil, katero zdravljenje je za vas najbolj primerno.

Hepatitis B povzroči okužbo z virusom hepatitisa B, ki se razmnožuje v jetrih in jih poškoduje. Zdravljenje z zdravilom Sebivo zmanjšuje količino virusov hepatitisa B v telesu tako, da ovira njihovo razmnoževanje, to pa zmanjšuje poškodbo in izboljšuje delovanje jeter.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sebivo

### Ne jemljite zdravila Sebivo

- če ste alergični na telbivudin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
  - če se zdravite s pegiliranim ali standardnim interferonom alfa (glejte "Jemanje drugih zdravil").
- Če kaj od navedenega velja za vas, **ne jemljite zdravila Sebivo. Pogovorite se z zdravnikom.**

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Sebivo se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste že imeli težave z ledvicami. Vaš zdravnik vas bo napotil na laboratorijske preiskave, s katerimi bo preverjal delovanje vaših ledvic pred zdravljenjem in med njim. Glede na izvide teh preiskav vam bo morda svetoval spremembo časovnih razmikov, v katerih jemljete zdravilo Sebivo;
- če imate cirozo jeter (resno bolezen, ki povzroča, da se jetra zabrazgotinijo). V tem primeru vas bo zdravnik hotel bolj natančno spremljati;
- če imate presajena jetra;
- če jemljete katero od zdravil, ki lahko povzročajo težave z mišicami (če niste prepričani, se pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom);
- če ste okuženi z virusom HIV, z virusom hepatitisa C ali D oziroma če se zdravite s katerim od protivirusnih zdravil.

Če kaj od navedenega velja za vas, **povejte to svojemu zdravniku, še preden boste vzeli Sebivo.**

V času jemanja zdravila Sebivo:

- Zdravilo Sebivo lahko povzroča trdovratno nepojasnjeno šibkost mišic ali bolečine v mišicah (miopatijo). Mišični simptomi se lahko poslabšajo in postanejo resni, v nekaterih primerih pride celo do razgradnje mišic (rabdomiolize), ta pa lahko povzroči okvaro ledvic.
- Občasno lahko zdravilo Sebivo povzroči odrevenelost, mravljinčenje, bolečino in/ali pekoč občutek v rokah in/ali nogah (periferno nevropatijo).

Če pri zdravljenju z zdravilom Sebivo pride do teh težav pri vas, **nemudoma obvestite zdravnika.**

### Drugi neželeni učinki te vrste zdravil

Zdravilo Sebivo lahko povzroča prevelike količine mlečne kisline v krvi (laktacidozo), ki je običajno povezana s povečanjem jeter (hepatomegalijo). Laktacidoza je redek, a resen neželen učinek, ki se v posameznih primerih lahko konča smrtno. V času, ko jemljete zdravilo Sebivo, vas bo zdravnik redno pregledoval. **Nemudoma obvestite zdravnika**, če opazite bolečine v mišicah, hude in trdovratne bolečine v želodcu s slabostjo in bruhanjem, hude in trdovratne težave z dihanjem, utrujenost ali neprijeten občutek v trebuhu v času jemanja zdravila Sebivo.

Pri nekaterih ljudeh lahko pride od hudih simptomov hepatitisa, ko prenehajo jemati zdravila, kot je Sebivo. Po zaključku zdravljenja z zdravilom Sebivo bo vaš zdravnik redno spremljal vaše zdravstveno stanje in s pomočjo rednih preiskav krvi preverjal stanje vaših jeter. Zdravnika takoj obvestite o kakršnihkoli novih ali nenavadnih simptomih, ki bi jih opazili po zaključku zdravljenja (glejte odstavek z naslovom "Če ste prenehali jemati zdravilo Sebivo" v poglavju 3 tega navodila za uporabo).

### Pazite, da ne okužite drugih ljudi

Kljub temu da jemljete zdravilo Sebivo, lahko druge okužite z virusom hepatitisa B (HBV) s spolnimi stiki ali preko okužene krvi ali drugih telesnih tekočin. Pri spolnih odnosih s partnerjem, ki ni imun na virus hepatitisa B, vedno uporabljajte kondom in se izogibajte kakršnikoli izmenjavi telesnih tekočin. Nikoli si ne izmenjujte igel. Ne dovolite, da bi drugi uporabljali vaše osebne predmete, na katerih bi lahko bila kri ali druge telesne tekočine, na primer zobne krtačke ali britvice. Za preprečevanje okužbe s HBV je na voljo cepivo.

### Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Sebivo ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih.

### **Druga zdravila in zdravilo Sebivo**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če jemljete druga zdravila, ker lahko nekatera zdravila vplivajo na ledvice, zdravilo Sebivo pa se iz telesa izloča večinoma preko ledvic z urinom.

Ne jemljite zdravila Sebivo, če uporabljate pegilirani ali standardni interferon alfa (glejte "Ne jemljite zdravila Sebivo"), ker kombinacija teh zdravil lahko poveča tveganje za razvoj periferne nevropatije (odrevenelosti, mravljinčenja in/ali pekočega občutka v rokah in/ali nogah). Svojemu zdravniku ali farmacevtu povejte, če se zdravite z interferonom.

### **Nosečnost in dojenje**

- Zdravila Sebivo ne uporabljajte v nosečnosti, če vam tega ni priporočil zdravnik. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom. Preden vzamete to zdravilo. Z zdravnikom se pogovorite o možnih tveganjih jemanja zdravila Sebivo med nosečnostjo.
- Če imate hepatitis B in zanosite, se z zdravnikom pogovorite, kako lahko kar najbolje zaščitite svojega otroka. Zdravilo Sebivo lahko zmanjša tveganje za prenos virusa hepatitisa B na vašega nerojenega otroka, če ga jemljete v kombinaciji z imunoglobulinom proti hepatitisu B in s cepivom proti hepatitisu B.
- V času zdravljenja z zdravilom Sebivo ne dojite. Zdravniku povejte, če dojite.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Sebivo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če ste v času jemanja tega zdravila omotični, ne vozite in ne uporabljajte naprav in strojev.

## **3. Kako jemati zdravilo Sebivo**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila Sebivo vzemite**

Priporočeni odmerek zdravila Sebivo je ena 600-miligramska tableta enkrat na dan. Tableto vzemite vsak dan približno ob isti uri.

Tableto lahko zaužijete s hrano ali brez nje. Pogoltnite celo tableto z malo vode. Tablete ne žvečite, ne lomite in ne drobite.

Če imate težave z ledvicami, boste morda morali jemati zdravilo Sebivo manj pogosto. Zdravniku povejte, če imate težave z ledvicami zdaj ali ste jih imeli kdajkoli prej.

### **Kako dolgo jemati zdravilo Sebivo**

Zdravilo Sebivo jemljite vsak dan in nadaljujte, dokler vam tako svetuje zdravnik. Ne spreminjajte odmerka in ne prenehajte jemati zdravila Sebivo, ne da bi se prej pogovorili z zdravnikom. To zdravilo je namenjeno za dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja več mesecev ali let. Vaš zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in tako preverjal, ali ima zdravljenje pri vas želen učinek.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sebivo, kot bi smeli**

Če ste vzeli preveč zdravila Sebivo ali če kdo drug pomotoma vzame vaše tablete, takoj poiščite pomoč pri vašem zdravniku ali v bolnišnici. Škatlico tablet vzemite s seboj in jo pokažite zdravniku.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Sebivo**

- Če ste pozabili vzeti zdravilo Sebivo, ga vzemite takoj, ko se spomnite, naslednji odmerek pa vzemite ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka le še 4 ure ali manj, preskočite odmerek, ki ste ga pozabili vzeti, in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. To bi lahko povečalo možnost, da pride do neželenih stranskih učinkov. Če ne veste, kako ravnati, vprašajte svojega zdravnika ali farmacevta.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Sebivo**

Prenehanje jemanja zdravila Sebivo lahko povzroči poslabšanje okužbe z virusom hepatitisa B, kar pomeni napredovanje bolezni in nenormalne izvide preiskav (povečanje količine virusov v telesu in zvišanje koncentracija alanin aminotransferaze). Ne prenehajte jemati zdravila Sebivo, če vam tega ni naročil zdravnik. Kadar jemljete zdravilo Sebivo, pazite, da vam ga doma ne zmanjka.

Po zaključku zdravljenja z zdravilom Sebivo bo vaš zdravnik redno spremljal vaše zdravstveno stanje in s pomočjo rednih preiskav krvi preverjal stanje vaših jeter, saj se lahko po prekinitvi zdravljenja okužba z virusom hepatitisa B poslabša ali postane zelo resna. Zdravnika takoj obvestite o kakršnihkoli novih ali nenavadnih simptomih, ki bi jih opazili po zaključku zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Nekateri neželeni učinki so lahko resni:**

- trdovratna šibkost mišic ali bolečina v mišicah
- odrevenelost, mravljinčenje, bolečina in/ali pekoč občutek v rokah in/ali nogah

Če pride do katerega od navedenih učinkov, takoj pokličite svojega zdravnika.

### **Zdravilo Sebivo lahko povzroča tudi druge neželene učinke:**

Pogosti (lahko prizadenejo do 1 od 10 ljudi)

- omotičnost, glavobol
- kašelj
- driska, slabost s silinjem na bruhanje (navzea), bolečine v trebuhu (abdominalne bolečine)
- izpuščaji
- utrujenost
- izvidi preiskav krvi, ki kažejo višje vrednosti nekaterih jetrnih encimov (na primer ALT, AST), amilaze, lipaze ali kreatin kinaze

Občasni (lahko prizadenejo do 1 od 100 ljudi)

- bolečine v sklepih
- trdovratna šibkost mišic ali bolečina v mišicah (miopatija/miozitis), mišični krči
- bolečine v hrbtu, vratu in ledvenem predelu
- odrevenelost, mravljinčenje, bolečina in/ali pekoč občutek v rokah in/ali nogah ali okrog ust
- bolečine v križu ali kolku, ki lahko sevajo v nogo (išias)
- motnje okušanja
- splošno slabo počutje

Redki (lahko prizadenejo do 1 od 1.000 ljudi)

- čezmerno kopičenje mlečne kisline v krvi (laktacidoza)
- razgradnja mišic (rabdomioliza).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Sebivo**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je ovojnina poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

#### **Kaj vsebuje zdravilo Sebivo**

- Učinkovina je telbivudin. Ena tableta vsebuje 600 mg telbivudina.
- Druge sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza, povidon, natrijev karboksimetilškrob, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza, titanov dioksid (E171), smukec, makrogol.

#### **Izgled zdravila Sebivo in vsebina pakiranja**

Sebivo filmsko obložene tablete so ovalne, bele do rahlo rumenkaste filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "LDT" na eni strani.

Sebivo filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranju po 28 ali 98 tablet. V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Velika Britanija

#### **Izdelovalec**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Nemčija



Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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 77

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 22 111

**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

**Slovenská republika**

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

**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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Liek s ukončenou platnosťou registrácie**

## Navodilo za uporabo

### Sebivo 20 mg/ml peroralna raztopina telbivudin

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Sebivo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sebivo
3. Kako jemati zdravilo Sebivo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sebivo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Sebivo in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Sebivo vsebuje učinkovino telbivudin. Sebivo sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo protivirusna zdravila in jih uporabljamo za zdravljenje okužb z virusi.

Sebivo se uporablja za zdravljenje odraslih s kroničnim hepatitisom B. O začetku zdravljenja z zdravilom Sebivo velja razmisliti samo v primeru, da ni mogoče ali ni primerno uporabiti drugega zdravila, pri katerem je verjetnost za razvoj rezistence (odpornosti) virusa hepatitisa B manjša. Zdravnik bo določil, katero zdravljenje je za vas najbolj primerno.

Hepatitis B povzroči okužbo z virusom hepatitisa B, ki se razmnožuje v jetrih in jih poškoduje. Zdravljenje z zdravilom Sebivo zmanjšuje količino virusov hepatitisa B v telesu tako, da ovira njihovo razmnoževanje, to pa zmanjšuje poškodbo in izboljšuje delovanje jeter.

Liek s ukončenou platnostou registrácie

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sebivo

### Ne jemljite zdravila Sebivo

- če ste alergični na telbivudin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
  - če se zdravite s pegiliranim ali standardnim interferonom alfa (glejte "Jemanje drugih zdravil").
- Če kaj od navedenega velja za vas, **ne jemljite zdravila Sebivo. Pogovorite se z zdravnikom.**

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Sebivo se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste že imeli težave z ledvicami. Vaš zdravnik vas bo napotil na laboratorijske preiskave, s katerimi bo preverjal delovanje vaših ledvic pred zdravljenjem in med njim. Glede na izvide teh preiskav vam bo morda svetoval spremembo časovnih razmikov, v katerih jemljete zdravilo Sebivo;
- če imate cirozo jeter (resno bolezen, ki povzroča, da se jetra zabrazgotinijo). V tem primeru vas bo zdravnik hotel bolj natančno spremljati;
- če imate presajena jetra;
- če jemljete katero od zdravil, ki lahko povzročajo težave z mišicami (če niste prepričani, se pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom);
- če ste okuženi z virusom HIV, z virusom hepatitisa C ali D oziroma če se zdravite s katerim od protivirusnih zdravil.

Če kaj od navedenega velja za vas, **povejte to svojemu zdravniku, še preden boste vzeli Sebivo.**

V času jemanja zdravila Sebivo:

- Zdravilo Sebivo lahko povzroča trdovratno nepojasnjeno šibkost mišic ali bolečine v mišicah (miopatijo). Mišični simptomi se lahko poslabšajo in postanejo resni, v nekaterih primerih pride celo do razgradnje mišic (rabdomiolize), ta pa lahko povzroči okvaro ledvic.
- Občasno lahko zdravilo Sebivo povzroči odrevenelost, mravljinčenje, bolečino in/ali pekoč občutek v rokah in/ali nogah (periferno nevropatijo).

Če pri zdravljenju z zdravilom Sebivo pride do teh težav pri vas, **nemudoma obvestite zdravnika.**

### Drugi neželeni učinki te vrste zdravil

Zdravilo Sebivo lahko povzroča preveliko količino mlečne kisline v krvi (laktacidozo), ki je običajno povezana s povečanjem jeter (hepatomegalijo). Laktacidoza je redek, a resen neželen učinek, ki se v posameznih primerih lahko konča smrtno. V času, ko jemljete zdravilo Sebivo, vas bo zdravnik redno pregledoval. **Nemudoma obvestite zdravnika**, če opazite bolečine v mišicah, hude in trdovratne bolečine v želodcu s slabostjo in bruhanjem, hude in trdovratne težave z dihanjem, utrujenost ali neprijeten občutek v trebuhu v času jemanja zdravila Sebivo.

Pri nekaterih ljudeh lahko pride od hudih simptomov hepatitisa, ko prenehajo jemati zdravila, kot je Sebivo. Po zaključku zdravljenja z zdravilom Sebivo bo vaš zdravnik redno spremljal vaše zdravstveno stanje in s pomočjo rednih preiskav krvi preverjal stanje vaših jeter. Zdravnika takoj obvestite o kakršnihkoli novih ali nenavadnih simptomih, ki bi jih opazili po zaključku zdravljenja (glejte odstavek z naslovom "Če ste prenehali jemati zdravilo Sebivo" v poglavju 3 tega navodila za uporabo).

### Pazite, da ne okužite drugih ljudi

Kljub temu da jemljete zdravilo Sebivo, lahko druge okužite z virusom hepatitisa B (HBV) s spolnimi stiki ali preko okužene krvi ali drugih telesnih tekočin. Pri spolnih odnosih s partnerjem, ki ni imun na virus hepatitisa B, vedno uporabljajte kondom in se izogibajte kakršnikoli izmenjavi telesnih tekočin. Nikoli si ne izmenjujte igel. Ne dovolite, da bi drugi uporabljali vaše osebne predmete, na katerih bi lahko bila kri ali druge telesne tekočine, na primer zobne krtačke ali britvice. Za preprečevanje okužbe s HBV je na voljo cepivo.

### Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Sebivo ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih.

### **Druga zdravila in zdravilo Sebivo**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če jemljete druga zdravila, ker lahko nekatera zdravila vplivajo na ledvice, zdravilo Sebivo pa se iz telesa izloča večinoma preko ledvic z urinom.

Ne jemljite zdravila Sebivo, če uporabljate pegilirani ali standardni interferon alfa (glejte "Ne jemljite zdravila Sebivo"), ker kombinacija teh zdravil lahko poveča tveganje za razvoj periferne nevropatije (odrevenelosti, mravljinčenja in/ali pekočega občutka v rokah in/ali nogah). Svojemu zdravniku ali farmacevtu povejte, če se zdravite z interferonom.

### **Nosečnost in dojenje**

- Zdravila Sebivo ne uporabljajte v nosečnosti, če vam tega ni priporočil zdravnik. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom. Preden vzamete to zdravilo. Z zdravnikom se pogovorite o možnih tveganjih jemanja zdravila Sebivo med nosečnostjo.
- Če imate hepatitis B in zanosite, se z zdravnikom pogovorite, kako lahko kar najbolje zaščitite svojega otroka. Zdravilo Sebivo lahko zmanjša tveganje za prenos virusa hepatitisa B na vašega nerojenega otroka, če ga jemljete v kombinaciji z imunoglobulinom proti hepatitisu B in s cepivom proti hepatitisu B.
- V času zdravljenja z zdravilom Sebivo ne dojite. Zdravniku povejte, če dojite.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Sebivo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če ste v času jemanja tega zdravila omotični, ne vozite in ne uporabljajte naprav in strojev.

### **Zdravilo Sebivo vsebuje natrij**

Peroralna raztopina Sebivo vsebuje približno 47 mg natrija na 600-miligramski odmerek (30 ml). Če se držite diete z omejenim vnosom natrija, se posvetujte z zdravnikom.

## **3. Kako jemati zdravilo Sebivo**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila Sebivo vzeti**

Priporočeni odmerek zdravila Sebivo je 30 ml peroralne raztopine (600 mg telbivudina) enkrat na dan. Peroralno raztopino Sebivo vzemite vsak dan približno ob isti uri. Lahko jo jemljete s hrano ali brez nje.

Za podrobna navodila glede načina jemanja zdravila Sebivo glejte poglavje "Navodila za jemanje zdravila" na koncu tega navodila za uporabo.

Odstranite odmerno posodico in odprite steklenico. Počasi in previdno nalivajte raztopino iz steklenice v odmerno posodico, dokler ne odmerite predpisane količine. Takoj popijte celotno vsebino odmerne posodice.

Če predpisane količine ne morete natančno odmeriti samo z odmerno posodico, uporabite brizgo za peroralno dajanje zdravila. Podrobna navodila za uporabo te brizge so navedena v poglavju "Navodila za jemanje zdravila".

Če imate težave z ledvicami, boste morda jemali nižji odmerek. Zdravniku povejte, če imate težave z ledvicami ali ste jih imeli kdaj prej.

### **Kako dolgo jemati zdravilo Sebivo**

Zdravilo Sebivo jemljite vsak dan in nadaljujte, dokler vam tako svetuje zdravnik. Ne spreminjajte odmerka in ne prenehajte jemati zdravila Sebivo, ne da bi se prej pogovorili z zdravnikom. To zdravilo je namenjeno za dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja več mesecev ali let. Vaš zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in tako preverjal, ali ima zdravljenje pri vas želen učinek.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sebivo, kot bi smeli**

Če ste vzeli preveč zdravila Sebivo ali če kdo drug pomotoma vzame vašo peroralno raztopino, takoj poiščite pomoč pri vašem zdravniku ali v bolnišnici. Škatlico vzemite s seboj in jo pokažite zdravniku.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Sebivo**

- Če ste pozabili vzeti zdravilo Sebivo, ga vzemite takoj, ko se spomnite, naslednji odmerek pa vzemite ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka le še 4 ure ali manj, preskočite odmerek, ki ste ga pozabili vzeti, in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. To bi lahko povečalo možnost, da pride do neželenih stranskih učinkov. Če ne veste, kako ravnati, vprašajte svojega zdravnika ali farmacevta.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Sebivo**

Prenehanje jemanja zdravila Sebivo lahko povzroči poslabšanje okužbe z virusom hepatitisa B, kar pomeni napredovanje bolezni in nenormalne izvide preiskav (povečanje količine virusov v telesu in zvišanje koncentracija alanin aminotransferaze). Ne prenehajte jemati zdravila Sebivo, če vam tega ni naročil zdravnik. Kadar jemljete zdravilo Sebivo, pazite, da vam ga doma ne zmanjka.

Po zaključku zdravljenja z zdravilom Sebivo bo vaš zdravnik redno spremljal vaše zdravstveno stanje in s pomočjo rednih preiskav krvi preverjal stanje vaših jeter, saj se lahko po prekinitvi zdravljenja okužba z virusom hepatitisa B poslabša ali postane zelo resna. Zdravnika takoj obvestite o kakršnihkoli novih ali nenavadnih simptomih, ki bi jih opazili po zaključku zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Nekateri neželeni učinki so lahko resni:**

- trdnostna šibkost mišic ali bolečina v mišicah
- občutek teže, mravljinčenje, bolečina in/ali pekoč občutek v rokah in/ali nogah

Če pride do katerega od navedenih učinkov, **takoj pokličite svojega zdravnika.**

### **Zdravilo Sebivo lahko povzroča tudi druge neželene učinke:**

Pogosti (lahko prizadenejo do 1 od 10 ljudi)

- omotičnost, glavobol
- kašelj
- driska, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), bolečine v trebuhu (abdominalne bolečine)
- izpuščaji
- utrujenost
- izvidi preiskav krvi, ki kažejo višje vrednosti nekaterih jetrnih encimov (na primer ALT, AST), amilaze, lipaze ali kreatin kinaze

Občasni (lahko prizadenejo do 1 od 100 ljudi)

- bolečine v sklepih
- trdovratna šibkost mišic ali bolečina v mišicah (miopatija/miozitis), mišični krči
- bolečine v hrbtu, vratu in ledvenem predelu
- odrevenelost, mravljinčenje, bolečina in/ali pekoč občutek v rokah in/ali nogah ali okrog ust
- bolečine v križu ali kolku, ki lahko sevajo v nogo (išias)
- motnje okušanja
- splošno slabo počutje

Redki (lahko prizadenejo do 1 od 1.000 ljudi)

- čezmerno kopičenje mlečne kisline v krvi (laktacidoza)
- razgradnja mišic (rabdomioliza).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Sebivo**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki na steklenici poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Raztopino porabite v 2 mesecih po odprtju steklenice.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Sebivo**

- Učinkovina je telbivudin. 30 ml peroralne raztopine vsebuje 600 mg telbivudina.
- Druge sestavine zdravila so: benzojska kislina, natrijev saharinat, aroma pasijonke, natrijev hidroksid, brezvodna citronska kislina, voda.

### **Izgled zdravila Sebivo in vsebina pakiranja**

Peroralna raztopina Sebivo 20 mg/ml je na voljo v obliki 300 ml bistre brezbarvne do blede rumene raztopine v steklenici iz rjavega stekla z za otroke varno belo polipropilensko zaporko, vključno s polietilensko zapiralno ploščico in z varnostnim obročem. Pakiranje vsebuje tudi odmerno posodico iz polipropilena z vtisnjenimi merilnimi oznakami od 5 do 30 ml v korakih po 5 ml in polipropilensko brizgo za peroralno dajanje z merilnimi oznakami od 1 do 10 ml v korakih po 0,5 ml.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Velika Britanija

**Izdelovalec**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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 93 706 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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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



**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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 Pharmaceutical UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

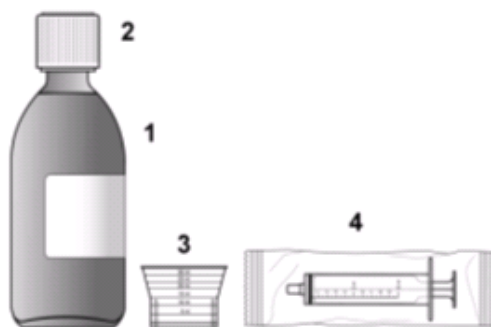
**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## NAVODILA ZA JEMANJE ZDRAVILA

Pazljivo preberite ta navodila, da boste vedeli, kako raztopino pravilno uporabljati.



1. Steklenica, ki vsebuje peroralno raztopino.
2. Za otroke varna navojna zaporka z varnostnim obročem. Po uporabi steklenico vedno zaprite z zaporko.
3. Odmerna posodica za merjenje odmerka peroralne raztopine. Po uporabi odmerno posodico vedno očistite in namestite nazaj na zaporko.
4. Brizga za peroralno dajanje za merjenje odmerkov, ki jih ne morete natančno odmeriti z odmerno posodico.

### Pripravljanje odmerka zdravila z uporabo odmerne posodice

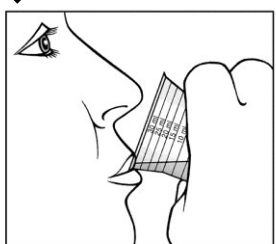


1. Odstranite odmerno posodico.
2. Steklenico odprete tako, da za otroke varno zaporko hkrati pritisnete navzdol (2a) in zavrtite v levo stran (2b).

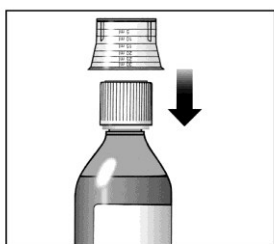


Preden v odmerno posodico nalijete raztopino, preglejte, kje so vtisnjene ustrezne merilne oznake, da vam ne bo treba zdravila odlivati oziroma zavreči. Odmerno posodico držite v višini oči in počasi ter previdno nalivajte predpisano količino raztopine iz steklenice v odmerno posodico, dokler gladina raztopine ne doseže vrha ustrezne merilne oznake.

**Pozor:** Če v odmerno posodico nalijete preveč raztopine, presežek zavrzite v odtok. Ne zlivajte ga nazaj v steklenico.

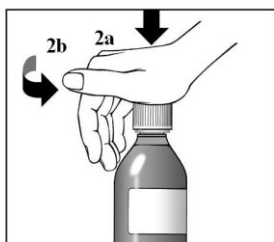


4. Raztopino takoj popijte oziroma jo takoj ponudite bolniku.
5. Steklenico zaprete tako, da nanjo spet čvrsto privijete zaporko.

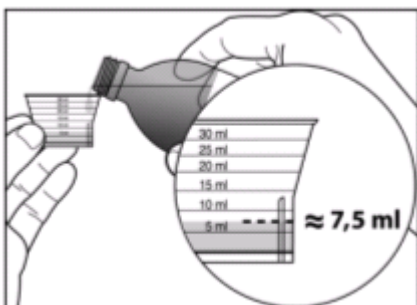


6. Odmerno posodico takoj sperite z vodo.
7. Vodo iz odmerne posodice obrišite s čisto tkanino, odmerno posodico pa namestite nazaj na vrh zaporke.

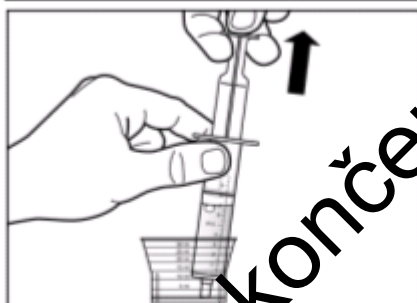
### Pripravljanje 6-mililitrskega odmerka z uporabo brizge za peroralno dajanje zdravila



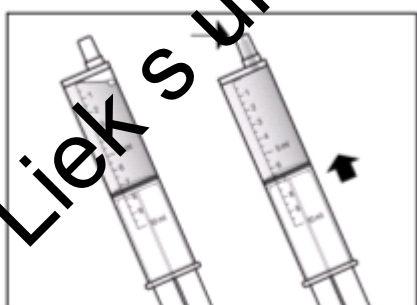
1. Odstranite odmerno posodico.
2. Steklenico odprete tako, da za otroke varno zaporko hkrati pritisnete navzdol (2a) in zavrtite v levo stran (2b).



3. Preden v odmerno posodico nalijete raztopino, preglejte, kje so vlitinske merilne oznake za 5 ml in 10 ml, da vam ne bo treba zdravila odlivati oziroma zavreči. Odmerno posodico držite v višini oči in počasi ter previdno naričajte predpisano količino raztopine iz steklenice v odmerno posodico, dokler gladina raztopine ne doseže približno sredine med merilnima oznakama za 5 ml in 10 ml.

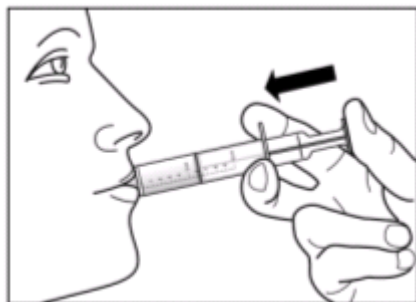
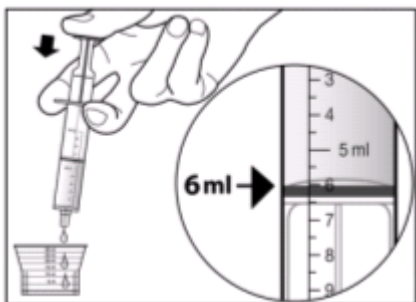


4. V brizgo povlecite celotno raztopino iz odmerne posodice.



5. Brizgo obrnite pokonci in jo rahlo nagnite, da se bodo zračni mehurčki nabrali pri vrhu.
6. Počasi in previdno potiskajte bat, da boste iztisnili zrak, dokler se ne pojavi kapljica raztopine.

Liek s ukončenou platnostou registrácie



7. Brizgo nagnite nad odmerno posodico.
8. Počasi in previdno potiskajte bat, dokler količina raztopine ne doseže oznake 6 ml.

9. Raztopino takoj zaužijte neposredno iz brizge.
10. Raztopino, ki je ostala v odmerni posodici, izlijte v odtok. Ne zlivajte je nazaj v steklenico, ker bi lahko onesnažili raztopino v steklenici.
11. Steklenico trdno zaprite.
12. Odmerno posodico in brizgo sperite s čisto vodo.
13. Odmerno posodico obrišite s čisto tkanino in jo namestite nazaj na vrh zaporke na steklenici.
14. Brizgo pustite, da se posuši, nato pa jo shranite skupaj s steklenico.

Liek s ukončeno platnostou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRILOGA IV**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO  
POGOJEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## Znanstveni zaključki

Upoštevaajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za telbivudin je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Po podatkih, zbranih pri kumulativnem pregledu, ki ga je opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v okviru tega PSUR, so skupno poročali o 96 primerih laktacidoze pri uporabi telbivudina, vključno z 54 primeri laktacidoze, ki se je pojavila sekundarno pri drugih že prej prisotnih resnih stanjih, kot sta rabdomioliza ali miopatija, in 26 primeri laktacidoze brez očitnega vzroka, čeprav so bile pogosto pridružene zvišane vrednosti kreatin kinaze. Poleg tega je bil v času pregleda v literaturi objavljen en primer hude neodzivne laktacidoze pri bolniku, ki je prejel telbivudin v monoterapiji in pri katerem niso opisovali nobenega že prej prisotnega resnega stanja. Kumulativno so zabeležili sedem smrtnih primerov povezanih z laktacidozo, med katerimi so v šestih primerih o laktacidozi poročali kot o sekundarnem simptomu rabdomiolize. Na splošno strokovnjaki priznavajo, da je še vedno težko jasno opredeliti, ali laktacidoza povzroča zaplete z mišicami ali je posledica poškodbe mišičnega tkiva.

Na osnovi razpoložljivih podatkov je odbor PRAC mnenja, da je treba SmPC za telbivudin dopolniti z večjim poudarkom dosedanjega besedila opozorila o laktacidozi v poglavju 4.4 SmPC, in sicer je treba poudariti možnost smrtnega izida v primeru s telbivudinom povzročene laktacidoze, do katere pride v sklopu rabdomiolize, in izbrisati dosedanje besedilo v poglavju 4.9 SmPC, ki navaja, da so o laktacidozi pri uporabi telbivudina poročali izključno kot o sekundarnem pojavu (saj to ne drži v vseh primerih).

Tako je glede na podatke, ki so predstavljeni v preglednem PSUR, odbor PRAC mnenja, da so spremembe besedila informacij o zdravilih, ki vsebujejo telbivudin, upravičene.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

### **Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za telbivudin odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravila, ki vsebuje telbivudine, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom.

Liek s ukončenou platnostou registrácie