

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Sebivo 600 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg telbivudin filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

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

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Sebivo krónikus hepatitis B-ben szenvedő felnőttek kezelésére javallt, kompenzált májbetegség, bizonyított vírusreplikáció, tartósan emelkedett szérum alanin-aminotranszferáz (ALT) szintek, valamint szövettanilag igazolt aktív gyulladás és/vagy fibrózis esetén. Az 5.1 pontban részletes információk olvashatóak az ezen indikáció alapjául szolgáló klinikai vizsgálatról, és a betegminta jellemzőiről.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

#### Felnőttek

A Sebivo ajánlott adagja 600 mg (egy tablettát) naponta egyszer, szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve.

#### A kezelés időtartama

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

- HBeAg-pozitív betegek esetében a kezelést legalább a HBe szerokonverzióig (a HBeAg és a HBV DNS eltűnése, valamint anti-HBe antitest kimutatása két, legalább 3-6 hónapos időközzel egymást követően vett szérummintában) vagy HBs szerokonverzióig vagy a hatásosság elvesztéséig kell folytatni.
- HBeAg-negatív betegek esetében a kezelést legalább a HBs szerokonverzióig vagy a hatásosság bizonyított elvesztéséig kell folytatni.

#### Vesekárosodás

Olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance értéke  $\geq 50$  ml/perc, nem szükséges módosítani a telbivudin ajánlott dózisát. Amennyiben a beteg kreatinin-clearance-e  $< 50$  ml/perc, beleértve a hemodializált végstádiumú vesebetegeket (ESRD), az adagolási intervallumot az alábbiak szerint módosítani kell:

### 1. táblázat A Sebivo adagolási intervallumának szükséges módosítása vesekárosodott betegek esetében

Kreatinin-clearance (ml/perc)	Telbivudin dózisa
$\geq 50$	naponta egyszer 600 mg
30-49	48 óránként egyszer 600 mg
$< 30$ (dialízist nem igénylő beteg)	72 óránként egyszer 600 mg

Kreatinin-clearance (ml/perc)	Telbivudin dózisa
ESRD*	96 óránként egyszer 600 mg

\* Végstádiumú vesebetegség

A javasolt dózismódosítás extrapoláción alapszik, és nem feltétlenül optimális. Az adagolási intervallum módosítására vonatkozó ajánlások biztonságosságát és hatékonyságát klinikailag nem értékelték. Ezért ezen betegek esetében szorosan kell monitorozni a terápiás választ és a vesefunkciókat.

*Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek*

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

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

A Sebivo nem javallott 16 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Idős betegek (65 év felett)

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

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

Nukleozid/nukleotid analógok alkalmazása kapcsán beszámoltak esetenként halálos kimenetelű, hipoxémia hiányában kialakuló tejsav-acidózis előfordulásáról, amelyhez jellemzően súlyos hepatomegália és szteatózisz társult. Mivel a telbivudin egy nukleozid analóg, ennek kockázata nem zárható ki. A nukleozid analógokkal történő kezelést az aminoszintézis szintek gyors emelkedése, progresszív hepatomegália vagy ismeretlen eredetű metabolikus- / tejsav-acidózis jelentkezése esetén fel kell függeszteni. Benignus emésztőrendszeri tünetek, pl. émelygés, hányás és hasfájás, a tejsav-acidózis kialakulására utalhatnak. Súlyos, esetenként halálos kimenetelű esetekről számoltak be pankreatitisz, májelégtelenség/zsírtej, veseelégtelenség és emelkedett szérumban laktátszintek kapcsán. Hepatomegáliás, hepatitiszes vagy a májbetegségek egyéb, ismert

kockázati tényezőjével rendelkező minden beteg, különösen az elhízott nők esetén a nukleozid analógok elrendelése fokozott körültekintést igényel. Az ilyen betegek szoros követése indokolt.

#### Izomzatra gyakorolt hatások

A telbivudin-kezelés megkezdése után több héttel - hónappal beszámoltak miopátia és mialgia kialakulásáról (lásd 4.8 pont).

A miopátia (a meghatározás szerint tartós, tisztázatlan eredetű izomfájdalom és/vagy izomgyengeség, tekintet nélkül a kreatinin-kináz-szint növekedésének fokától) lehetőségére minden, diffúz, tisztázatlan eredetű izomfájdalomra, az izmok érzékenységére vagy izomgyengeségre panaszkodó beteg esetén gondolni kell. Azon betegek körében, akiknél a telbivudin-kezeléshez társulóan izomfájdalom jelentkezett, a kreatinin-kináz-szint emelkedésének időbelisége, illetve mértéke nem mutatott egységes mintát. Emellett a telbivudin-kezelésben részesülőknél kialakuló miopátiára predisponáló tényezők nem ismertek. A betegekkel tudatni kell, hogy az izmok bármely perzisztens, ismeretlen eredetű fájdalmát, érzékenységét vagy gyengeségét haladéktalanul közölniük kell kezelőorvosukkal. Miopátia diagnózisa esetén a telbivudin-kezelést fel kell függeszteni.

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

#### Vesefunkció

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

#### Cirrózisos betegek, dekompenzáció nélkül

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

#### Cirrózisos betegek, dekompenzációval

Dekompenzált májcirrózisban szenvedő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre hatásossági és biztonságossági adatok. A Sebivo dekompenzált májcirrózisban szenvedő betegeknél nem adható.

#### Antivirális kezelésre rezisztens HBV fertőzésben szenvedő betegek

A rendelkezésre álló bizonyítékok nem támasztják alá a telbivudin monoterápia alkalmazását olyan betegek esetében, akik bizonyítottan lamivudin rezisztens hepatitis B vírus fertőzésben szenvednek. *In vitro* a telbivudin hat az egyetlen mutációval rendelkező M204V HBV törzsrre, de nem hat a két mutációt hordozó M204V/L180M, illetve a M204I mutáns HBV törzsekre (lásd 5.1 pont). A telbivudin hatásosságát M204V mutációt hordozó HBV esetén klinikai vizsgálatokkal nem igazolták.

Az adefovirre bizonyítottan rezisztens hepatitis B vírus fertőzésben szenvedő betegek telbivudin-kezelésével kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre adatok. *In vitro* a telbivudin hat az N236T mutáns HBV törzsekre. Sejttenyészetekben vizsgálva az adefovir-rezisztenciához társuló A181V szubsztitúciót mutató HBV-k telbivudinnal szembeni érzékenysége 3-5-ször alacsonyabbnak bizonyult.

Pivotal vizsgálatban a kezelés 48. hetében a genotípusosan alátámasztott telbivudin-rezisztencia aránya 2,7% volt.

#### Májtranszplantált betegek

Nem ismert a telbivudin biztonságossága és hatásossága májtranszplantált betegek esetében.

### Speciális betegcsoportok

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

### Idős betegek

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

### Általános

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

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

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

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Mivel a telbivudin elsősorban a veséken keresztül választódik ki, a Sebivo egyidejű alkalmazása a vesefunkciókat befolyásoló készítményekkel (mint például aminoglikozidok, kacs-diuretikumok, platina vegyületek, vankomicin, amfotericin B) befolyásolhatja a telbivudin és/vagy az egyidejűleg alkalmazott vegyület plazmakoncentrációját. A telbivudin ezen gyógyszerkészítményekkel való együttes alkalmazása során körültekintően kell eljárni. A telbivudin steady-state farmakokinetikája nem változott meg lamivudinnal, adefovir dipivoxillal, ciklosporinnal vagy pegilált alfa interferon 2a-val kombinációban történő ismételt adagolást követően. A telbivudin által a pegilált interferon farmakokinetikájára gyakorolt hatásról nem lehetett egyértelmű következtetéseket levonni, mivel a pegilált interferon alfa 2a koncentrációi nagy egyéni variabilitást mutatnak.

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

## **4.6 Terhesség és szoptatás**

A telbivudinnal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a telbivudin átjut a méhlepényen. Vemhes nyulakon végzett vizsgálatokban az anyai toxicitás folytán fellépő koraszülést és/vagy vetélést mutattak ki. Terhesség alatt a Sebivo csak akkor alkalmazandó, ha az anya számára nyújtott előny meghaladja a magzat szempontjából fennálló potenciális kockázatot.

Nincsenek adatok arról, hogy a telbivudin miként befolyásolja a HBV anyáról csecsemőre történő átvitelét. Ezért megfelelő intézkedéseket kell tenni az újszülött HBV általi fertőződésének megelőzésére.

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

Nincsenek klinikai adatok a Sebivo hím vagy női fertilitásra gyakorolt hatásairól. A reprodukív toxikológiai vizsgálatokban hím, illetve nőstény patkányoknál a terápiás adag mellett emberekben látott szisztémás expozíció 14-szerese mellett nem észlelték a fertilitás károsodását.

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások értékelése elsősorban egy olyan vizsgálaton alapszik (007 GLOBE), amelyben 1367 krónikus hepatitis B fertőzésben szenvedő beteg legfeljebb 104 héten keresztül kapott kettős-vak kezelésben napi 600 mg telbivudint (n = 680) vagy lamivudint (n = 687).

A jelentett mellékhatások többsége enyhe vagy közepes súlyos besorolást kapott.

A 2. táblázat a 007 GLOBE-vizsgálat első 52 hetében leírt mellékhatásokat tartalmazza, szervrendszerek és gyakoriság szerint csoportosítva, az alábbi kategóriákkal: gyakori ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### 2. táblázat A 007 GLOBE-vizsgálatban 600 mg telbivudin-kezelésben részesülő krónikus hepatitis B fertőzésben szenvedő betegeknél az 52. hétig jelentett klinikai mellékhatások\*

<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Szédülés, fejfájás
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Köhögés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	A vér amidánszint emelkedése, hasmenés, a vér lipánszint emelkedése, émelygés, hasi fájdalom
<b>A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Bőrkiütés
<b>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	A vér kreatin-foszfokináz-szint emelkedése
Nem gyakori	Arthralgia, mialgia, miopátia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori	Fáradékonyság
Nem gyakori	Rossz közérzet
<b>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</b>	
Gyakori	A vér alanin-aminotranszferáz-szint emelkedése

\* A GLOBE-vizsgálat mintaelemszáma miatt a ritka és nagyon ritka események észleléséhez nem elegendő a betegek száma.

A kreatin-kináz-szint 3/4 fokú (a normálérték felső határát legalább 7-szeresen meghaladó) emelkedése fordult elő a telbivudinnal kezelt betegek 7,5%-ában, és a lamivudinnal kezelt betegek 3,1%-ában az 52. hétre. A kreatinin-kináz-szint emelkedéseinek többsége tünetmentes volt, és a kezelés folytatása mellett a következő kontrollvizsgálatra jellemző módon csökkentek. A pivotál vizsgálatban a kezelés első éve alatt mindegyik kezelt csoportban a 3/4 fokú emelkedés prediktív faktoraként azonosították a kezelés előtti magasabb CK-értékeket és a kaukázusi etnikai csoportot.

Összességében, az 52. hétig a kiindulási értékhez viszonyítva 3/4 fokú ALT fellángolás fordult elő a telbivudinnal kezelt betegek 2,6%-ában és a lamivudinnal kezelt betegek 4,6%-ában. Az

alanin-aminotranszferáz (ALT) fellángolások incidenciájának további leírása a két kezelési karban a 3. táblázatban (a kiindulási értéktől a 24. hétig) és a 4. táblázatban (a 24. héttől az 52. hétig) látható.

### 3. táblázat A kezelés mellett a 24. hétig fellépő ALT fellángolások kategóriáinak elemzése<sup>2</sup>

	HBeAg-pozítív		HBeAg-negatív	
	Lamivudin n = 455	Telbivudin n = 445	Lamivudin n = 232	Telbivudin n = 235
ALT fellángolás kategóriája	%	%	%	%
1 fok: ALT $\geq$ 2 x kiindulási érték & $\geq$ 2 x ULN <sup>1</sup>	6,6	7,6	1,7	1,3
2 fok: ALT $\geq$ 3 x kiindulási érték & $\geq$ 3 x ULN	2,4	3,1	0	0
3 fok: ALT $\geq$ 500 NE/l & $\geq$ 2 x kiindulási érték	3,5	3,1	0,4	0,9
4 fok: ALT $\geq$ 2 x kiindulási érték & bilirubin $\geq$ 2 x kiindulási érték & $\geq$ 2 x ULN	0	0	0	0
Összesen a 24. hétig	12,5	13,9	2,2	2,1

<sup>1</sup> ULN („Upper Limit of Normal”): A normálérték felső határa.

<sup>2</sup> Beleértve az első dózis beadása utáni és a 24. hét előtti vagy alatti ALT fellángolásokat.

### 4. táblázat A kezelés mellett a 24-52. héten fellépő ALT fellángolások kategóriáinak elemzése<sup>2</sup>

	HBeAg-pozítív		HBeAg-negatív	
	Lamivudin n = 455	Telbivudin n = 445	Lamivudin n = 232	Telbivudin n = 235
ALT fellángolás kategóriája	%	%	%	%
1 fok: ALT $\geq$ 2 x kiindulási érték & $\geq$ 2 x ULN <sup>1</sup>	1,1	0,4	0,9	0
2 fok: ALT $\geq$ 3 x kiindulási érték & $\geq$ 3 x ULN	1,1	0,2	3,4	0
3 fok: ALT $\geq$ 500 NE/l & $\geq$ 2 x kiindulási érték	1,5	0,2	0,4	0
4 fok: ALT $\geq$ 2 x kiindulási érték & bilirubin $\geq$ 2 x kiindulási érték & $\geq$ 2 x ULN	0,7	0	0	0
Összesen a 24-52. héten	4,4	0,9	4,7	0

<sup>1</sup> ULN („Upper Limit of Normal”): A normálérték felső határa.

<sup>2</sup> Beleértve a 24. hét utáni és az 52. hét előtti vagy alatti ALT fellángolásokat.

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

#### A hepatitis B exacerbációja a kezelés befejezése után

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

## 4.9 Túladagolás

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, ATC kód: J05AF11

A telbivudin egy a HBV DNS-polimeráz ellenes aktivitással bíró szintetikus timidin nukleozid analóg. A celluláris kinázok hatékonyan foszforilálják aktív trifoszfát formává, melynek intracelluláris felezési ideje

14 óra. A telbivudin-5'-trifoszfát a HBV DNS-polimerázt (reverz transzkriptáz) gátolja, annak természetes szubsztrátjával, a timidin-5'-trifoszfáttal versengve. A telbivudin-5'-trifoszfát beépülése a vírus DNS-be a DNS-lánc terminációját okozva a HBV replikációjának gátlását eredményezi. A telbivudin gátolja a HBV első szálának ( $EC_{50} = 0,4-1,3 \mu\text{M}$ ) és második szálának ( $EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$ ) szintézisét, és határozott preferenciát mutat a második szál szintézisének gátlása iránt. Ezzel szemben a telbivudin-5'-trifoszfát  $100 \mu\text{M}$ -ig terjedő koncentrációban nem gátolta a celluláris DNS-polimeráz  $\alpha$ -t,  $\beta$ -t vagy  $\gamma$ -t. A mitokondriális szerkezetre, funkcióra és DNS tartalomra vonatkozó vizsgálatokban a telbivudin  $10 \mu\text{M}$ -ig terjedő adagokban nem mutatott értékelhető toxikus hatást, és *in vitro* nem fokozta a tejsav termelődését.

A telbivudin *in vitro* antivirális aktivitását a 2.2.15, HBV-t expresszáló humán hepatóma sejtvonalakban vizsgálták. A telbivudin virális szintézist 50%-ban hatékonyan gátló koncentrációja ( $EC_{50}$ ), megközelítőleg  $0,2 \mu\text{M}$  volt. A telbivudin antivirális aktivitása a hepatitis B vírusra és az azzal rokon hepadnavírusokra specifikus. A telbivudin hatástalan a HIV vírus ellen.

### Klinikai tapasztalat

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

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

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

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

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

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

A 24. héten 203 HBeAg-pozitív és 178 HBeAg-negatív betegnél nem volt kimutatható HBV DNS. Ezen HBeAg-pozitív betegek közül, az 52. héten a betegek 95%-ánál nem volt kimutatható HBV DNS, 39%-ánál következett be HBeAg szerokonverzió, és 90%-ánál rendeződött az ALT-szint, míg a 48. hétre a betegek 0,5%-ánál alakult ki rezisztencia. Hasonlóképpen, ezen HBeAg-negatív betegek közül, az 52. héten a betegek 96%-ánál nem volt kimutatható HBV DNS, 79%-ánál rendeződött az ALT-szint, és a 48. hétre a betegek 0%-ánál alakult ki rezisztencia.



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

**5. táblázat Virológiai, biokémiai és szerológiai végpontok az 52. héten (007 GLOBE-vizsgálat)**

Terápiás válasz mutatója	HBeAg-pozitív (n = 921)		HBeAg-negatív (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
A HBV DNS átlagos csökkenése a vizsgálat megkezdéséhez képest (log <sub>10</sub> kópia/ml) ± SEM <sup>1,2,5</sup>	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
A HBV DNS negatív betegek %-a (PCR módszerrel)	60%*	40%	88%*	71%
Az ALT normalizálódása <sup>4</sup>	77%	75%	74%	79%
HBeAg szerokonverzió <sup>4</sup>	23%	22%	-	-
HBeAg eltűnése <sup>5</sup>	26%	23%	-	-

<sup>1</sup> SEM: Az átlag szórása

<sup>2</sup> Roche COBAS Amplicor<sup>®</sup> PCR Assay (a mérhetőség alsó határa ≤ 300 kópia/ml).

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

<sup>4</sup> HBeAg-pozitív n = 440 és 446, HBeAg-negatív n = 203 és 207, a telbivudin, illetve a lamivudin csoportokban. Az ALT normalizálódását csak azoknál a betegeknél értékelték, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az ALT-szint meghaladta a normálérték felső határát.

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

\*p < 0,0001

**6 táblázat Szövettani javulás és az Ishak-féle fibrózis-pontszám változása az 52. hétre (007 GLOBE-vizsgálat)**

	HBeAg-pozitív (n = 921)		HBeAg-negatív (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>Szövettani válasz<sup>2</sup></b>				
Javulás	71%*	61%	71%	70%
Nincs javulás	17%	24%	21%	24%
<b>Ishak-féle fibrózis score<sup>3</sup></b>				
Javulás	42%	47%	49%	45%
Változatlan	39%	32%	34%	43%
Romlás	8%	7%	9%	5%
<b>Nem történt biopszia az 52. héten</b>	12%	15%	9%	7%

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

<sup>2</sup> A szövettani válasz meghatározása: a Knodell Necroinflammatory (nekro-inflammatorikus) score ≥ 2 pontos csökkenése a vizsgálat megkezdésekor észlelthez viszonyítva, a Knodell-féle fibrózis

score romlása nélkül.

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

\*p = 0,0024

#### *Klinikai rezisztencia*

Virologiai „rebound” ( $\geq 1 \log_{10}$  növekedés a legkedvezőbb értékhez viszonyítva) jelentkezett a 48. hétig a telbivudint kapó HBeAg-pozitív betegek 6%-ában (27/458) és HBeAg-negatív betegek 2%-ában (5/222). A virológiai reboundot mutató betegek elemzése szerint a telbivudint kapó betegek közül a HBeAg-pozitív betegek 5%-ában (23/458), és a HBeAg-negatív betegek 2%-ában (5/222) jelentkezett kimutatható HBV rezisztencia mutációval járó virológiai rebound. A genotípus és fenotípus vizsgálatok azt bizonyították, hogy a legfontosabb rezisztencia-mutáció, önmagában vagy az rtL80I/V mutációval kombinációban az rtM204I volt.

A 48. héten a telbivudinnal kezelt HBeAg-pozitív, illetve HBeAg-negatív betegek csoportjában 145/458 (32%), illetve 15/222 (7%) betegnél volt a HBV DNS-szintje  $\geq 1000$  kópia/ml. Ezen betegcsoport szérummintáinak genotípus-elemzése 41 olyan beteget azonosított, akik M204I aminosav-szubsztitúciót (önmagában vagy az rtL80-nal) vagy más, a virális rebound-dal nem kapcsolatban álló mutációkat (rtA181T, T/A/S, n = 16) hordoztak. Az egyetlen mutáció, amelyet kapcsolatba hoztak a virológiai rebound-dal (HBV DNS  $\geq 1 \log_{10}$  növekedés a legkedvezőbb értékhez viszonyítva), az rtM204I volt.

#### *Kereszt-rezisztencia*

Megfigyeltek kereszt-rezisztenciát a HBV nukleozid analógok között (lásd 4.4 pont). Sejt-alapú vizsgálatokban megfigyelték, hogy azon lamivudin-rezisztens HBV törzsek, amelyek vagy az rtM204I mutációt vagy az rtL180M/rtM204V kettős mutációt hordozzák,  $\geq 1000$ -szeresen csökkent érzékenységet mutáltak a telbivudinra. A telbivudin megőrizte a vad-típusú fenotípusos aktivitását (1,2-szeres csökkenés) a lamivudin-rezisztenciához társuló rtM204V mutációt önmagában mutató törzsek ellen. Az adefovir rezisztenciához társuló rtN236T vagy rtA181 szubsztitúciót hordozó HBV törzsek érzékenyek maradtak a telbivudinra. Sejtkultúrában a HBV által kódolt, az adefovir rezisztenciához társult A181V szubsztitúció 3-5-szörösére csökkent érzékenységet mutatott telbivudinra (lásd 4.4 pont).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

#### Felszívódás

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

#### *Az étkezés hatása az orális bevitelt követő felszívódásra*

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

#### Megoszlás

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

#### Biotranszformáció

<sup>14</sup>C-telbivudin adagolását követően emberben nem mutatták ki a telbivudin metabolitjait.

A telbivudin nem szubsztrátja, inhibitora vagy induktora a citokróm P450 (CYP450) enzimrendszernek.

#### Elimináció

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

#### Linearitás / non-linearitás

A telbivudin farmakokinetikája a 25-1800 mg dózistartományban dózisarányos. Az egyensúlyi állapot 5-7 napos, napi egyszeri adagolás után alakul ki, a szisztémás expozíció megközelítőleg 1,5-szeres növekedésével járó akkumuláció mellett, ami alapján az effektív akkumulációs felezési idő körülbelül 15 óra. 600 mg telbivudin napi egyszeri adagolása után a steady-state plazmakoncentráció megközelítőleg 0,2-0,3 µg/ml volt.

#### Speciális betegcsoportok

##### *Nem*

A telbivudin farmakokinetikájában nincs számottevő különbség a nemek között.

##### *Etnikai csoport*

A telbivudin farmakokinetikájában nincs számottevő különbség az etnikai csoportok között.

##### *Gyermekgyógyászat és geriátria*

Gyermekeknél és geriátriai betegek esetében nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

##### *Beszűkült veseműködés*

A telbivudin egyszeri adagolás (200, 400 és 600 mg) melletti farmakokinetikáját különböző fokban beszűkült veseműködésű (kreatinin-clearance alapján), krónikus hepatitis B fertőzésben nem szenvedő betegek esetében vizsgálták. A 7. táblázatban szereplő eredmények alapján a telbivudin adagolási intervallumának módosítása javasolt, amennyiben a beteg kreatinin-clearance-e  $< 50$  ml/perc (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

	Vesefunkció (kreatinin-clearance [ml/perc])				
	Egészséges ( $> 80$ ) (n = 8) 600 mg	Enyhe (50-80) (n = 8) 600 mg	Mérsékelt (30-49) (n = 8) 400 mg	Súlyos ( $< 30$ ) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Hemodialízis (n = 6) 200 mg
$C_{max}$ (µg/ml)	$3,4 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$
$AUC_{0-\infty}$ (µg•óra/ml)	$28,5 \pm 9,6$	$32,5 \pm 10,1$	$36,0 \pm 13,2$	$32,5 \pm 13,2$	$67,4 \pm 36,9$
$CL_{VESE}$ (ml/perc)	$126,7 \pm 48,3$	$83,3 \pm 20,0$	$43,3 \pm 20,0$	$11,7 \pm 6,7$	-

##### *Vesekárosodásban szenvedő, hemodializált betegek*

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

##### *Májkárosodás*

A telbivudin egyszeri 600 mg-os adagját követő farmakokinetikáját különböző fokú májkárosodásban szenvedő, krónikus hepatitis B fertőzésben nem szenvedő betegek esetében vizsgálták. A telbivudin farmakokinetikája a májkárosodott betegek esetében nem különbözött a nem májkárosodott betegekéhez

viszonyítva. E vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges módosítani a telbivudin adagját (lásd 4.2 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz

Povidon

Karboximetil-keményítő-nátrium

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

#### Tabletta filmbevonat

Titán-dioxid (E171)

Makrogol

Talkum

Hipromellóz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/alumínium buborékcsomagolás

Kiszerelés: 28 filmtabletta

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

ÉÉÉÉ/HH/NN

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

ÉÉÉÉ/HH

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS  
GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT  
FELTÉTELEK**

## **A A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Novartis Pharma S.A.S.  
26, rue de la Chapelle  
F-68330 Huningue  
Franciaország

## **B A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

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

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

### *Farmakovigilancia rendszer*

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kezeskednie kell afelől, hogy a farmakovigilancia rendszer létrejött és működőképes, mielőtt a termék forgalomba kerül, ill. amíg a forgalmazott termék hozzáférhető.

### *Kockázatkezelési terv*

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezettséget vállal, hogy a Farmakovigilancia tervben részletezett vizsgálatokat és további farmakovigilancia tevékenységeket elvégzi.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KARTONDOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sebivo 600 mg filmtabletta  
telbivudin

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

600 mg telbivudin filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

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

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/0/00/000/000

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sebivo 600 mg

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sebivo 600 mg filmtabletta  
telbivudin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

### Sebivo 600 mg filmtabletta Telbivudin

#### **Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

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

### **1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A SEBIVO, ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?**

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

A Sebivo a krónikus hepatitisz B vírus okozta májgyulladás kezelésére szolgál, felnőttekben.

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

### **2. TUDNIVALÓK A SEBIVO SZEDÉSE ELŐTT**

#### **Ne szedje a Sebivo-t**

- ha allergiás (túlérzékeny) a telbivudinra vagy a Sebivo egyéb összetevőjére (a felsorolást lásd a 6. pontban).

Amennyiben ez érvényes Önre, közölje a kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni a Sebivo-t. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, kérjen tanácsot a kezelőorvosától.

#### **Az Sebivo fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

- ha bármilyen vesebetegségben szenved vagy szenvedett. Kezelőorvosa laboratóriumi vizsgálatokat rendelhet el a kezelés előtt és alatt, hogy ellenőrizze veséje megfelelő működését. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményeitől függően kezelőorvosa javasolhatja a Sebivo szedési gyakoriságának megváltoztatását.
- ha májszugorodásban szenved (egy súlyos állapot, amely a máj „hegesedését” okozza). Ez esetben kezelőorvosa szorosabban kívánja ellenőrizni majd az Ön kezelését.
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek izombántalmakat okozhatnak (beszéljen a kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben bizonytalan).
- ha Ön májátültetésen esett át.

- ha Önnek HIV (humán immunhiány vírus), hepatitisz C vagy D vírusfertőzése van, vagy ha Önt bármilyen vírusellenes gyógyszerrel kezelik.

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

Az olyan gyógyszerek, mint a Sebivo (nukleozid analóg) hatására a tejsav túlzottan felszaporodhat a vérben (tejsav-acidózis), és a májban zsírlarakódással járó májmegnagyobbodás (hepatomegália) alakulhat ki. A tejsav-acidózis egy ritka, de súlyos mellékhatás, amely esetenként végzetes kimenetelű is lehet. Ha izomfájdalmat, émelygéssel és hányással járó gyomorfájást észlel, légzési nehézségei vannak, vagy nagyon gyengének, illetve fáradtnak érzi magát mialatt Sebivo-t szed, haladéktalanul értesítse a kezelőorvosát.

A Sebivo tartós, tisztázatlan eredetű izomgyengeséget vagy izomfájdalmat okozhat. Ha ilyen tüneteket észlel, haladéktalanul értesítse a kezelőorvosát.

#### **Vigyázzon, hogy másokat ne fertőzzön meg**

A Sebivo nem csökkenti a hepatitisz B vírus (HBV) nem kapcsolat, fertőzött vér vagy más testnedvvel történő átvitelének kockázatát. Soha ne használjon közös injekciós tűt másokkal. Ne használjon másokkal közösen olyan személyes eszközöket, amelyekre vér vagy testnedvek kerülhetnek, pl. fogkefét vagy borotvát. Létezik olyan védőoltás, amely megelőzi a HBV fertőzést.

#### **Alkalmazása gyermekekben (16 éves kor alatt)**

A Sebivo alkalmazása nem javasolt 16 évnél fiatalabb gyermekek számára.

#### **A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

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

#### **A Sebivo egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal**

A Sebivo-t beveheti étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is.

#### **Terhesség és szoptatás**

Terhessége idején kezelőorvosa javaslata nélkül ne szedjen Sebivo-t. Amennyiben Ön terhes, vagy azt gondolja, hogy terhes lehet, közölje kezelőorvosával, mielőtt Sebivo-t kezdene szedni. Az orvosa megbeszéli Önnel a Sebivo terhesség alatti alkalmazásának lehetséges kockázatait.

Amennyiben Ön hepatitisz B fertőzésben szenved, és teherbe esik, beszéljen a kezelőorvosával arról, hogyan lehet a legjobban védeni a magzatát. Nem ismert, hogy a Sebivo csökkenti-e annak kockázatát, hogy a hepatitisz B vírus a méhen belül megfertőzze a magzatot.

Ne szoptasson Sebivo-kezelés alatt. Közölje kezelőorvosával, ha szoptat.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

### **3. HOGYAN KELL SZEDNI A SEBIVO-T?**

A Sebivo-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Mennyi Sebivo-t kell bevenni?**

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

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

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

#### **Mennyi ideig kell szedni a Sebivo-t?**

Ne változtassa meg a Sebivo adagját, és ne hagyja abba a szedését anélkül, hogy erről beszélne a kezelőorvosával. A Sebivo-t minden nap vegye be, és pontosan kövesse a leírtakat, hacsak kezelőorvosa nem ad más utasításokat. A kezelőorvosa rendszeres vizsgálatokkal ellenőrzi majd a Sebivo megfelelő hatását. Ha abbahagyja a Sebivo szedését, a hepatitisz B tünetei romolhatnak, vagy nagyon súlyossá válhatnak.

#### **Ha az előírtnál több Sebivo-t vett be**

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

#### **Ha elfelejtette bevenni a Sebivo-t**

Ha elfelejtette bevenni a Sebivo-t, a lehető leghamarabb vegye be, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ha azonban már nagyon közel van a következő adag bevételének időpontja, ne vegye be a kihagyott dózist, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be.

Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett tablettá pótlására, mivel ez fokozhatja a nemkívánatos mellékhatások kialakulásának kockázatát. Amennyiben bizonytalan, hogy mit tegyen, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Sebivo szedését**

Gondoskodjon róla, hogy ne fogyjon el a Sebivo tablettája. Ne hagyja abba a Sebivo szedését (orvosa utasítása nélkül), mivel a hepatitisz B fertőzése romolhat vagy kifejezetten súlyossá válhat. A Sebivo-kezelés leállítása után a kezelőorvos nyomon követi az Ön egészségét, és rendszeres vérvizsgálatokat rendel el a májműködésének ellenőrzésére. Haladéktalanul értesítse a kezelőorvosát a kezelés befejezése után jelentkező minden új vagy szokatlan tünetről.

## **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

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

A Sebivo az alábbi mellékhatásokat okozhatja:

Gyakori mellékhatások (100 betegből valószínűleg 1-10 esetében jelentkeznek)

- Szédülés, fejfájás
- Köhögés
- Hasmenés, émelygés, hasi fájdalom
- Bőrkiütés
- Fáradékonyság
- A májenzimek, amiláz-, lipáz- vagy kreatinin-kináz-szint emelkedését mutató vérvizsgálatok

Nem gyakori mellékhatások (1000 betegből valószínűleg 1-10 esetében jelentkeznek)

- Ízületi fájdalom
- Állandó izomgyengeség vagy izomfájdalom
- Rossz közérzet



Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

## 5. HOGYAN KELL A SEBIVO-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje az Sebivo-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne használja, ha a doboz sérült, vagy úgy látja, hogy az eredeti csomagolás meg van bontva!

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgőssé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

### Mit tartalmaz a Sebivo

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

### Milyen a Sebivo külleme és mit tartalmaz a csomagolás

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

A Sebivo 28 filmtablettát tartalmazó csomagokban kerül forgalmazásra.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Nagy-Britannia

### Gyártó

Novartis Pharma S.A.S.  
26, rue de la Chapelle  
F-68330 Huningue  
Franciaország

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

### België/Belgique/Belgien

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

### Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### България

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

### Magyarország

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

### Česká republika

Novartis s.r.o.

### Malta

Novartis Pharma Services Inc.

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 60 62 400

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**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**

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: + 371 7 103 060

**Lietuva**

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

Tel: +356 2298 3217

**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 22 550 8888

**Portugal**

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

**România**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}.**