

**DODATEK I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Sebivo 600 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka 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 "LDT" 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. 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.

#### Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Sebivo je 600 mg (ena tableta) enkrat na dan, in sicer peroralno, s hrano ali brez nje.

#### Trajanje zdravljenja

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

- Pri HBeAg-pozitivnih bolnikih je treba z zdravljenjem nadaljevati vsaj do serokonverzije HBe (izginitev HBeAg in HBV DNK s pojavom anti-HBe v dveh zaporednih vzorcih seruma, odvzetih z vsaj 3 do 6-mesečnim presledkom) ali do serokonverzije HBs ali do prenehanja učinka zdravljenja.
- Pri HBeAg-negativnih bolnikih je treba z zdravljenjem nadaljevati vsaj do serokonverzije HBs ali do dokazanega prenehanja učinka zdravljenja.

#### 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 intervale med odmerjanjem, kot je prikazano spodaj:

### **Preglednica 1 Prilaganje intervalov med odmerki zdravila Sebivo pri bolnikih z okvaro ledvic**

očistek kreatinina (ml/min)	odmerek telbivudina
$\geq 50$	600 mg enkrat dnevno
30-49	600 mg enkrat na 48 ur
$< 30$ (dializa ni potrebna)	600 mg enkrat na 72 ur

očistek kreatinina (ml/min)	odmerek telbivudina
KLO*	600 mg enkrat na 96 ur

\* končna ledvična odpoved

Predlagane spremembe odmerjanja temeljijo na ekstrapolaciji in niso nujno optimalne. Varnost in učinkovitost navedenega prilagajanja intervalov med odmerki nista klinično ocenjeni. Zato je treba pri teh bolnikih skrbno spremljati klinični odziv na zdravljenje in delovanje ledvic.

#### *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).

#### Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Sebivo pri otrocih pod 16 let ni priporočljiva.

#### Starejši bolniki (starost nad 65 let)

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

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

### **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 DNK 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.

Poročali so, da je ob uporabi nukleozidnih/nukleotidnih analogov prišlo do laktacidoze (brez hipoksemije), včasih s smrtnim izidom, običajno pa v povezavi s hudo hepatomegalijo in steatozo. Ker je telbivudin nukleozidni analog, tveganja ni mogoče izključiti. Zdravljenje z nukleozidnimi analogi je treba prekiniti, če pride do hitrega porasta koncentracij aminotransferaz, napredujoče hepatomegalije ali metabolične acidoze/laktacidoze iz neznanega vzroka. Razvoj laktacidoze lahko nakazujejo običajno nenevarni prebavni simptomi, kot so navzea, bruhanje in bolečine v trebuhu. Hudi primeri, nekateri s smrtnim izidom, so bili povezani s pankreatitisom, odpovedjo/steatozo jeter, odpovedjo ledvic in zvišanimi koncentracijami laktata v serumu. Pri predpisovanju nukleozidnih analogov bolnikom (posebno debelim ženskam) s hepatomegalijo, hepatitisom ali z drugim znanim dejavnikom tveganja za jetrno bolezen je potrebna previdnost. Te bolnike je treba pazljivo spremljati.

### 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).

Pri vsakem bolniku z difuznimi nepojasnjenimi bolečinami v mišicah, povečano občutljivostjo mišic ali njihovo šibkostjo je treba pomisliti na miopatijo, opredeljeno kot perzistentne nepojasnjene bolečine v mišicah oziroma šibkost mišic ne glede na stopnjo zvišanja vrednosti kreatin kinaze. Pri bolnikih, ki so imeli miopatijo v povezavi s telbivudinom, ni bilo opaziti enotnih zakonitosti glede časovnega pojavljanja ali stopnje zvišanja kreatin kinaze. Prav tako niso znani predispozicijski dejavniki za razvoj miopatije pri bolnikih, ki prejemajo telbivudin. Bolnike je treba opozoriti, da nemudoma sporočijo, če pride do kakršnihkoli trdovratnih nepojasnjenih bolečin v mišicah, povečane občutljivosti mišic ali njihove šibkosti. 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 nepojasnjenih bolečin v mišicah, povečane občutljivosti mišic ali njihove šibkosti.

### 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 podatkov. Zdravilo Sebivo ni indicirano za bolnike z dekompenzirano cirozo.

### Bolniki okuženi z virusom hepatitisa B, ki je rezistenten na protivirusna zdravila

Razpoložljivi podatki ne podpirajo uporabe telbivudina kot edinega zdravila pri bolnikih z okužbo z virusom hepatitisa B, ki je rezistenten na lamivudin. *In vitro* je telbivudin učinkovit proti sevu HBV z enojno mutacijo M204, ne pa tudi proti sevu HBV z dvojno mutacijo M204V/L180M ali sevu HBV z mutacijo M204I (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost telbivudina proti virusu hepatitisa B, ki nosi mutacijo M204V, v kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena.

O zdravljenju s telbivudinom pri bolnikih z okužbo z virusom hepatitisa B, ki je rezistenten na adefovir, ni podatkov. *In vitro* je telbivudin učinkovit proti sevu HBV z mutacijo N236T. V celični kulturi je bil virus hepatitisa B z zapisom za substitucijo A181V, ki je povezana z rezistenco na adefovir, 3 do 5-krat manj občutljiv za telbivudin.

Delež genotipično potrjene rezistence na telbivudin je bil po 48 tednih v ključni študiji 2,7%.

### Bolniki s presajenimi jetri

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

### Posebne skupine

Zdravila Sebivo niso raziskovali pri bolnikih, ki so sočasno z virusom hepatitisa B 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]).

### Starejši bolniki

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 bolnikom potrebna previdnost, predvsem zaradi večje pogostnosti zmanjšane delovanja ledvic zaradi spremljajočih bolezni ali sočasne uporabe drugih zdravil.

### 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 opazili 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, adefovirjem, dipivoksilom, ciklosporinom ali pegiliranim interferonom alfa-2a. O vplivu telbivudina na farmakokinetične lastnosti pegiliranega interferona ni mogoče podati dokončnih zaključkov zaradi velike interindividualne variabilnosti koncentracij pegiliranega interferona alfa-2a.

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 Nosečnost in dojenje**

Za telbivudin ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. 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. Sebivo se sme uporabljati v nosečnosti samo, če koristi za mater presegajo potencialno tveganje za plod.

O vplivu telbivudina na prenos virusa hepatitisa B z matere na plod ni podatkov. Zato je za preprečevanje okužbe novorojenčka s HBV potrebno ustrezno ukrepati.

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.

O vplivu telbivudina na moško ali žensko plodnost ni podatkov. V študijah o vplivu na sposobnost razmnoževanja podgan ni bilo nobenih znakov slabše plodnosti samcev ali samic pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila približno 14-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh, ki prejemajo terapevtske odmerke.

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

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

#### 4.8 Neželeni učinki

Ocena neželenih učinkov temelji večinoma na eni študiji (007 GLOBE), v kateri je 1.367 bolnikov s kroničnim hepatitisom B prejelo dvojno slepo zdravljenje s telbivudinom v odmerku 600 mg/dan (n = 680) ali z lamivudinom (n = 687) v trajanju do 104 tedne.

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili po jakosti večinoma opredeljeni kot blagi ali zmerni.

V preglednici 2 so po organskih sistemih in pogostnosti naštetih neželeni učinki, zabeleženi v prvih 52 tednih zdravljenja v študiji 007 GLOBE, in sicer po naslednjem dogovoru: pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 2 Klinični neželeni učinki, prijavljeni v prvih 52 tednih zdravljenja v študiji 007 GLOBE, pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B, ki so bili zdravljeni s telbivudinom v odmerku 600 mg\***

<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti	omotičnost, glavobol
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
pogosti	kašelj
<b>Bolezni prebavil</b>	
pogosti	zvišana amilaza v krvi, driska, zvišana lipaza v krvi, navzea, bolečine v trebuhu
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
pogosti	izpuščaj
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
pogosti	zvišana kreatin fosfokinaza v krvi
občasni	artralgija, mialgija, miopatija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
pogosti	utrujenost
občasni	splošno slabo počutje
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
pogosti	zvišana alanin aminotransferaza v krvi

\* Velikost vzorca v študiji GLOBE ne zagotavlja dovolj velikega števila bolnikov, da bi lahko zaznali redke in zelo redke dogodke.

Do zvišanja kreatin kinaze stopnje 3/4 ( $> 7 \times \text{ULN}$  (upper limit of normal) – zgornje meje normalnih vrednosti) je v prvih 52 tednih prišlo pri 7,5% bolnikov, zdravljenih s telbivudinom, in pri 3,1% bolnikov, zdravljenih z lamivudinom. Zvišanje kreatin kinaze je potekalo večinoma brez simptomov, vrednosti pa so se ob nadaljevanju zdravljenja praviloma znižale do naslednjega kontrolnega obiska. V ključni študiji so ugotovili, da so višje vrednosti kreatin kinaze pred zdravljenjem in pripadnost beli rasi v obeh študijskih skupinah napovedni dejavniki za zvišanje kreatin kinaze stopnje 3/4 v prvem letu zdravljenja.

V celoti je bila incidenca poslabšanj z zvišanjem ALT stopnje 3/4 v prvih 52 tednih 2,6% pri bolnikih, zdravljenih s telbivudinom, in 4,6% pri bolnikih, zdravljenih z lamivudinom. Incidence poslabšanj z zvišanjem alanin aminotransferaze (ALT) v obeh skupinah bolnikov so podrobneje navedene v spodnjih preglednicah 3 (v prvih 24 tednih) in 4 (od konca 24. do konca 52. tedna).

**Preglednica 3 Analiza poslabšanj z zvišanjem ALT ob zdravljenju po kategorijah v prvih 24 tednih<sup>2</sup>**

	HBeAg-pozitivni		HBeAg-negativni	
	lamivudin n = 455	telbivudin n = 445	lamivudin n = 232	telbivudin n = 235
kategorije poslabšanj z zvišanjem ALT	%	%	%	%
stopnja 1: ALT $\geq 2$ x izhodiščna vrednost in $\geq 2$ x ULN <sup>1</sup>	6,6	7,6	1,7	1,3
stopnja 2: ALT $\geq 3$ x izhodiščna vrednost in $\geq 3$ x ULN	2,4	3,1	0	0
stopnja 3: ALT $\geq 500$ IE/l in $\geq 2$ x izhodiščna vrednost	3,5	3,1	0,4	0,9
stopnja 4: ALT $\geq 2$ x izhodiščna vrednost in bilirubin $\geq 2$ x izhodiščna vrednost in $\geq 2$ x ULN	0	0	0	0
Skupaj v prvih 24 tednih	12,5	13,9	2,2	2,1

<sup>1</sup> ULN (upper limit of normal): zgornja meja normalnih vrednosti

<sup>2</sup> zajeta so poslabšanja z zvišanjem ALT po prvem odmerku do vključno 24. tedna

**Preglednica 4 Analiza poslabšanj z zvišanjem ALT ob zdravljenju od konca 24. do konca 52. tedna<sup>2</sup>**

	HBeAg-pozitivni		HBeAg-negativni	
	lamivudin n = 455	telbivudin n = 445	lamivudin n = 232	telbivudin n = 235
kategorije poslabšanj z zvišanjem ALT	%	%	%	%
stopnja 1: ALT $\geq 2$ x izhodiščna vrednost in $\geq 2$ x ULN <sup>1</sup>	1,1	0,4	0,9	0
stopnja 2: ALT $\geq 3$ x izhodiščna vrednost in $\geq 3$ x ULN	1,1	0,2	3,4	0
stopnja 3: ALT $\geq 500$ IE/l in $\geq 2$ x izhodiščna vrednost	1,5	0,2	0,4	0
stopnja 4: ALT $\geq 2$ x izhodiščna vrednost in bilirubin $\geq 2$ x izhodiščna vrednost in $\geq 2$ x ULN	0,7	0	0	0
Skupaj od konca 24. do konca 52. tedna	4,4	0,9	4,7	0

<sup>1</sup> ULN (upper limit of normal): zgornja meja normalnih vrednosti

<sup>2</sup> zajeta so poslabšanja z zvišanjem ALT od konca 24. do konca 52. tedna

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 (glejte poglavje 4.4).

#### **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: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, oznaka ATC: J05AF11

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 verige, kar zavre replikacijo virusa hepatitisa B. 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 nagnjenost 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, je bila približno  $0,2 \mu\text{mol/l}$ . Protivirusno delovanje telbivudina je specifično za virus hepatitisa B in sorodne hepadnaviruse. Telbivudin ne deluje proti humanemu virusu imunske pomanjkljivosti (HIV).

### Klinične izkušnje

Varnost in učinkovitost zdravila Sebivo so ugotavljali v študiji 007 GLOBE, randomizirani, dvojno slepi mednarodni študiji faze III, v kateri so primerjali telbivudin z lamivudinom v obdobju do 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.

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 izginitvijo 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 izhodiščne 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 z večjo stopnjo serokonverzije eAg pri HBeAg-pozitivnih bolnikih. Pri bolnikih, ki so imeli po 24. tednu 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 lamivudin;  $p = 0,0047$ ). Pri HBeAg-negativnih bolnikih telbivudin ni bil slabši kot lamivudin (75,2% bolnikov z odzivom v primerjavi s 77,2% ob lamivudin;  $p = 0,6187$ ). Pripadnost beli rasi je bila povezana s slabšim odzivom na zdravljenje pri obeh protivirusnih zdravilih, uporabljenih v študiji GLOBE; vendar pa je bila skupina bolnikov bele rase v tej študiji majhna ( $n = 98$ ).



Po 24. tednu je pri 203 HBeAg-pozitivnih in 178 HBeAg-negativnih bolnikih postala koncentracija HBV DNA nemerljiva. Izmed 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 (študija 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 <sub>10</sub> kopij/ml) ± 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 HBV DNA negativni glede na test PCR	60%*	40%	88%*	71%
normalizacija ALT <sup>4</sup>	77%	75%	74%	79%
HBeAg serokonverzija <sup>4</sup>	23%	22%	-	-
izginitev HBeAg <sup>5</sup>	26%	23%	-	-

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

<sup>2</sup> Roche COBAS AmpliCor<sup>®</sup> PCR test (spodnja meja določanja ≤ 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 izginitev so ocenjevali samo pri bolnikih, ki so imeli merljive izhodiščne vrednosti HBeAg.

\*p < 0,0001

**Preglednica 6 Izboljšanje histološke slike in sprememba stopnje fibroze po Ishaku (Ishak Fibrosis Score) po 52. tednu (študija 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 Knodellu > 3 (Knodell Histological Activity Index - HAI)

<sup>2</sup> histološki odziv opredeljen kot znižanje od izhodišča za  $\geq 2$  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  $\geq 1$  točko na Ishakovi fibrozni lestvici po 52. tednu glede na izhodiščno vrednost

\*p = 0,0024

#### Klinična rezistenca

Po 48. tednu so opazili virološki povratni odziv - *rebound* ( $\geq 1 \log_{10}$  porasta od najnižje vrednosti) pri 6% (27/458) HBeAg-pozitivnih bolnikov in pri 2% (5/222) HBeAg-negativnih bolnikov, ki so prejeli telbivudin. Analiza podatkov bolnikov z virološkim povratnim odzivom je pokazala, da je pri 5% (23/458) HBeAg-pozitivnih bolnikov in 2% (5/222) HBeAg-negativnih bolnikov, ki so prejeli telbivudin, prišlo do virološkega povratnega odziva z zaznavno mutacijo za rezistenco HBV. Na podlagi genotipičnih in fenotipičnih znakov so ugotovili, da je ključna mutacija za rezistenco rtM204I kot enojna mutacija ali v kombinaciji z rtL80I/V.

Po 48. tednu je imelo koncentracijo HBV DNA  $\geq 1.000$  kopij/ml 145/458 (32%) HBeAg-pozitivnih bolnikov in 15/222 (7%) HBeAg-negativnih bolnikov, ki so prejeli telbivudin. Pri genotipični analizi serumskih vzorcev te podskupine bolnikov so odkrili 41 bolnikov z M204I aminokislinsko substitucijo (samostojno ali skupaj z rtL80), pa tudi z mutacijami, ki niso povezane z virološkim povratnim odzivom (rtA181T, T/A/S, n = 16). Edina mutacija, ki je bila povezana z virološkim povratnim odzivom (porast HBV DNA  $\geq 1 \log_{10}$  od najnižje vrednosti), je bila rtM204I.

#### Navzkrižna rezistenca

Opazili so, da med nukleozidnimi analogi 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. Telbivudin je ohranil fenotipično aktivnost proti divjemu tipu virusa (z 1,2-kratnim zmanjšanjem) samo proti mutaciji rtM204V, ki je povezana z rezistenco na lamivudin. Virus hepatitisa B z zapisom za substitucijo rtN236T ali rtA181, ki sta povezani z rezistenco na adefovir, je ostal občutljiv za telbivudin. Virus hepatitisa B z zapisom za substitucijo A181V je pokazal 3 do 5-krat manjšo 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 ( $C_{max}$ )  $3,2 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$  (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  $28,0 \pm 8,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (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 njegovo 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 / ne-linearnost

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 starejši*

Farmakokinetičnih študij pri otrocih in starejših 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 7, je bolnikom z očistkom kreatinina < 50 ml/min priporočljivo prilagajati intervale med odmerki telbivudina (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

**Preglednica 7 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
$C_{max}$ (µg/ml)	$3,4 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/ml)	$28,5 \pm 9,6$	$32,5 \pm 10,1$	$36,0 \pm 13,2$	$32,5 \pm 13,2$	$67,4 \pm 36,9$
$CL_{RENAL}$ (ml/min)	$126,7 \pm 48,3$	$83,3 \pm 20,0$	$43,3 \pm 20,0$	$11,7 \pm 6,7$	-

*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 po enkratnem odmerku 600 mg so ocenjevali pri bolnikih (brez kroničnega hepatitisa B) z različnimi stopnjami okvare jeter. Farmakokinetične lastnosti telbivudina se pri osebah z okvaro jeter in tistimi brez nje niso 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 se 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.

## **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**

2 leti

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

PVC/aluminijevi pretisni omoti

velikost pakiranja: 28 filmsko obloženih tablet

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

Ni posebnih zahtev.

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

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Velika Britanija

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

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

DD/MM/LLLL

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

MM/LLLL

## **DODATEK II**

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,  
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
  
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

**B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

*Sistem farmakovigilance*

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora vzpostaviti in zagotoviti delovanje sistema za farmakovigilanco preden je zdravilo dostopno na tržišču in dokler je trženo zdravilo v uporabi.

*Načrt obvladovanja tveganja*

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se zavezuje, da bo opravil raziskave in dodatne dejavnosti v okviru farmakovigilance, kot bo opisano v Farmakovigilančnem načrtu.

**DODATEK III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Sebivo 600 mg filmsko obložene tablete  
telbivudin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 600 mg telbivudina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet

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

Peroralna uporaba.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**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  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Velika Britanija

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

EU/0/00/000/000

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sebivo 600 mg

**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

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO

### Sebivo 600 mg filmsko obložene tablete telbivudin

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s 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 katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **Navodilo vsebuje:**

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. Dodatne informacije

## **1. KAJ JE ZDRAVILO SEBIVO IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

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.

Hepatitis B povzroči okužba 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 (preobčutljivi za) telbivudin ali katerikoli sestavino zdravila Sebivo (navedeno v poglavju 6).

Če kaj od navedenega velja za vas, povejte to svojemu zdravniku, še preden boste vzeli Sebivo. Če mislite, da bi lahko bili alergični, se posvetujte s svojim zdravnikom.

#### **Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Sebivo**

- 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 brazgotinjenje jeter). V tem primeru vas bo zdravnik hotel bolj natančno spremljati;
- če jemljete katero od zdravil, ki lahko povzročajo težave z mišicami (če niste prepričani, se pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom);
- če imate presajena jetra;
- 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.

Zdravila, kot je Sebivo, (nukleozidni analogi), lahko povzročajo prevelike količine mlečne kisline v krvi (laktacidozo) in povečanje jeter (hepatomegalijo) z zamaščenostjo jeter (steatoza). Laktacidoza je redek, a resen neželen učinek, ki se v posameznih primerih lahko konča smrtno. Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite bolečine v mišicah, bolečine v želodcu s slabostjo in bruhanjem, težave z dihanjem ali če postanete zelo šibki ali utrujeni v času jemanja zdravila Sebivo.

Sebivo lahko povzroča trdovratno nepojasnjeno šibkost mišic ali bolečine v mišicah. Če pride do teh težav pri vas, nemudoma obvestite zdravnika.

#### **Pazite, da ne okužite drugih ljudi**

Sebivo ne zmanjšuje tveganja, da bi druge okužili z virusom hepatitisa B (HBV) s spolnimi stiki ali preko okužene krvi ali drugih telesnih tekočin. Nikoli si ne izmenjujete 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.

#### **Uporaba pri otrocih (starih manj kot 16 let)**

Uporaba zdravila Sebivo ni priporočljiva pri otrocih, starih manj kot 16 let.

#### **Jemanje drugih zdravil**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

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

#### **Jemanje zdravila Sebivo skupaj s hrano in pijačo**

Zdravilo Sebivo lahko vzamete s hrano ali brez nje.

#### **Nosečnost in dojenje**

Zdravila Sebivo ne uporabljajte v nosečnosti, če vam tega ni priporočil zdravnik. Če ste noseči ali če mislite, da bi lahko bili, povejte svojemu zdravniku, preden začnete jemati zdravilo Sebivo. 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. Ni znano, ali zdravilo Sebivo zmanjšuje tveganje za prenos virusa hepatitisa B na vašega nerojenega otroka.

V času zdravljenja z zdravilom Sebivo ne dojite. Zdravniku povejte, če dojite.

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

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

### **3. KAKO JEMATI ZDRAVILO SEBIVO**

Pri jemanju zdravila Sebivo natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

#### **Koliko zdravila Sebivo vzeti**

Običajni 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**

Ne spreminjajte odmerka in ne prenehajte jemati zdravila Sebivo, ne da bi se prej pogovorili z zdravnikom. Zdravilo Sebivo vzemite vsak dan in nadaljujte z zdravljenjem točno tako, kot je predpisano, razen če vam zdravnik ne naroči drugače. Vaš zdravnik bo redno preverjal, ali zdravilo Sebivo deluje. Če prenehate jemati zdravilo Sebivo, se simptomi hepatitisa B lahko poslabšajo oziroma postanejo zelo resni.

### **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 že skoraj čas za naslednji odmerek, 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**

Pazite, da vam ne bo zmanjkalo zdravila Sebivo. Ne prenehajte jemati zdravila Sebivo, če vam tega ni naročil zdravnik. Okužba z virusom hepatitisa B bi se lahko poslabšala oziroma postala zelo resna. 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.

## **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

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

Zdravilo Sebivo lahko povzroča naslednje neželene učinke:

Pogosti neželeni učinki (*pojavi se lahko pri 1 do 10 od 100 bolnikov*)

- omotičnost, glavobol
- kašelj
- driska, slabost s siljenjem na bruhanje, bolečine v trebuhu
- izpuščaji
- utrujenost
- izvidi preiskav krvi, ki kažejo višje vrednosti jetrnih encimov, amilaze, lipaze ali kreatin kinaze

Občasni neželeni učinki (*pojavi se lahko pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov*)

- bolečine v sklepih
- trdovratna šibkost mišic ali bolečine v mišicah
- slabo počutje

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

## **5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA SEBIVO**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Sebivo ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake Uporabno do. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.



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

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Kaj vsebuje zdravilo Sebivo

- Zdravilna učinkovina je telbivudin. Ena tableta vsebuje 600 mg telbivudina.
- Pomožne snovi 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 tablet.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Velika Britanija

### Izdellovalec

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

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

#### **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.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

#### **Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.

#### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH

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 Ατδ  
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: +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

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.