

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Sebivo 600 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg telbivudin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvit til gulaktig, oval, filmdrasjert tablett, merket med "LDT" på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Sebivo er indisert til behandling av kronisk hepatitt B hos voksne pasienter med kompensert leversykdom og tegn på viral replikasjon, vedvarende forhøyede serumalaninaminotransferase (ALAT)-nivåer og histologiske tegn på aktiv inflammasjon og/eller fibrose.

Oppstart av behandling med Sebivo bør kun vurderes når bruk av alternative antivirale midler med en høyere genetisk barriere mot resistens ikke er tilgjengelig eller er uegnet.

For detaljer vedrørende hvilke studier og spesifikke pasientkarakteristika denne indikasjonen er basert på, se pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må initieres av en lege som har erfaring med behandling av kronisk hepatitt B-infeksjon.

#### Dosering

##### *Voksne*

Anbefalt dose Sebivo er 600 mg (1 tablett) 1 gang daglig.

Sebivo mikstur, oppløsning kan vurderes til pasienter som har problemer med å svelge tabletter.

##### *Kontroll under behandling*

Det har vist seg at behandlingseffekt ved uke 24 kan forutsi effekt av langtidsbehandling (se Tabell 7 under pkt. 5.1). HBV DNA-nivåer bør kontrolleres etter 24 ukers behandling for å sikre fullstendig viral suppresjon (HBV DNA under 300 kopier/ml). Endringer i behandlingen bør vurderes hos pasienter med målbar HBV DNA etter 24 ukers behandling.

HBV DNA bør monitoreres hver 6. måned for å sikre fortsatt respons. Endringer i behandlingen bør vurderes dersom pasienter på noe tidspunkt etter deres initielle respons tester positivt på HBV DNA. Resistenstesting bør danne grunnlag for optimal behandling.

### *Behandlingens varighet*

Optimal behandlingsvarighet er ikke kjent. Seponering bør vurderes i følgende situasjoner:

- Hos HBeAg-positive pasienter uten cirrhose bør behandlingen gis i minst 6 til 12 måneder etter HBeAg-serokonversjon (HBeAg-tap, og HBV DNA-tap med anti-HBe-deteksjon) er bekreftet eller inntil HBsAg-serokonversjon eller påviselig tap av behandlingseffekt. Etter seponering bør nivå av ALAT og HBV DNA i serum følges regelmessig for å detektere mulig forsinket virologisk tilbakefall.
- Hos HBeAg-negative pasienter uten cirrhose bør behandlingen i det minste gis inntil HBsAg-serokonversjon, eller inntil påviselig tap av behandlingseffekt. Når behandlingen varer i mer enn 2 år, anbefales regelmessig vurdering for å sikre at det fremdeles er hensiktsmessig for pasienten å fortsette behandlingen.

### *Glemt dose*

Dersom en dose glemmes, kan pasienten kun ta den glemte dosen inn til 4 timer før neste planlagte dose. Den neste dosen skal tas til vanlig tid.

### *Eldre (over 65 år)*

Det finnes ingen tilgjengelige data som gir grunnlag for en egen doseringsanbefaling til pasienter som er over 65 år (se pkt. 4.4).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Justering av den anbefalte telbivudindosen er ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance  $\geq 50$  ml/min. Justering av dose er påkrevd hos pasienter med kreatininclearance  $< 50$  ml/min, inkludert pasienter med terminal nyresykdom ("End stage renal disease", ESRD) som er i hemodialyse. Det anbefales bruk av Sebivo mikstur, oppløsning for reduksjon av daglig dose, som vist under i Tabell 1. Dersom bruk av mikstur, oppløsning ikke er mulig, kan Sebivo filmdrasjerte tabletter brukes som et alternativ. Dosene skal da tilpasses ved å øke tidsintervallet mellom dosene, som vist i Tabell 1.

**Tabell 1 Justering av doseringsregime for Sebivo hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon**

Kreatinin clearance (ml/min)	Telbivudin 20 mg/ml mikstur, oppløsning Tilpasning av daglig dose	Telbivudin 600 mg filmdrasjerte tabletter Alternativ** dosetilpasning med økt doseringsintervall
$\geq 50$	600 mg (30 ml) én gang daglig	600 mg én gang daglig
30-49	400 mg (20 ml) én gang daglig	600 mg én gang hver 48. time
$< 30$ (krever ikke dialyse)	200 mg (10 ml) én gang daglig	600 mg én gang hver 72. time
ESRD*	120 mg (6 ml) én gang daglig	600 mg én gang hver 96. time

\* "End stage renal disease"

\*\* Dersom bruk av Sebivo mikstur, oppløsning ikke er mulig

De anbefalte dosejusteringene er basert på ekstrapolering og er ikke nødvendigvis optimale. Sikkerhet og effekt av disse retningslinjene for justering av dose har ikke blitt undersøkt klinisk. Derfor er nøye klinisk monitorering anbefalt hos disse pasientene.

### *Pasienter med terminal nyresykdom*

Hos pasienter med ESRD bør Sebivo gis etter hemodialyse (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Justeringer av anbefalt Sebivo-dose er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Sebivo i den pediatrike populasjonen har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Sebivo skal tas oralt, med eller uten mat. Tabletten skal ikke tygges, deles eller knuses.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kombinasjon av telbivudin og pegylert eller standard interferon alfa (se pkt. 4.4 og 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Alvorlig, akutt eksaserbasjon av kronisk hepatitt B er relativt vanlig og kjennetegnes ved forbigående økning i serum-ALAT. Etter initiering av antiviral behandling kan serum-ALAT øke hos noen pasienter når HBV DNA-nivåene reduseres (se pkt. 4.8). I gjennomsnitt gikk det 4-5 uker før det inntraff en eksaserbasjon hos pasienter som fikk telbivudin. Totalt sett forekom ALAT-økninger hyppigere hos HBeAg-positive pasienter enn hos HBeAg-negative pasienter. Hos pasienter med kompensert leversykdom ble denne økningen i serum-ALAT vanligvis ikke etterfulgt av forhøyet serum-bilirubinnivå eller andre tegn på leverdekompenasjon. Risikoen for leverdekompenasjon, og en påfølgende eksaserbasjon av hepatitt, kan være høyere hos pasienter med cirrhose. Disse pasientene bør derfor monitoreres nøye.

Eksaserbasjon av hepatitt har også blitt rapportert hos pasienter som har avsluttet hepatitt B-behandlingen. Forhøyet ALAT etter behandling er vanligvis assosiert med forhøyet serum HBV DNA-nivå, og flertallet av disse tilfellene har vist seg å være selvbegrensende. Likevel har det også blitt rapportert om alvorlig, og av og til fatal, sykdomseksaserbasjon etter behandling. Leverfunksjonen bør derfor monitoreres med regelmessige intervaller, både med klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst 6 måneder etter seponering av hepatitt B-behandlingen.

### Laktacidose

Forekomst av laktacidose (uten hypoksemi), noen ganger dødelig og vanligvis assosiert med alvorlig hepatomegali med steatose er rapportert ved bruk av nukleosid-/nukleotidanaloger. Da telbivudin er en nukleosidanalogue, kan ikke risikoen utelukkes. Behandling med nukleosidanaloger bør seponeres ved hurtig økning av aminotransferasenivåene, progressiv hepatomegali eller metabolsk-/laktacidose av ukjent etiologi. Benigne fordøyelsessymptomer, slik som kvalme, oppkast og magesmerter kan være tegn på utvikling av laktacidose. Alvorlige tilfeller, noen ganger med dødelig utfall, ble assosiert med pankreatitt, leversvikt/leversteatose, nyresvikt og forhøyet serumlaktatnivå. Forsiktighet bør utvises når nukleosidanaloger gis til enhver pasient (spesielt overvektige kvinner) med hepatomegali, hepatitt eller andre kjente risikofaktorer for leversykdom. Disse pasientene bør følges nøye opp.

### Muskulære effekter

Det er rapportert om tilfeller av myopati og myalgi flere uker til måneder etter behandlingsstart med telbivudin (se pkt. 4.8). Tilfeller av rbdomyolyse har blitt rapportert ved bruk av telbivudin etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Myopati, definert som vedvarende, uforklarlig muskelverk og/eller muskelsvakhet, uavhengig av grad av økning i kreatininkinasenivå (CK), bør vurderes hos enhver pasient med diffus, uforklarlig myalgi, muskelømhøhet, muskelsvakhet eller myositt (definert som myopati med histologiske tegn på muskelskade). Pasienter bør rådes til å rapportere vedvarende uforklarlig muskelverk, smerte, ømhøhet eller svakhet umiddelbart. Hvis noen av disse symptomene rapporteres, bør en detaljert

muskelundersøkelse gjøres for å vurdere muskelfunksjon. Telbivudinbehandlingen bør seponeres dersom myopati fastslås.

Det er ukjent hvorvidt samtidig behandling med telbivudin og andre legemidler som assosieres med myopati øker risikoen for myopati (f.eks. statiner, fibrater eller ciklosporin). Leger som vurderer samtidig behandling med andre substanser som kan assosieres med myopati bør overveie potensielle fordeler og risikoer nøye, og bør overvåke pasientene med tanke på ethvert tegn eller symptom som tyder på myopati.

#### Perifer neuropati

Perifer neuropati har i sjeldne tilfeller blitt rapportert hos telbivudinbehandlede pasienter. Dersom perifer neuropati mistenkes, bør telbivudinbehandling revurderes (se pkt. 4.8).

En økt risiko for utvikling av perifer neuropati har blitt observert i en studie når telbivudin og pegylert interferon alfa-2a ble gitt samtidig (se pkt. 4.5). En slik økt risiko kan ikke ekskluderes for andre interferon alfa (pegylert eller standard). Dessuten er fordelene av kombinasjonen telbivudin og interferon alfa (pegylert eller standard) foreløpig ikke fastslått. Derfor er kombinasjonen av telbivudin og pegylert eller standard interferon alfa kontraindisert (se pkt. 4.3).

#### Nyrefunksjon

Telbivudin elimineres hovedsakelig via renal ekskresjon. Justering av doseintervallet anbefales derfor hos pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inkludert pasienter som er i hemodialyse. Effekten av å justere doseintervallet har ikke blitt klinisk undersøkt. Virologisk respons bør derfor monitoreres nøye hos pasienter med økt doseringsintervall (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Pasienter med cirrhose uten dekompenisering

Ettersom tilgjengelige data er begrensede (ca. 3 % av pasientene som ble inkludert hadde cirrhose), bør telbivudin brukes med særskilt forsiktighet hos pasienter med cirrhose. Disse pasientene bør monitoreres nøye med tanke på kliniske, biokjemiske og virologiske parametre knyttet til hepatitt B, både i løpet av behandlingen samt etter seponering.

#### Pasienter med dekompensert cirrhose

Det finnes ikke tilstrekkelige effekt- eller sikkerhetsdata fra pasienter med dekompensert cirrhose.

#### Pasienter med tidligere eksponering for nukleosid-/nukleotidanaloger

*In vitro* var telbivudin inaktiv mot HBV-stammer som hadde rtM204V-/rtL180M- eller rtM204I-mutasjoner (se pkt. 5.1). Telbivudin monoterapi er ikke et alternativ for pasienter med påvist lamivudinresistent hepatitt B virusinfeksjon. Pasienter som ikke fikk virologisk respons etter mer enn 24 ukers behandling med lamivudin vil sannsynligvis ikke ha nytte av telbivudin monoterapi. Det foreligger ingen kliniske data som kan fastslå fordel og risiko ved bytte til telbivudin for lamivudinbehandlede pasienter som oppnår fullstendig viral suppresjon med lamivudin.

Det finnes ikke data fra behandling med telbivudin hos pasienter med etablert adefovirresistent hepatitt B virus med enkeltmutasjoner i rtN236T eller A181V. Resultater fra cellebaserte analyser viste at substitusjonen A181V som er forbundet med adefovirresistens hadde 1,5 til ca. 4 ganger redusert følsomhet overfor telbivudin.

#### Levertransplanterte pasienter

Sikkerheten og effekten av telbivudin hos levertransplanterte pasienter er ukjent.

## Eldre

Kliniske studier med telbivudin inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter  $\geq 65$  år til å kunne bestemme om de responderer annerledes enn yngre pasienter. Generelt må forsiktighet utvises når Sebivo gis til eldre pasienter, tatt i betraktning en høyere forekomst av nedsatt nyrefunksjon på grunn av andre sykdommer eller samtidig bruk av andre legemidler.

## Andre spesielle populasjoner

Sebivo har ikke blitt undersøkt hos hepatitt B-pasienter som samtidig har andre infeksjoner (f.eks. pasienter med samtidig infeksjon av humant immunsviktvirus [HIV], hepatitt C-virus [HCV] eller hepatitt D-virus [HDV]).

## Generelt

Pasienter bør informeres om at behandling med Sebivo ikke har vist seg å redusere risikoen for overføring av HBV til andre gjennom seksuell kontakt eller blodkontaminering.

Det anbefales ikke å bruke telbivudin sammen med lamivudin. I en fase II studie ble det observert at behandlingsresponsen ved kombinasjonsbehandling med telbivudin og lamivudin var lavere sammenlignet med telbivudin alene.

Det finnes per i dag ikke effekt- eller sikkerhetsdata for kombinasjoner av telbivudin med andre antivirale midler.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Fordi telbivudin elimineres hovedsakelig via renal ekskresjon kan samtidig administrering av Sebivo med legemidler som påvirker nyrefunksjonen (f.eks. aminoglykosider, loop-diuretika, platinaforbindelser, vankomycin, amfotericin B) påvirke plasmakonsentrasjonen av telbivudin og/eller legemidlet som gis samtidig. Kombinasjonen av telbivudin og disse legemidlene bør brukes med forsiktighet. Farmakokinetikken til telbivudin ved steady-state var uforandret etter administrering av flere doser i kombinasjon med lamivudin, adefovirdipivoksil, tenofoviridisoproksilfumarat, ciklosporin eller pegylert interferon alfa-2a. I tillegg endrer ikke telbivudin farmakokinetikken til lamivudin, adefovirdipivoksil, tenofoviridisoproksilfumarat eller ciklosporin. På grunn av store interindividuelle variasjoner i konsentrasjonen av pegylert interferon alfa-2a kunne det ikke trekkes noen endelige konklusjoner vedrørende effekten av telbivudin på farmakokinetikken til pegylert interferon. En klinisk studie som undersøker kombinasjonen av telbivudin, 600 mg daglig, med pegylert interferon alfa-2a, 180  $\mu\text{g}$  ukentlig subkutant, indikerer at denne kombinasjonen er assosiert med en økt risiko for å utvikle perifer neuropati. Mekanismen bak disse hendelsene er ukjent (se pkt. 4.4). Kombinasjonen telbivudin og ethvert legemiddel som inneholder interferon-alfa er kontraindisert (se pkt.4.3).

Telbivudin er ikke substrat, hemmer eller induser av cytokrom P450 (CYP450)-enzymssystemet (se pkt. 5.2). CYP450-medierte legemiddelinteraksjoner som involverer Sebivo er derfor lite sannsynlig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Studier på drektige rotter og kaniner viste at telbivudin passerer placenta. I studier på drektige kaniner forekom for tidlig fødsel og/eller abort, sekundært til maternell toksisitet.

Begrensede kliniske data (utfall fra mindre enn 300 graviditeter) etter eksponering av telbivudin i løpet av første trimester indikerer ingen toksiske misdannelser og en større mengde date (utfall fra flere enn 1000 graviditeter) etter eksponering i andre eller tredje trimester indikerer ingen føtal/neonatal toksisitet.

Sebivo bør kun brukes under graviditet dersom fordelene for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Litteraturen viser at bruk av telbivudin i graviditetens andre og/eller tredje trimester har vist å redusere risikoen for overføring av HBV fra mor til spedbarn dersom telbivudin gis i tillegg til Hepatitt B immunoglobulin og Hepatitt B-vaksine.

### Amming

Telbivudin utskilles i morsmelk hos rotter. Det er ukjent om telbivudin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Kvinner bør ikke amme dersom de bruker Sebivo.

### Fertilitet

Det foreligger ikke kliniske data på effekter av telbivudin på fertilitet hos menn eller kvinner. I reproduksjonstoksiske studier hos voksne dyr var fertilitet svakt redusert når både hann- og hunnrotter fikk telbivudin. Fertilitetsbivirkningene var større i en separat studie hos juvenile dyr når begge kjønnene fikk telbivudin (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Sebivo har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vurderingen av bivirkninger er hovedsakelig basert på to studier, NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015, der 1699 pasienter med kronisk hepatitt B fikk dobbelt-blind behandling med telbivudin 600 mg/dag (n = 847) eller lamivudin (n = 852) i 104 uker.

I de kliniske studiene som varte i 104 uker ble de rapporterte bivirkningene vanligvis klassifisert som milde eller moderate. De mest vanlige bivirkningene var grad 3 eller 4 forhøyet blodkreatininkinase (6,8 %), utmattelse (4,4 %), hodepine (3,0 %) og kvalme (2,6 %).

## Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 2 viser bivirkningene organisert etter MedDRA organklassesystem og hyppighet med følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 2 Bivirkninger**

<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Sjeldne*	Laktacidose som en sekundær hendelse, ofte assosiert med alvorlige tilstander (f.eks. multiorgansvikt eller sepsis)
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Vanlige	Svimmelhet, hodepine
Mindre vanlige	Perifer neuropati, smaksforstyrrelser, hypoestesi, parestesi, isjias
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Vanlige	Hoste
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Vanlige	Diaré, forhøyet lipase i blodet, kvalme, abdominale smerter
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Vanlige	Utslett
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Mindre vanlige	Myopati/myositt, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, rygg smerter, muskelspasmer, nakkesmerter, smerter i flanken
Sjeldne*	Rabdomyolyse
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Vanlige	Utmattelse (fatigue)
Mindre vanlige	Sykdomsfølelse (malaise)
<b>Undersøkelser</b>	
Vanlige	Forhøyet kreatinfosfokinase i blodet, forhøyet alaninaminotransferase i blodet, forhøyet amylase i blodet
Mindre vanlige	Forhøyet aspartataminotransferase

\* Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av overvåkning etter markedsføring, men ble ikke sett i kontrollerte kliniske studier. Frekvenskategorien ble estimert utifra en statistisk beregning basert på totalt antall pasienter eksponert for telbivudin i kliniske forsøk (n = 8914).

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Forhøyet kreatinkinase*

I den sammenslåtte analysen fra NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015, etter 104 ukers behandling forekom grad 3 eller 4 forhøyet CK ( $> 7x$  ULN) hos 12,6 % av pasientene som fikk telbivudin (n = 847), og 4,0 % av pasientene som fikk lamivudin (n = 846). I de fleste tilfeller var økningen i CK asymptomatisk, og CK-verdien gikk vanligvis ned på neste besøk når behandlingen fortsatte.



### *Forhøyet ALAT*

Forekomsten av forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) under behandling i de to behandlingsgruppene i følge AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) sin definisjon (ALAT økning > 2x baseline og > 10x ULN) er ytterligere beskrevet i Tabell 3 nedenfor.

**Tabell 3 Oppsummering av forhøyet ALAT under behandling – sammenslåtte NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015 studier**

Forhøyet ALAT: ALAT-økning > 2x baseline og > 10x ULN	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Sammenlagt	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Baseline til uke 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Uke 24 til slutten av studien	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Regelmessig monitorering av leverfunksjonen anbefales under behandlingen (se pkt. 4.4).

### *Eksaserbasjon av hepatitt B etter seponering*

Kraftig, akutt eksaserbasjon av hepatitt B har blitt rapportert hos pasienter som har seponert hepatitt B-behandlingen inkludert telbivudin (se pkt. 4.4).

Forekomst av forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) etter behandling i de to behandlingsgruppene er vist i Tabell 4 under.

**Tabell 4 Oppsummering av forhøyet ALAT etter behandling - sammenslåtte NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015 studier**

	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Forhøyet ALAT	n/N (%)	n/N (%)
ALAT-økning > 2x baseline og > 10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

### Resultater ved uke 208

Etter 104 uker med telbivudinbehandling hadde 78 % av pasientene (530/680) fra studie NV-02B-007 (GLOBE) og 82 % (137/167) av pasientene fra studie NV-02B-015 blitt inkludert i forlengelsesstudien CLDT600A2303 (se pkt. 5.1) for å fortsette behandlingen i opp til 208 uker. Langtidssikkerhetspopulasjonen bestod av 655 pasienter inkludert 518 fra NV-02B-007 (GLOBE) og 137 fra NV-02B-015. Den samlede sikkerhetsprofilen fra den sammenslåtte analysen opp til 104 og 208 uker var sammenlignbar. Nyoppstått grad 3 eller 4 CK-økning oppstod hos 15,9 % av pasientene som ble behandlet med telbivudin i 208 uker. De fleste grad 3 eller 4 CK økningene var asymptomatiske og forbigående.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det foreligger ikke informasjon om tilsiktet overdosering med telbivudin. Én person fikk imidlertid en utilsiktet overdose som var asymptomatisk. Utprøvde doser på opp til 1800 mg/dag, tre ganger høyere enn anbefalt daglig dose, har blitt tolerert bra. Maksimal tolerert telbivudindose er ikke fastslått. Ved overdosering bør Sebivo seponeres, og hensiktsmessige, generelle støttetiltak bør igangsettes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere, ATC-kode: J05AF11

#### Virkningsmekanisme

Telbivudin er en syntetisk tymidin-nukleosidanalogue med aktivitet mot HBV DNA-polymerase. Den fosforyles effektivt av cellulære kinaser til den aktive trifosfatmetabolitten som har en intracellulær halveringstid på 14 timer. Telbivudin-5'-trifosfat hemmer HBV DNA-polymerase (revers transkriptase) ved å konkurrere med det naturlige substratet, tymidin-5'-trifosfat. Inkorporering av telbivudin-5'-trifosfat i viralt DNA fører til DNA-kjedeterminering, noe som medfører hemming av HBV-replikasjonen.

#### Farmakodynamiske effekter

Telbivudin hemmer syntese av den første ( $EC_{50} = 0,4-1,3 \mu\text{M}$ ) og andre ( $EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$ ) HBV-tråden, med særlig preferanse for å hemme syntese av den andre tråden. Telbivudin-5'-trifosfat i konsentrasjoner opp til  $100 \mu\text{M}$  hemmer derimot ikke de cellulære DNA-polymerasene  $\alpha$ ,  $\beta$  eller  $\gamma$ . I forsøk vedrørende mitokondriestruktur, funksjon og DNA-innhold hadde ikke telbivudin noen merkbar toksisk effekt i konsentrasjoner opp til  $10 \mu\text{M}$ , og økte ikke produksjonen av laktat *in vitro*.

Den antivirale aktiviteten til telbivudin *in vitro* ble undersøkt i den humane hepatomcellelinjen 2.2.15, som uttrykker HBV. Konsentrasjonen av telbivudin som hemmer 50 % av den virale syntesen ( $EC_{50}$ ) var ca.  $0,2 \mu\text{M}$ . Den antivirale aktiviteten til telbivudin er spesifikk mot hepatitt B-virus og beslektede hepadna-virus. Telbivudin var ikke aktiv mot HIV *in vitro*. Fraværet av telbivudinaktivitet mot HIV har ikke blitt undersøkt i kliniske studier. Forbigående reduksjon av HIV-1 RNA har blitt rapportert hos et lite antall pasienter etter administrering av telbivudin ved fravær av antiretroviral behandling. Klinisk signifikans av disse reduksjonene har ikke blitt fastsatt.

#### Klinisk erfaring

Sikkerhet og effekt av langtidsbehandling (104 uker) med Sebivo ble undersøkt i to kliniske studier med en aktiv-kontrollgruppe der 1699 pasienter med kronisk hepatitt B var inkludert (NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015).

#### Studie NV-02B-007 GLOBE

NV-02B-007 (GLOBE)-studien er en randomisert, dobbelt-blind, multinasjonal fase III-studie, hvor telbivudin ble sammenlignet med lamivudin i en behandlingsperiode på 104 uker hos 1367 HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter med kronisk hepatitt B. Pasientene var tidligere ubehandlet med nukleosidanaloger. Majoriteten av den inkluderte populasjonen var asiatiske. De mest vanlige HBV genotypene var B (26 %) og C (51 %). Et lite antall (totalt 98) kaukasiske pasienter ble behandlet med telbivudin. Den primære dataanalysen ble gjennomført etter at alle pasientene hadde nådd uke 52.

*HBeAg-positive pasienter:* Gjennomsnittsalderen til pasientene var 32 år, 74 % var menn, 82 % var asiatiske, 12 % var kaukasiske, og 6 % hadde fått alfa-interferonbehandling tidligere.

*HBeAg-negative pasienter:* Gjennomsnittsalderen til pasientene var 43 år, 79 % var menn, 65 % var asiatiske, 23 % var kaukasiske, og 11 % hadde fått alfa-interferonbehandling tidligere.

#### *Kliniske resultater ved uke 52*

Kliniske og virologiske effektendepunkter ble undersøkt separat i den HBeAg-positive og HBeAg-negative pasientpopulasjonen. Det primære endepunktet for terapeutisk respons var et sammensatt serologisk endepunkt som krever suppresjon av HBV DNA til  $< 5 \log_{10}$ -kopier/ml sammen med enten tap av serum HBeAg eller normalisert ALAT. Sekundære endepunkter inkluderte histologisk respons, normalisering av ALAT og ulike målinger av antiviral effekt.

De fleste pasientene som fikk Sebivo hadde histologisk, virologisk, biokjemisk og serologisk respons på behandlingen uavhengig av status ved baseline. Baseline ALAT-nivå  $> 2x$  ULN og baseline HBV DNA  $< 9 \log_{10}$ -kopier/ml ble assosiert med høyere forekomst av HBeAg-serokonversjon hos HBeAg-positive pasienter. Pasienter som oppnådde HBV DNA-nivåer  $< 3 \log_{10}$ -kopier/ml ved uke 24 hadde en optimal behandlingsrespons. Derimot hadde pasienter med HBV DNA-nivåer  $> 4 \log_{10}$ -kopier/ml ved uke 24 mindre gunstige utfall ved uke 52.

Hos HBeAg-positive pasienter hadde telbivudin bedre ("superior") terapeutisk respons enn lamivudin (75,3 % vs. 67,0 % respondere;  $p = 0,0047$ ). Hos HBeAg-negative pasienter var telbivudin likeverdig ("non-inferior") med lamivudin (75,2 % og 77,2 % respondere,  $p = 0,6187$ ). Pasienter av kaukasisk tilhørighet var assosiert med en lavere behandlingsrespons på begge de antivirale midlene brukt i NV-02B-007 (GLOBE)-studien, men antallet kaukasiske pasienter var svært begrenset ( $n = 98$ ).

I uke 24 oppnådde 203 HBeAg-positive og 177 HBeAg-negative pasientene et ikke-målbart HBV DNA-nivå. Hos de HBeAg-positive pasientene oppnådde 95 % ikke-målbart HBV DNA-nivå, 39 % oppnådde HBeAg serokonversjon, 90 % oppnådde ALAT-normalisering i uke 52, og 0,5 % utviste resistens i uke 48. Tilsvarende hos de HBeAg-negative pasientene oppnådde 96 % ikke-målbart HBV DNA-nivå, 79 % oppnådde ALAT-normalisering i uke 52, og 0 % utviste resistens i uke 48.

Utvalgte virologiske, biokjemiske og serologiske endepunkter er vist i Tabell 5, og histologisk respons i Tabell 6.

**Tabell 5 Virologiske, biokjemiske og serologiske endepunkter i uke 52 for NV-02B-007 (GLOBE)-studien**

Responsparameter	HBeAg-positiv (n = 921)		HBeAg-negativ (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Gjennomsnittlig HBV DNA-reduksjon fra baseline (log <sub>10</sub> -kopier/ml) ± SEM <sup>1,2,3</sup>	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% Pasienter med ikke-målbar HBV DNA målt med PCR	60 %*	40 %	88 %*	71 %
ALAT-normalisering <sup>4</sup>	77 %	75 %	74 %	79 %
HBeAg-serokonversjon <sup>4</sup>	23 %	22 %	-	-
HBeAg-tap <sup>5</sup>	26 %	23 %	-	-

<sup>1</sup> SEM: "Standard error of mean"

<sup>2</sup> Roche COBAS Amplicor<sup>®</sup> PCR Assay (nedre grenseverdi for kvantifisering ≤ 300 kopier/ml).

<sup>3</sup> HBeAg-positiv n = 443 og 444, HBeAg-negativ n = 219 og 219, for henholdsvis telbivudin- og lamivudingruppen. Populasjonsforskjellene skyldes pasienter som avbrøt studien og manglende HBV DNA-måling i uke 52.

<sup>4</sup> HBeAg-positiv n = 440 og 446, HBeAg-negativ n = 203 og 207, for henholdsvis telbivudin- og lamivudingruppen. ALAT-normalisering analysert kun hos pasienter med ALAT > ULN ved baseline.

<sup>5</sup> n = 432 og 442, for henholdsvis telbivudin- og lamivudingruppen. HBeAg-serokonversjon og -tap analysert kun hos pasienter med målbar HBeAg ved baseline.

\*p < 0,0001

**Tabell 6 Histologisk forbedring og endring av Ishak Fibrosis Score i uke 52 for NV-02B-007 (GLOBE)-studien**

	HBeAg-positiv (n = 921)		HBeAg-negativ (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>Histologisk respons<sup>2</sup></b>				
Forbedring	71 %*	61 %	71 %	70 %
Ingen forbedring	17 %	24 %	21 %	24 %
<b>Ishak Fibrosis Score<sup>3</sup></b>				
Forbedring	42 %	47 %	49 %	45 %
Ingen endring	39 %	32 %	34 %	43 %
Forverring	8 %	7 %	9 %	5 %
<b>Manglende biopsi i uke 52</b>	12 %	15 %	9 %	7 %

<sup>1</sup> Pasienter med  $\geq$  én dose studielegemiddel med evaluerbar leverbiopsi ved baseline og baseline Knodell Histological Activity Index (HAI) score  $>$  3.  
<sup>2</sup> Histologisk respons definert som en  $\geq$  2 poengs reduksjon i Knodell Necroinflammatory Score fra baseline uten forverring av Knodell Fibrosis Score.  
<sup>3</sup> For Ishak Fibrosis Score, forbedring målt som  $\geq$  1 poengs reduksjon i Ishak Fibrosis Score fra baseline til uke 52.  
 \*p = 0,0024

#### *Kliniske resultater ved uke 104*

Hos pasienter behandlet med telbivudin var kliniske resultater ved uke 104 generelt tilsvarende resultatene ved uke 52. Dette viser at effekt-responsen ble opprettholdt hos telbivudinbehandlede pasienter som fikk vedvarende behandling.

Hos HBeAg-positive pasienter ble det vist en økt forskjell i terapeutisk respons (63 % vs 48 %,  $p < 0,0001$ ) og viktige sekundære endepunkter (gjennomsnittlig  $\log_{10}$  HBV DNA-reduksjon: -5,74 vs -4,42;  $p < 0,0001$ , ikke-målbar HBV DNA: 56 % vs 39 %;  $p < 0,0001$  og ALAT normalisering på 70 % vs 62 %) mellom henholdsvis telbivudin og lamivudin ved uke 104. En tendens til høyere nivå av HBeAg-tap (35 % vs 29 %) og serokonversjon (30 % vs 25 %) ble også observert for telbivudin. I undergruppen av pasienter med baseline ALAT-nivå  $\geq 2x$  ULN (320), oppnådde en signifikant høyere andel av telbivudinbehandlede pasienter enn lamivudinbehandlede pasienter HBeAg-serokonversjon ved uke 104 (henholdsvis 36 % vs 28 %).

Hos HBeAg-negative pasienter forble forskjellene i terapeutisk respons (78 % vs 66 %) og viktige sekundære endepunkter (gjennomsnittlig  $\log_{10}$  HBV DNA-reduksjon: -5,00 vs -4,17, og ikke-målbar HBV DNA: 82 % vs 57 %;  $p < 0,0001$ ) høyere for telbivudin opp til uke 104. ALAT-normaliseringsrater (78 % vs 70 %) fortsatte å være høyere ved uke 104.

#### *Forutsigbarhet ved uke 24*

Ved uke 24 oppnådde 203 HBeAg-positive (44 %) og 177 HBeAg-negative (80 %) telbivudinbehandlede pasienter ikke-målbar HBV DNA-nivåer.

For både HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter var HBV DNA-resultatene ved uke 24 en prediktor på gunstige langsiktige resultater. Telbivudinbehandlede pasienter som oppnådde ikke-målbar HBV DNA målt med PCR ved uke 24 hadde høyest forekomst av ikke-målbar HBV DNA og HBeAg-serokonversjon (hos HBeAg-positive pasienter), og lavest total forekomst av virologiske gjennombrudd ved uke 104.

Resultater ved uke 104 basert på nivåer av HBV DNA ved uke 24 for enten HBeAg-positive eller HBeAg-negative pasienter er vist i Tabell 7.

**Tabell 7 Viktige effektendepunkter ved uke 104 avhengig av serum HBV DNA nivå ved uke 24, telbivudinbehandlede pasienter i NV-02B-007 (GLOBE)-studien**

HBV DNA ved uke 24	Resultat for viktige effektendepunkter etter 104 uker basert på resultater fra 24 uker				
	Terapeutisk respons n/N (%)	Ikke-målbar HBV DNA n/N (%)	HBeAg serokonversjon n/N (%)	ALAT normalisering n/N (%)	Virologisk gjennombrudd* n/N (%)
<b>HBeAg-positiv</b>					
< 300 kopier/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopier/ml til < 3 log <sub>10</sub> kopier/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥ 3 log <sub>10</sub> kopier/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
<b>HBeAg-negativ</b>					
< 300 kopier/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopier/ml til < 3 log <sub>10</sub> kopier/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥ 3 log <sub>10</sub> kopier/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = ikke aktuelt

\* Virologisk gjennombrudd: "1 log-økning fra nadir" definisjon bestemt ved uke 104

#### Studie NV-02B-015

Effekt- og sikkerhetsresultatene fra NV-02B-007 (GLOBE)-studien ble bekreftet i NV-02B-015-studien. Dette er en fase III, randomisert, dobbeltblind studie der telbivudin 600 mg gitt én gang daglig ble sammenlignet med lamivudin 100 mg gitt én gang daglig i 104 uker hos 332 nukleosidnaive kronisk hepatitt B HBeAg-positive og HBeAg-negative kinesiske pasienter.

### Studie CLDT600A2303 – Kliniske resultater over 208 uker

Studie CLDT600A2303 var en åpen 104-ukers forlengelsesstudie hos pasienter med kompensert kronisk hepatitt B som tidligere var behandlet med telbivudin i 2 år. I denne studien ble pasienter fra NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015 inkludert, og effektivitets- og sikkerhetsdata etter 156 og 208 uker med kontinuerlig telbivudin-behandling ble fremlagt. Pasienter med ikke-målbar HBV DNA ved uke 24 hadde bedre resultater ved uke 156 og 208 (Tabell 8).

**Tabell 8 Effektivitetsanalyse av sammenslåtte data fra NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 og CLDT600A2303 studiene**

	Uke 52	Uke 104	Uke 156	Uke 208
<b><i>HBeAg-positive pasienter (n = 293*)</i></b>				
Opprettholdt ikke-målbar HBV DNA (< 300 kopier/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
Opprettholdt ikke-målbar HBV DNA (< 300 kopier/ml) med ikke-målbar HBV DNA ved uke 24	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (130/150)	87,9 % (109/124)
Kumulerte HBeAg-serokonversjon frekvens (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Kumulerte HBeAg-serokonversjon frekvens hos pasienter med ikke-målbar HBV DNA ved uke 24 (%)	40,1 % (65/162)	52,5 % (85/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Opprettholdt ALAT normalisering	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
<b><i>HBeAg-negative pasienter (n = 209*)</i></b>				
Opprettholdt ikke-målbar HBV DNA (< 300 kopier/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
Opprettholdt ikke-målbar HBV DNA (< 300 kopier/ml) med ikke-målbar HBV DNA ved uke 24	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Opprettholdt ALAT normalisering	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

\* Populasjonen uten viral resistens ved inklusjon i studien CLDT600A2303 bestod av 502 pasienter (293 HBeAg-positive og 209 HBeAg-negative).

### Studie CLDT600ACN04E1 – Behandlingens påvirkning på leverhistologien

I studie CLDT600ACN04E1 ble 57 pasienter med tilgjengelige parede leverbiopsier ved baseline og etter gjennomsnittlig behandlingstid på 260,8 uker evaluert på endringer i leverhistologien (38 HBeAg-positive og 19 HBeAg-negative pasienter).

- Den gjennomsnittlige Knodell nekroinflammatorisk score på 7,6 (SD 2,9) ved baseline ble forbedret ( $p < 0,0001$ ) til 1,4 (SD 0,9) med en gjennomsnittlig endring på -6,3 (SD 2,8). Knodell nekroinflammatorisk score  $\leq 3$  (ingen eller minimal nekroinflammasjon) ble sett hos 98,2 % (56/57) av pasientene.
- Gjennomsnittlig Ishak score på 2,2 (SD 1,1) ved baseline ble forbedret ( $p < 0,0001$ ) til 0,9 (SD 1,0) med en gjennomsnittlig endring på -1,3 (SD 1,3). Ishak fibrose score  $\leq 1$  (ingen eller minimal fibrose) ble sett hos 84,2 % (48/57) av pasientene.

Endringene i Knodell nekroinflammatorisk og Ishak scores var sammenlingbar for HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter.

### CLDT600A2303 – Varighet av HBeAg respons etter avsluttet behandling

Studie CLDT600A2303 inkluderte HBeAg-positive pasienter fra studiene NV-02B-007 (GLOBE) eller NV-02B-015 til oppfølging etter avsluttet behandling. Disse pasientene hadde gjennomført  $\geq 52$  uker med telbivudinbehandling, og hadde vist HBeAg-tap for  $\geq 24$  uker med HBV DNA  $< 5 \log_{10}$  kopier/ml ved det siste besøket på behandling. Den mediane behandlingsperioden var 104 uker. Etter en median oppfølgingstid uten behandling på 120 uker hadde majoriteten av de HBeAg-positive telbivudinbehandlede pasientene opprettholdt tap av HBeAg (83,3 %; 25/30), og opprettholdt HBeAg serokonversjon (79,2 %; 19/24). Pasienter som hadde opprettholdt HBeAg serokonversjon hadde en gjennomsnittlig HBV DNA på 3,3  $\log_{10}$  kopier/ml; og 73,7 % hadde HBV DNA  $< 4 \log_{10}$  kopier/ml.

### Klinisk resistens

Test av genotypisk resistens ble utført i studie NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) hos pasienter med virologisk tilbakefall (bekreftet økning på  $\geq 1 \log_{10}$  kopier/ml HBV DNA fra nadir).

Ved uke 48 hos HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter hadde henholdsvis 5 % (23/458) og 2 % (5/222) virologisk tilbakefall med målbare HBV resistensmutasjoner.

### Studiene NV-02B-007 (GLOBE) og CLDT600A2303 – kumulativ frekvens av genotypisk resistens

Den opprinnelige analysen av kumulativ frekvens av genotypisk resistens ved uke 104 og 208 var basert på ITT-populasjonen og inkluderte alle pasienter som fortsatte på behandling i opp til 4 år uansett nivåer av HBV DNA. Av de 680 telbivudinpasientene som ble inkludert i den pivotale studien NV-02B-007 (GLOBE) fra starten av, ble 517 (76 %) inkludert i studien CLDT600A2303 for kontinuerlig telbivudinbehandling i opptil 208 uker. Av disse 517 pasientene hadde 159 pasienter (HBeAg-positive=135, HBeAg-negative=24) målbare nivåer av HBV DNA.

Kumulative genotypiske frekvenser ved uke 104 var 25,1 % (115/458) for HBeAg-positive pasienter og 10,8 % (24/222) for HBeAg-negative pasienter.

I den samlede ITT-populasjonen var de kumulative resistensfrekvensene ved år 4 for HBeAg-positive pasienter og HBeAg-negative pasienter på henholdsvis 40,8 % (131/321) og 18,9 % (37/196).

Kumulativ frekvens av genotypisk resistens ble også estimert ved å bruke en matematisk modell hvor kun pasientene med ikke-målbare HBV DNA ved starten av det respektive året ble vurdert. De kumulative resistensfrekvensene ved år 4 var 22,3 % for HBeAg-positive pasienter og 16,0 % for HBeAg-negative pasienter i denne analysen.

Når man vurderte pasienter med viralt gjennombrudd ved 104 uker i NV-02B-007 (GLOBE), var resistensraten lavere hos pasienter med HBV DNA  $< 300$  kopier/ml i uke 24 enn hos pasienter med HBV DNA  $\geq 300$  kopier/ml i uke 24. Hos HBeAg-positive pasienter med HBV DNA  $< 300$  kopier/ml ved uke 24, var resistensen 1 % (3/203) i uke 48 og 9 % (18/203) i uke 104, mens resistensen hos pasienter med HBV DNA  $\geq 300$  kopier/ml var 8 % (20/247) i uke 48 og 39 % (97/247) i uke 104. Hos HBeAg-negative pasienter med HBV DNA  $< 300$  kopier/ml i uke 24, var resistensen 0 % (0/177) i uke 48 og 5 % (9/177) i uke 104, mens resistensen hos pasienter med HBV DNA  $\geq 300$  kopier/ml var 11 % (5/44) i uke 48 og 34 % (15/44) i uke 104.

### Genotypisk mutasjonsmønster og kryssresistens

Genotypisk analyse av 203 vurderbare prøvepar med HBV DNA  $\geq 1000$  kopier/ml i uke 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) viste at den primære mutasjonen assosiert med telbivudinresistens var rtM204I, ofte assosiert med mutasjonene rtL180M og rtL80I/V og sjeldent assosiert med mutasjonene rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I og rtA200V. Baseline-faktorer forbundet med utvikling av genotypisk legemiddelresistens inkluderte: lamivudinbehandling, høyere HBV DNA ved baseline, lavere serum-ALAT ved baseline og økt kroppsvekt/BMI. Responsparametrene som under behandling i uke 24 kunne forutsi utvikling av legemiddelresistente virus ved uke 104, var HBV DNA  $> 300$  kopier/ml og økning i serum-ALAT.



Genotypisk analyse av 50 HBV-isolater fra telbivudin-behandlede pasienter ved uke 208 (NV-02B-007 (GLOBE)) viste en tilsvarende resistensprofil som rapportert ved uke 104. Konversjoner ved posisjon 80, 180 og polymorfe posisjoner 91, 229 ble alltid påvist i sekvenser for M204I-mutasjonen som gir genotypisk resistens. Disse mutasjonene er mest sannsynlig kompensatoriske mutasjoner. Én isolert rtM204V-mutasjon og to rtM204I/V/M-mutasjoner ble rapportert hos telbivudinbehandlede pasienter som opplevde viralt gjennombrudd inntil uke 208. Det ble ikke rapportert om nye mutasjoner.

Kryssresistens har blitt observert blant HBV-nukleosidanaloger (se pkt. 4.4). I cellebaserte forsøk var lamivudinresistente HBV-stammer med enten rtM204I-mutasjon eller rtL180M/rtM204V dobbeltmutasjon  $\geq 1000$  ganger mindre følsomme for telbivudin. HBV som kodet for de adefovirresistens-assosierte substitusjonene rtN236T eller rtA181V hadde henholdsvis rundt 0,3 og 4 ganger endret følsomhet overfor telbivudin i cellekultur (se pkt. 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til telbivudin, gitt som én enkelt eller flere doser, ble undersøkt hos friske personer og pasienter med kronisk hepatitt B. Farmakokinetikken til telbivudin ble ikke undersøkt med den anbefalte dosen på 600 mg hos pasienter med kronisk hepatitt B. Farmakokinetikken til telbivudin er imidlertid lik i begge populasjonene.

### Absorpsjon

Etter oral administrering av en 600 mg enkeltdose telbivudin til friske personer ( $n = 42$ ) var maksimal plasmakonsentrasjon av telbivudin ( $C_{max}$ )  $3,2 \pm 1,1$   $\mu\text{g/ml}$  (gjennomsnitt  $\pm$  SD) 3,0 timer (median tid) etter dosering. Areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven ( $AUC_{0-\infty}$ ) for telbivudin var  $28,0 \pm 8,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{timer/ml}$  (gjennomsnitt  $\pm$  SD). Interindividuell variasjon (CV %) for målt systemisk eksponering ( $C_{max}$ , AUC) var vanligvis ca. 30 %.

### *Effekt av mat på oral absorpsjon*

Absorpsjon av og eksponering for telbivudin var upåvirket når en enkeltdose på 600 mg ble gitt sammen med mat.

### Distribusjon

Bindingen av telbivudin til humane plasmaproteiner *in vitro* er lav (3,3 %).

### Biotransformasjon

Ingen metabolitter av telbivudin ble målt etter administrering av  $^{14}\text{C}$ -telbivudin til mennesker. Telbivudin er ikke substrat, hemmer eller induser av cytokrom P450 (CYP450)-enzymssystemet.

### Eliminasjon

Etter at maksimal konsentrasjon er nådd, skjer det en bi-eksponentiell nedgang av telbivudin i plasma, med terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på  $41,8 \pm 11,8$  timer. Telbivudin elimineres hovedsakelig ved urinekskresjon av uforandret substans. Renal clearance av telbivudin er tilnærmet lik normal glomerulær filtrasjonshastighet, noe som indikerer at filtrasjon er hovedmekanismen for ekskresjon. Ca. 42 % av dosen gjenfinnes i urinen 7 dager etter oralt inntak av en enkeltdose 600 mg telbivudin. Da renal ekskresjon er den dominerende eliminasjonsveien er det nødvendig med justering av doseintervallet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter som får hemodialyse (se pkt. 4.2).

## Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til telbivudin er doseproporsjonal i doseringsområdet 25 til 1800 mg. Steady state nås etter 5 til 7 dager ved administrering én gang daglig, med ca. 1,5 ganger akkumulering av systemisk eksponering, noe som indikerer at effektiv akkumuleringshalveringstid er ca. 15 timer. Etter administrering av telbivudin 600 mg én gang daglig var steady-state "trough" plasmakonsentrasjon ca. 0,2-0,3 µg/ml.

## Spesielle populasjoner

### *Kjønn*

Det er ingen signifikante forskjeller relatert til kjønn når det gjelder farmakokinetikken til telbivudin.

### *Etnisk tilhørighet*

Det er ingen signifikante forskjeller relatert til etnisk tilhørighet når det gjelder farmakokinetikken til telbivudin.

### *Barn og eldre (65 år eller eldre)*

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos barn eller eldre personer.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Enkeldosefarmakokinetikken til telbivudin (200, 400 og 600 mg) har blitt undersøkt hos pasienter (uten kronisk hepatitt B) med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad (målt som kreatininclearance). På grunnlag av resultatene som er vist i Tabell 9 anbefales justering av doseintervallet for telbivudin hos pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.4).

**Tabell 9 Farmakokinetiske parametre (gjennomsnitt ± SD) for telbivudin hos pasienter med ulik nyrefunksjon**

	Nyrefunksjon (kreatininclearance i ml/min)				
	Normal (> 80) (n = 8) 600 mg	Mild (50-80) (n = 8) 600 mg	Moderat (30-49) (n = 8) 400 mg	Alvorlig (< 30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Hemodialyse (n = 6) 200 mg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
AUC <sub>0-∞</sub> (µg•time/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL <sub>RENAL</sub> (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon som er i hemodialyse*

Hemodialyse (opp til 4 timer) reduserer den systemiske telbivudineksponeringen med ca. 23 %. Etter justering av doseintervall i henhold til kreatininclearance er det ikke nødvendig med ytterligere doseforandringer ved rutinemessig hemodialyse (se pkt. 4.2). Telbivudin skal administreres etter hemodialyse.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til telbivudin er undersøkt hos pasienter (uten kronisk hepatitt B) med nedsatt leverfunksjon av ulik grad og hos noen pasienter med dekompensert leversykdom. Det var ingen signifikante endringer i farmakokinetikken til telbivudin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Resultater fra disse studiene indikerer at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Telbivudin viste ikke karsinogent potensiale. Det er ikke sett tegn på at telbivudin har direkte toksisk effekt i standard reproduksjonstoksitetstester. Økt forekomst av abort og for tidlig fødsel ble sett hos kaniner ved telbivudindoser som medførte eksponeringsnivåer 37 ganger høyere enn de som sees hos mennesker ved terapeutisk dose (600 mg). Dette anses for å være en sekundær effekt til maternell toksisitet.

Fertilitet ble undersøkt i konvensjonelle studier utført hos voksne rotter, og som en del av en juvenil toksikologistudie.

Hos voksne rotter var fertilitet redusert når både hann- og hunnrotter ble behandlet med telbivudin ved doser på 500 eller 1000 mg/kg/dag (lavere fertilitetsindeks sammenlignet med samtidige kontroller). Det var ingen unormaliteter i sperm morfologi eller funksjon, og testiklene og eggstokkene var histologisk normale.

Det ble ikke sett tegn til nedsatt fertilitet i andre studier når enten hann- eller hunnrotter ble behandlet med doser opp til 2000 mg/kg/dag og parett med ubehandlede rotter (systemisk eksponering ca. 6-14 ganger høyere enn de som oppnås hos mennesker).

I den juvenile toksisitetstudien ble rotter behandlet fra dag 14 til dag 70 post-partum og parett med rotter som fikk samme behandling (ingen søskenparing). Fertilitet ble redusert hos par gitt  $\geq 1000$  mg/kg/dag som vist ved redusert fertilitet og paringsindeks, og redusert unnfangelsesrate. Eggstokk- og livmorparametrene til de hunnene med vellykket paring var imidlertid upåvirket.

”No observed adverse effect level” (NOAEL) for effekt på fertilitets- eller paringsparametrene var opp til 250 mg/kg/dag som gav eksponering på 2,5 til 2,8 ganger høyere enn de som oppnås hos mennesker med normal nyrefunksjon ved terapeutisk dose.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Povidon  
Natriumstivelseglykolat  
Silika, kolloidal vannfri  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Titandioksid (E171)  
Makrogol  
Talkum  
Hypromellose

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/aluminiumblister

Pakningsstørrelser: 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 2007  
Dato for siste fornyelse:

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Sebivo 20 mg/ml mikstur, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 20 mg telbivudin.

Hjelpestoff med kjent effekt: En 600 mg dose (30 ml) av mikstur, oppløsning inneholder tilnærmet 47 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Sebivo er indisert til behandling av kronisk hepatitt B hos voksne pasienter med kompensert leversykdom og tegn på viral replikasjon, vedvarende forhøyede serumalaninaminotransferase (ALAT)-nivåer og histologiske tegn på aktiv inflammasjon og/eller fibrose.

Oppstart av behandling med Sebivo bør kun vurderes når bruk av alternative antivirale midler med en høyere genetisk barriere mot resistens ikke er tilgjengelig eller er uegnet.

For detaljer vedrørende hvilke studier og spesifikke pasientkarakteristika denne indikasjonen er basert på, se pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må initieres av en lege som har erfaring med behandling av kronisk hepatitt B-infeksjon.

#### Dosering

##### *Voksne*

Anbefalt dose Sebivo er 30 ml, som tilsvarer en dose på 600 mg, 1 gang daglig.

##### *Kontroll under behandling*

Det har vist seg at behandlingseffekt ved uke 24 kan forutsi effekt av langtidsbehandling (se Tabell 7 under pkt. 5.1). HBV DNA-nivåer bør kontrolleres etter 24 ukers behandling for å sikre fullstendig viral suppresjon (HBV DNA under 300 kopier/ml). Endringer i behandlingen bør vurderes hos pasienter med målbar HBV DNA etter 24 ukers behandling.

HBV DNA bør monitoreres hver 6. måned for å sikre fortsatt respons. Endringer i behandlingen bør vurderes dersom pasienter på noe tidspunkt etter deres initielle respons tester positivt på HBV DNA. Resistenstesting bør danne grunnlag for optimal behandling.

### Behandlingens varighet

Optimal behandlingsvarighet er ikke kjent. Seponering bør vurderes i følgende situasjoner:

- Hos HBeAg-positive pasienter uten cirrhose bør behandlingen gis i minst 6 til 12 måneder etter HBeAg-serokonversjon (HBeAg-tap, og HBV DNA-tap med anti-HBe-deteksjon) er bekreftet eller inntil HBsAg-serokonversjon eller påviselig tap av behandlingseffekt. Etter seponering bør nivå av ALAT og HBV DNA i serum følges regelmessig for å detektere mulig forsinket virologisk tilbakefall.
- Hos HBeAg-negative pasienter uten cirrhose bør behandlingen i det minste gis inntil HBsAg-serokonversjon, eller inntil påviselig tap av behandlingseffekt. Når behandlingen varer i mer enn 2 år, anbefales regelmessig vurdering for å sikre at det fremdeles er hensiktsmessig for pasienten å fortsette behandlingen.

### Glemt dose

Dersom en dose glemmes, kan pasienten kun ta den glemte dosen inn til 4 timer før neste planlagte dose. Den neste dosen skal tas til vanlig tid.

### Eldre (over 65 år)

Det finnes ingen tilgjengelige data som gir grunnlag for en egen doseringsanbefaling til pasienter som er over 65 år (se pkt. 4.4).

### Nedsatt nyrefunksjon

Justering av den anbefalte telbivudindosen er ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance  $\geq 50$  ml/min. Justering av dose er påkrevd hos pasienter med kreatininclearance  $< 50$  ml/min, inkludert pasienter med terminal nyresykdom ("End stage renal disease", ESRD) som er i hemodialyse. Det anbefales bruk av Sebivo mikstur, oppløsning for reduksjon av daglig dose, som vist under i Tabell 1. Dersom bruk av mikstur, oppløsning ikke er mulig, kan Sebivo filmdrasjerte tabletter brukes som et alternativ. Dosene skal da tilpasses ved å øke tidsintervallet mellom dosene, som vist i Tabell 1.

**Tabell 1 Justering av doseringsregime for Sebivo hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon**

Kreatinin clearance (ml/min)	Telbivudin 20 mg/ml mikstur, oppløsning Tilpasning av daglig dose	Telbivudin 600 mg filmdrasjerte tabletter Alternativ** dosetilpasning med økt doseringsintervall
$\geq 50$	600 mg (30 ml) én gang daglig	600 mg én gang daglig
30-49	400 mg (20 ml) én gang daglig	600 mg én gang hver 48. time
$< 30$ (krever ikke dialyse)	200 mg (10 ml) én gang daglig	600 mg én gang hver 72. time
ESRD*	120 mg (6 ml) én gang daglig	600 mg én gang hver 96. time

\* "End stage renal disease"

\*\* Dersom bruk av Sebivo mikstur, oppløsning ikke er mulig

De anbefalte dosejusteringen er basert på ekstrapolering og er ikke nødvendigvis optimale. Sikkerhet og effekt av disse retningslinjene for justering av dose har ikke blitt undersøkt klinisk. Derfor er nøye klinisk monitorering anbefalt hos disse pasientene.

### Pasienter med terminal nyresykdom

Hos pasienter med ESRD bør Sebivo gis etter hemodialyse (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Justeringer av anbefalt Sebivo-dose er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Sebivo i den pediatrike populasjonen har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Sebivo skal tas oralt, med eller uten mat.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kombinasjon av telbivudin og pegylert eller standard interferon alfa (se pkt. 4.4 og 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Alvorlig, akutt eksaserbasjon av kronisk hepatitt B er relativt vanlig og kjennetegnes ved forbigående økning i serum-ALAT. Etter initiering av antiviral behandling kan serum-ALAT øke hos noen pasienter når HBV DNA-nivåene reduseres (se pkt. 4.8). I gjennomsnitt gikk det 4-5 uker før det inntraff en eksaserbasjon hos pasienter som fikk telbivudin. Totalt sett forekom ALAT-økninger hyppigere hos HBeAg-positive pasienter enn hos HBeAg-negative pasienter. Hos pasienter med kompensert leversykdom ble denne økningen i serum-ALAT vanligvis ikke etterfulgt av forhøyet serum-bilirubinnivå eller andre tegn på leverdekompenasjon. Risikoen for leverdekompenasjon, og en påfølgende eksaserbasjon av hepatitt, kan være høyere hos pasienter med cirrhose. Disse pasientene bør derfor monitoreres nøye.

Eksaserbasjon av hepatitt har også blitt rapportert hos pasienter som har avsluttet hepatitt B-behandlingen. Forhøyet ALAT etter behandling er vanligvis assosiert med forhøyet serum HBV DNA-nivå, og flertallet av disse tilfellene har vist seg å være selvbegrensende. Likevel har det også blitt rapportert om alvorlig, og av og til fatal, sykdoms eksaserbasjon etter behandling. Leverfunksjonen bør derfor monitoreres med regelmessige intervaller, både med klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst 6 måneder etter seponering av hepatitt B-behandlingen.

### Laktacidose

Forekomst av laktacidose (uten hypoksemi), noen ganger dødelig og vanligvis assosiert med alvorlig hepatomegali med steatose er rapportert ved bruk av nukleosid-/nukleotidanaloger. Da telbivudin er en nukleosid analog, kan ikke risikoen utelukkes. Behandling med nukleosidanaloger bør seponeres ved hurtig økning av aminotransferasenivåene, progressiv hepatomegali eller metabolsk-/laktacidose av ukjent etiologi. Benigne fordøyelsessymptomer, slik som kvalme, oppkast og magesmerter kan være tegn på utvikling av laktacidose. Alvorlige tilfeller, noen ganger med dødelig utfall, ble assosiert med pankreatitt, leversvikt/leversteatose, nyresvikt og forhøyet serumlaktatnivå. Forsiktighet bør utvises når nukleosidanaloger gis til enhver pasient (spesielt overvektige kvinner) med hepatomegali, hepatitt eller andre kjente risikofaktorer for leversykdom. Disse pasientene bør følges nøye opp.

### Muskulære effekter

Det er rapportert om tilfeller av myopati og myalgi flere uker til måneder etter behandlingsstart med telbivudin (se pkt. 4.8). Tilfeller av rbdomyolyse har blitt rapportert ved bruk av telbivudin etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Myopati, definert som vedvarende, uforklarlig muskelverk og/eller muskelsvakhet, uavhengig av grad av økning i kreatininkinasenivå (CK), bør vurderes hos enhver pasient med diffus, uforklarlig myalgi,

muskelømhet, muskelsvakhhet eller myositt (definert som myopati med histologiske tegn på muskelskade). Pasienter bør rådes til å rapportere vedvarende uforklarlig muskelverk, smerte, ømhet eller svakhhet umiddelbart. Hvis noen av disse symptomene rapporteres, bør en detaljert muskelundersøkelse gjøres for å vurdere muskelfunksjon. Telbivudinbehandlingen bør seponeres dersom myopati fastslås.

Det er ukjent hvorvidt samtidig behandling med telbivudin og andre legemidler som assosieres med myopati øker risikoen for myopati (f.eks. statiner, fibrater eller ciklosporin). Leger som vurderer samtidig behandling med andre substanser som kan assosieres med myopati bør overveie potensielle fordeler og risikoer nøye, og bør overvåke pasientene med tanke på ethvert tegn eller symptom som tyder på myopati.

### Perifer neuropati

Perifer neuropati har i sjeldne tilfeller blitt rapportert hos telbivudinbehandlede pasienter. Dersom perifer neuropati mistenkes, bør telbivudinbehandling revurderes (se pkt. 4.8).

En økt risiko for utvikling av perifer neuropati har blitt observert i en studie når telbivudin og pegylert interferon alfa-2a ble gitt samtidig (se pkt. 4.5). En slik økt risiko kan ikke ekskluderes for andre interferon alfa (pegylert eller standard). Dessuten er fordelene av kombinasjonen telbivudin og interferon alfa (pegylert eller standard) foreløpig ikke fastslått. Derfor er kombinasjonen av telbivudin og pegylert eller standard interferon alfa kontraindisert (se pkt. 4.3).

### Nyrefunksjon

Telbivudin elimineres hovedsakelig via renal ekskresjon. Justering av doseintervallet anbefales derfor hos pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inkludert pasienter som er i hemodialyse. Effekten av å justere doseintervallet har ikke blitt klinisk undersøkt. Virologisk respons bør derfor monitoreres nøye hos pasienter med økt doseringsintervall (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Pasienter med cirrhose uten dekompenisering

Ettersom tilgjengelige data er begrensede (ca. 3 % av pasientene som ble inkludert hadde cirrhose), bør telbivudin brukes med særskilt forsiktighet hos pasienter med cirrhose. Disse pasientene bør monitoreres nøye med tanke på kliniske, biokjemiske og virologiske parametre knyttet til hepatitt B, både i løpet av behandlingen samt etter seponering.

### Pasienter med dekompensert cirrhose

Det finnes ikke tilstrekkelige effekt- eller sikkerhetsdata fra pasienter med dekompensert cirrhose.

### Pasienter med tidligere eksponering for nukleosid-/nukleotidanaloger

*In vitro* var telbivudin inaktiv mot HBV-stammer som hadde rtM204V-/rtL180M- eller rtM204I-mutasjoner (se pkt. 5.1). Telbivudin monoterapi er ikke et alternativ for pasienter med påvist lamivudinresistent hepatitt B virusinfeksjon. Pasienter som ikke fikk virologisk respons etter mer enn 24 ukers behandling med lamivudin vil sannsynligvis ikke ha nytte av telbivudin monoterapi. Det foreligger ingen kliniske data som kan fastslå fordel og risiko ved bytte til telbivudin for lamivudin-behandlede pasienter som oppnår fullstendig viral suppressjon med lamivudin.

Det finnes ikke data fra behandling med telbivudin hos pasienter med etablert adefovirresistent hepatitt B virus med enkeltmutasjoner i rtN236T eller A181V. Resultater fra cellebaserte analyser viste at substitusjonen A181V som er forbundet med adefovirresistens hadde 1,5 til ca. 4 ganger redusert følsomhet overfor telbivudin.



### Levertransplanterte pasienter

Sikkerheten og effekten av telbivudin hos levertransplanterte pasienter er ukjent.

### Eldre

Kliniske studier med telbivudin inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter  $\geq 65$  år til å kunne bestemme om de responderer annerledes enn yngre pasienter. Generelt må forsiktighet utvises når Sebivo gis til eldre pasienter, tatt i betraktning en høyere forekomst av nedsatt nyrefunksjon på grunn av andre sykdommer eller samtidig bruk av andre legemidler.

### Andre spesielle populasjoner

Sebivo har ikke blitt undersøkt hos hepatitt B-pasienter som samtidig har andre infeksjoner (f.eks. pasienter med samtidig infeksjon av humant immunsviktivirus [HIV], hepatitt C-virus [HCV] eller hepatitt D-virus [HDV]).

### Generelt

Pasienter bør informeres om at behandling med Sebivo ikke har vist seg å redusere risikoen for overføring av HBV til andre gjennom seksuell kontakt eller blodkontaminering.

Det anbefales ikke å bruke telbivudin sammen med lamivudin. I en fase II studie ble det observert at behandlingsresponsen ved kombinasjonsbehandling med telbivudin og lamivudin var lavere sammenlignet med telbivudin alene.

Det finnes per i dag ikke effekt- eller sikkerhetsdata for kombinasjoner av telbivudin med andre antivirale midler.

### Hjelpestoffer

Sebivo mikstur, oppløsning inneholder tilnærmet 47 mg natrium per 600 mg dose (30 ml), noe som må tas hensyn til hos pasienter på en kontrollert natriumdiett.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Fordi telbivudin elimineres hovedsakelig via renal ekskresjon kan samtidig administrering av Sebivo med legemidler som påvirker nyrefunksjonen (f.eks. aminoglykosider, loop-diuretika, platinaforbindelser, vankomycin, amfotericin B) påvirke plasmakonsentrasjonen av telbivudin og/eller legemidlet som gis samtidig. Kombinasjonen av telbivudin og disse legemidlene bør brukes med forsiktighet. Farmakokinetikken til telbivudin ved steady-state var uforandret etter administrering av flere doser i kombinasjon med lamivudin, adefovirdipivoksil, tenofoviridisoproksilfumarat, ciklosporin eller pegylert interferon alfa-2a. I tillegg endrer ikke telbivudin farmakokinetikken til lamivudin, adefovirdipivoksil, tenofoviridisoproksilfumarat eller ciklosporin. På grunn av store interindividuelle variasjoner i konsentrasjonen av pegylert interferon alfa-2a kunne det ikke trekkes noen endelige konklusjoner vedrørende effekten av telbivudin på farmakokinetikken til pegylert interferon. En klinisk studie som undersøker kombinasjonen av telbivudin, 600 mg daglig, med pegylert interferon alfa-2a, 180  $\mu$ g ukentlig subkutant, indikerer at denne kombinasjonen er assosiert med en økt risiko for å utvikle perifer neuropati. Mekanismen bak disse hendelsene er ukjent (se pkt. 4.4). Kombinasjonen telbivudin og ethvert legemiddel som inneholder interferon-alfa er kontraindisert (se pkt.4.3).

Telbivudin er ikke substrat, hemmer eller induser av cytokrom P450 (CYP450)-enzymssystemet (se pkt. 5.2). CYP450-medierte legemiddelinteraksjoner som involverer Sebivo er derfor lite sannsynlig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Studier på drektige rotter og kaniner viste at telbivudin passerer placenta. I studier på drektige kaniner forekom for tidlig fødsel og/eller abort, sekundært til maternell toksisitet.

Begrensede kliniske data (utfall fra mindre enn 300 graviditeter) etter eksponering av telbivudin i løpet av første trimester indikerer ingen toksiske misdannelser og en større mengde date (utfall fra flere enn 1000 graviditeter) etter eksponering i andre eller tredje trimester indikerer ingen føtal/neonatal toksisitet.

Sebivo bør kun brukes under graviditet dersom fordelene for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Litteraturen viser at bruk av telbivudin i graviditetens andre og/eller tredje trimester har vist å redusere risikoen for overføring av HBV fra mor til spedbarn dersom telbivudin gis i tillegg til Hepatitt B immunoglobulin og Hepatitt B-vaksine.

### Amming

Telbivudin utskilles i morsmelk hos rotter. Det er ukjent om telbivudin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Kvinner bør ikke amme dersom de bruker Sebivo.

### Fertilitet

Det foreligger ikke kliniske data på effekter av telbivudin på fertilitet hos menn eller kvinner. I reproduksjonstoksiske studier hos voksne dyr var fertilitet svakt redusert når både hann- og hunnrotter fikk telbivudin. Fertilitetsbivirkningene var større i en separat studie hos juvenile dyr når begge kjønnene fikk telbivudin (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Sebivo har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vurderingen av bivirkninger er hovedsakelig basert på to studier, NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015, der 1699 pasienter med kronisk hepatitt B fikk dobbelt-blind behandling med telbivudin 600 mg/dag (n = 847) eller lamivudin (n = 852) i 104 uker.

I de kliniske studiene som varte i 104 uker ble de rapporterte bivirkningene vanligvis klassifisert som milde eller moderate. De mest vanlige bivirkningene var grad 3 eller 4 forhøyet blodkreatininkinase (6,8 %), utmattelse (4,4 %), hodepine (3,0 %) og kvalme (2,6 %).

## Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 2 viser bivirkningene organisert etter MedDRA organklassesystem og hyppighet med følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 2 Bivirkninger**

<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Sjeldne*	Laktacidose som en sekundær hendelse, ofte assosiert med alvorlige tilstander (f.eks. multiorgansvikt eller sepsis)
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Vanlige	Svimmelhet, hodepine
Mindre vanlige	Perifer neuropati, smaksforstyrrelser, hypoestesi, parestesi, isjias
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Vanlige	Hoste
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Vanlige	Diaré, forhøyet lipase i blodet, kvalme, abdominale smerter
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Vanlige	Utslett
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Mindre vanlige	Myopati/myositt, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, rygg smerter, muskelspasmer, nakkesmerter, smerter i flanken
Sjeldne*	Rabdomyolyse
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Vanlige	Utmattelse (fatigue)
Mindre vanlige	Sykdomsfølelse (malaise)
<b>Undersøkelser</b>	
Vanlige	Forhøyet kreatinfosfokinase i blodet, forhøyet alaninaminotransferase i blodet, forhøyet amylase i blodet
Mindre vanlige	Forhøyet aspartataminotransferase

\* Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av overvåkning etter markedsføring, men ble ikke sett i kontrollerte kliniske studier. Frekvenskategorien ble estimert utifra en statistisk beregning basert på totalt antall pasienter eksponert for telbivudin i kliniske forsøk (n = 8914).

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Forhøyet kreatinkinase*

I den sammenslåtte analysen fra NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015, etter 104 ukers behandling forekom grad 3 eller 4 forhøyet CK ( $> 7x$  ULN) hos 12,6 % av pasientene som fikk telbivudin (n = 847), og 4,0 % av pasientene som fikk lamivudin (n = 846). I de fleste tilfeller var økningen i CK asymptomatisk, og CK-verdien gikk vanligvis ned på neste besøk når behandlingen fortsatte.

### Forhøyet ALAT

Forekomsten av forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) under behandling i de to behandlingsgruppene i følge AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) sin definisjon (ALAT økning > 2x baseline og > 10x ULN) er ytterligere beskrevet i Tabell 3 nedenfor.

**Tabell 3 Oppsummering av forhøyet ALAT under behandling – sammenslåtte NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015 studier**

Forhøyet ALAT: ALAT-økning > 2x baseline og > 10x ULN	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Sammenlagt	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Baseline til uke 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Uke 24 til slutten av studien	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Regelmessig monitorering av leverfunksjonen anbefales under behandlingen (se pkt. 4.4).

### Eksaserbasjon av hepatitt B etter seponering

Kraftig, akutt eksaserbasjon av hepatitt B har blitt rapportert hos pasienter som har seponert hepatitt B-behandlingen inkludert telbivudin (se pkt. 4.4).

Forekomst av forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) etter behandling i de to behandlingsgruppene er vist i Tabell 4 under.

**Tabell 4 Oppsummering av forhøyet ALAT etter behandling - sammenslåtte NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015 studier**

	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Forhøyet ALAT	n/N (%)	n/N (%)
ALAT-økning > 2x baseline og > 10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

### Resultater ved uke 208

Etter 104 uker med telbivudinbehandling hadde 78 % av pasientene (530/680) fra studie NV-02B-007 (GLOBE) og 82 % (137/167) av pasientene fra studie NV-02B-015 blitt inkludert i forlengelsesstudien CLDT600A2303 (se pkt. 5.1) for å fortsette behandlingen i opp til 208 uker. Langtidssikkerhetspopulasjonen bestod av 655 pasienter inkludert 518 fra NV-02B-007 (GLOBE) og 137 fra NV-02B-015. Den samlede sikkerhetsprofilen fra den sammenslåtte analysen opp til 104 og 208 uker var sammenlignbar. Nyoppstått grad 3 eller 4 CK-økning oppstod hos 15,9 % av pasientene som ble behandlet med telbivudin i 208 uker. De fleste grad 3 eller 4 CK økningene var asymptomatiske og forbigående.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det foreligger ikke informasjon om tilsiktet overdosering med telbivudin. Én person fikk imidlertid en utilsiktet overdose som var asymptomatisk. Utprøvde doser på opp til 1800 mg/dag, tre ganger høyere enn anbefalt daglig dose, har blitt tolerert bra. Maksimal tolerert telbivudindose er ikke fastslått. Ved overdosering bør Sebivo seponeres, og hensiktsmessige, generelle støttetiltak bør igangsettes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere, ATC-kode: J05AF11

#### Virkningsmekanisme

Telbivudin er en syntetisk tymidin-nukleosidanalogue med aktivitet mot HBV DNA-polymerase. Den fosforyles effektivt av cellulære kinaser til den aktive trifosfatmetabolitten som har en intracellulær halveringstid på 14 timer. Telbivudin-5'-trifosfat hemmer HBV DNA-polymerase (revers transkriptase) ved å konkurrere med det naturlige substratet, tymidin-5'-trifosfat. Inkorporering av telbivudin-5'-trifosfat i viralt DNA fører til DNA-kjedeterminering, noe som medfører hemming av HBV-replikasjonen.

#### Farmakodynamiske effekter

Telbivudin hemmer syntese av den første ( $EC_{50} = 0,4-1,3 \mu\text{M}$ ) og andre ( $EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$ ) HBV-tråden, med særlig preferanse for å hemme syntese av den andre tråden. Telbivudin-5'-trifosfat i konsentrasjoner opp til  $100 \mu\text{M}$  hemmer derimot ikke de cellulære DNA-polymerasene  $\alpha$ ,  $\beta$  eller  $\gamma$ . I forsøk vedrørende mitokondriestruktur, funksjon og DNA-innhold hadde ikke telbivudin noen merkbar toksisk effekt i konsentrasjoner opp til  $10 \mu\text{M}$ , og økte ikke produksjonen av laktat *in vitro*.

Den antivirale aktiviteten til telbivudin *in vitro* ble undersøkt i den humane hepatomcellelinjen 2.2.15, som uttrykker HBV. Konsentrasjonen av telbivudin som hemmer 50 % av den virale syntesen ( $EC_{50}$ ) var ca.  $0,2 \mu\text{M}$ . Den antivirale aktiviteten til telbivudin er spesifikk mot hepatitt B-virus og beslektede hepadna-virus. Telbivudin var ikke aktiv mot HIV *in vitro*. Fraværet av telbivudinaktivitet mot HIV har ikke blitt undersøkt i kliniske studier. Forbigående reduksjon av HIV-1 RNA har blitt rapportert hos et lite antall pasienter etter administrering av telbivudin ved fravær av antiretroviral behandling. Klinisk signifikans av disse reduksjonene har ikke blitt fastsatt.

#### Klinisk erfaring

Sikkerhet og effekt av langtidsbehandling (104 uker) med Sebivo ble undersøkt i to kliniske studier med en aktiv-kontrollgruppe der 1699 pasienter med kronisk hepatitt B var inkludert (NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015).

#### Studie NV-02B-007 GLOBE

NV-02B-007 (GLOBE)-studien er en randomisert, dobbelt-blind, multinasjonal fase III-studie, hvor telbivudin ble sammenlignet med lamivudin i en behandlingsperiode på 104 uker hos 1367 HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter med kronisk hepatitt B. Pasientene var tidligere ubehandlet med nukleosidanaloger. Majoriteten av den inkluderte populasjonen var asiatiske. De mest vanlige HBV genotypene var B (26 %) og C (51 %). Et lite antall (totalt 98) kaukasiske pasienter ble behandlet med telbivudin. Den primære dataanalysen ble gjennomført etter at alle pasientene hadde nådd uke 52.

*HBeAg-positive pasienter:* Gjennomsnittsalderen til pasientene var 32 år, 74 % var menn, 82 % var asiatiske, 12 % var kaukasiske, og 6 % hadde fått alfa-interferonbehandling tidligere.

*HBeAg-negative pasienter:* Gjennomsnittsalderen til pasientene var 43 år, 79 % var menn, 65 % var asiatiske, 23 % var kaukasiske, og 11 % hadde fått alfa-interferonbehandling tidligere.

#### *Kliniske resultater ved uke 52*

Kliniske og virologiske effektendepunkter ble undersøkt separat i den HBeAg-positive og HBeAg-negative pasientpopulasjonen. Det primære endepunktet for terapeutisk respons var et sammensatt serologisk endepunkt som krever suppresjon av HBV DNA til  $< 5 \log_{10}$ -kopier/ml sammen med enten tap av serum HBeAg eller normalisert ALAT. Sekundære endepunkter inkluderte histologisk respons, normalisering av ALAT og ulike målinger av antiviral effekt.

De fleste pasientene som fikk Sebivo hadde histologisk, virologisk, biokjemisk og serologisk respons på behandlingen uavhengig av status ved baseline. Baseline ALAT-nivå  $> 2x$  ULN og baseline HBV DNA  $< 9 \log_{10}$ -kopier/ml ble assosiert med høyere forekomst av HBeAg-serokonversjon hos HBeAg-positive pasienter. Pasienter som oppnådde HBV DNA-nivåer  $< 3 \log_{10}$ -kopier/ml ved uke 24 hadde en optimal behandlingsrespons. Derimot hadde pasienter med HBV DNA-nivåer  $> 4 \log_{10}$ -kopier/ml ved uke 24 mindre gunstige utfall ved uke 52.

Hos HBeAg-positive pasienter hadde telbivudin bedre ("superior") terapeutisk respons enn lamivudin (75,3 % vs. 67,0 % respondere;  $p = 0,0047$ ). Hos HBeAg-negative pasienter var telbivudin likeverdig ("non-inferior") med lamivudin (75,2 % og 77,2 % respondere,  $p = 0,6187$ ). Pasienter av kaukasisk tilhørighet var assosiert med en lavere behandlingsrespons på begge de antivirale midlene brukt i NV-02B-007 (GLOBE)-studien, men antallet kaukasiske pasienter var svært begrenset ( $n = 98$ ).

I uke 24 oppnådde 203 HBeAg-positive og 177 HBeAg-negative pasientene et ikke-målbart HBV DNA-nivå. Hos de HBeAg-positive pasientene oppnådde 95 % ikke-målbart HBV DNA-nivå, 39 % oppnådde HBeAg serokonversjon, 90 % oppnådde ALAT-normalisering i uke 52, og 0,5 % utviste resistens i uke 48. Tilsvarende hos de HBeAg-negative pasientene oppnådde 96 % ikke-målbart HBV DNA-nivå, 79 % oppnådde ALAT-normalisering i uke 52, og 0 % utviste resistens i uke 48.

Utvalgte virologiske, biokjemiske og serologiske endepunkter er vist i Tabell 5, og histologisk respons i Tabell 6.

**Tabell 5 Virologiske, biokjemiske og serologiske endepunkter i uke 52 for NV-02B-007 (GLOBE)-studien**

Responsparameter	HBeAg-positiv (n = 921)		HBeAg-negativ (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Gjennomsnittlig HBV DNA-reduksjon fra baseline (log <sub>10</sub> -kopier/ml) ± SEM <sup>1,2,3</sup>	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% Pasienter med ikke-målbar HBV DNA målt med PCR	60 %*	40 %	88 %*	71 %
ALAT-normalisering <sup>4</sup>	77 %	75 %	74 %	79 %
HBeAg-serokonversjon <sup>4</sup>	23 %	22 %	-	-
HBeAg-tap <sup>5</sup>	26 %	23 %	-	-

<sup>1</sup> SEM: "Standard error of mean"

<sup>2</sup> Roche COBAS Amplicor<sup>®</sup> PCR Assay (nedre grenseverdi for kvantifisering ≤ 300 kopier/ml).

<sup>3</sup> HBeAg-positiv n = 443 og 444, HBeAg-negativ n = 219 og 219, for henholdsvis telbivudin- og lamivudingruppen. Populasjonsforskjellene skyldes pasienter som avbrøt studien og manglende HBV DNA-måling i uke 52.

<sup>4</sup> HBeAg-positiv n = 440 og 446, HBeAg-negativ n = 203 og 207, for henholdsvis telbivudin- og lamivudingruppen. ALAT-normalisering analysert kun hos pasienter med ALAT > ULN ved baseline.

<sup>5</sup> n = 432 og 442, for henholdsvis telbivudin- og lamivudingruppen. HBeAg-serokonversjon og -tap analysert kun hos pasienter med målbar HBeAg ved baseline.

\*p < 0,0001

**Tabell 6 Histologisk forbedring og endring av Ishak Fibrosis Score i uke 52 for NV-02B-007 (GLOBE)-studien**

	HBeAg-positiv (n = 921)		HBeAg-negativ (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>Histologisk respons<sup>2</sup></b>				
Forbedring	71 %*	61 %	71 %	70 %
Ingen forbedring	17 %	24 %	21 %	24 %
<b>Ishak Fibrosis Score<sup>3</sup></b>				
Forbedring	42 %	47 %	49 %	45 %
Ingen endring	39 %	32 %	34 %	43 %
Forverring	8 %	7 %	9 %	5 %
<b>Manglende biopsi i uke 52</b>	12 %	15 %	9 %	7 %

<sup>1</sup> Pasienter med  $\geq$  én dose studielegemiddel med evaluerbar leverbiopsi ved baseline og baseline Knodell Histological Activity Index (HAI) score  $>$  3.  
<sup>2</sup> Histologisk respons definert som en  $\geq$  2 poengs reduksjon i Knodell Necroinflammatory Score fra baseline uten forverring av Knodell Fibrosis Score.  
<sup>3</sup> For Ishak Fibrosis Score, forbedring målt som  $\geq$  1 poengs reduksjon i Ishak Fibrosis Score fra baseline til uke 52.  
 \*p = 0,0024

#### *Kliniske resultater ved uke 104*

Hos pasienter behandlet med telbivudin var kliniske resultater ved uke 104 generelt tilsvarende resultatene ved uke 52. Dette viser at effekt-responsen ble opprettholdt hos telbivudinbehandlede pasienter som fikk vedvarende behandling.

Hos HBeAg-positive pasienter ble det vist en økt forskjell i terapeutisk respons (63 % vs 48 %,  $p < 0,0001$ ) og viktige sekundære endepunkter (gjennomsnittlig  $\log_{10}$  HBV DNA-reduksjon: -5,74 vs -4,42;  $p < 0,0001$ , ikke-målbar HBV DNA: 56 % vs 39 %;  $p < 0,0001$  og ALAT normalisering på 70 % vs 62 %) mellom henholdsvis telbivudin og lamivudin ved uke 104. En tendens til høyere nivå av HBeAg-tap (35 % vs 29 %) og serokonversjon (30 % vs 25 %) ble også observert for telbivudin. I undergruppen av pasienter med baseline ALAT-nivå  $\geq 2x$  ULN (320), oppnådde en signifikant høyere andel av telbivudinbehandlede pasienter enn lamivudinbehandlede pasienter HBeAg-serokonversjon ved uke 104 (henholdsvis 36 % vs 28 %).

Hos HBeAg-negative pasienter forble forskjellene i terapeutisk respons (78 % vs 66 %) og viktige sekundære endepunkter (gjennomsnittlig  $\log_{10}$  HBV DNA-reduksjon: -5,00 vs -4,17, og ikke-målbar HBV DNA: 82 % vs 57 %;  $p < 0,0001$ ) høyere for telbivudin opp til uke 104. ALAT-normaliseringsrater (78 % vs 70 %) fortsatte å være høyere ved uke 104.

#### *Forutsigbarhet ved uke 24*

Ved uke 24 oppnådde 203 HBeAg-positive (44 %) og 177 HBeAg-negative (80 %) telbivudinbehandlede pasienter ikke-målbar HBV DNA-nivåer.

For både HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter var HBV DNA-resultatene ved uke 24 en prediktor på gunstige langsiktige resultater. Telbivudinbehandlede pasienter som oppnådde ikke-målbar HBV DNA målt med PCR ved uke 24 hadde høyest forekomst av ikke-målbar HBV DNA og HBeAg-serokonversjon (hos HBeAg-positive pasienter), og lavest total forekomst av virologiske gjennombrudd ved uke 104.



Resultater ved uke 104 basert på nivåer av HBV DNA ved uke 24 for enten HBeAg-positive eller HBeAg-negative pasienter er vist i Tabell 7.

**Tabell 7 Viktige effektendepunkter ved uke 104 avhengig av serum HBV DNA nivå ved uke 24, telbivudinbehandlede pasienter i NV-02B-007 (GLOBE)-studien**

HBV DNA ved uke 24	Resultat for viktige effektendepunkter etter 104 uker basert på resultater fra 24 uker				
	Terapeutisk respons n/N (%)	Ikke-målbar HBV DNA n/N (%)	HBeAg serokonversjon n/N (%)	ALAT normalisering n/N (%)	Virologisk gjennombrudd* n/N (%)
<b>HBeAg-positiv</b>					
< 300 kopier/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopier/ml til < 3 log <sub>10</sub> kopier/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥ 3 log <sub>10</sub> kopier/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
<b>HBeAg-negativ</b>					
< 300 kopier/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopier/ml til < 3 log <sub>10</sub> kopier/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥ 3 log <sub>10</sub> kopier/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = ikke aktuelt

\* Virologisk gjennombrudd: "1 log-økning fra nadir" definisjon bestemt ved uke 104

#### Studie NV-02B-015

Effekt- og sikkerhetsresultatene fra NV-02B-007 (GLOBE)-studien ble bekreftet i NV-02B-015-studien. Dette er en fase III, randomisert, dobbeltblind studie der telbivudin 600 mg gitt én gang daglig ble sammenlignet med lamivudin 100 mg gitt én gang daglig i 104 uker hos 332 nukleosidnaive kronisk hepatitt B HBeAg-positive og HBeAg-negative kinesiske pasienter.

### Studie CLDT600A2303 – Kliniske resultater over 208 uker

Studie CLDT600A2303 var en åpen 104-ukers forlengelsesstudie hos pasienter med kompensert kronisk hepatitt B som tidligere var behandlet med telbivudin i 2 år. I denne studien ble pasienter fra NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015 inkludert, og effektivitets- og sikkerhetsdata etter 156 og 208 uker med kontinuerlig telbivudin-behandling ble fremlagt. Pasienter med ikke-målbar HBV DNA ved uke 24 hadde bedre resultater ved uke 156 og 208 (Tabell 8).

**Tabell 8 Effektivitetsanalyse av sammenslåtte data fra NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 og CLDT600A2303 studiene**

	Uke 52	Uke 104	Uke 156	Uke 208
<b><i>HBeAg-positive pasienter (n = 293*)</i></b>				
Opprettholdt ikke-målbar HBV DNA (< 300 kopier/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
Opprettholdt ikke-målbar HBV DNA (< 300 kopier/ml) med ikke-målbar HBV DNA ved uke 24	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (130/150)	87,9 % (109/124)
Kumulerte HBeAg-serokonversjon frekvens (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Kumulerte HBeAg-serokonversjon frekvens hos pasienter med ikke-målbar HBV DNA ved uke 24 (%)	40,1 % (65/162)	52,5 % (85/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Opprettholdt ALAT normalisering	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
<b><i>HBeAg-negative pasienter (n = 209*)</i></b>				
Opprettholdt ikke-målbar HBV DNA (< 300 kopier/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
Opprettholdt ikke-målbar HBV DNA (< 300 kopier/ml) med ikke-målbar HBV DNA ved uke 24	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Opprettholdt ALAT normalisering	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

\* Populasjonen uten viral resistens ved inklusjon i studien CLDT600A2303 bestod av 502 pasienter (293 HBeAg-positive og 209 HBeAg-negative).

### Studie CLDT600ACN04E1 – Behandlingens påvirkning på leverhistologien

I studie CLDT600ACN04E1 ble 57 pasienter med tilgjengelige parede leverbiopsier ved baseline og etter gjennomsnittlig behandlingstid på 260,8 uker evaluert på endringer i leverhistologien (38 HBeAg-positive og 19 HBeAg-negative pasienter).

- Den gjennomsnittlige Knodell nekroinflammatorisk score på 7,6 (SD 2,9) ved baseline ble forbedret ( $p < 0,0001$ ) til 1,4 (SD 0,9) med en gjennomsnittlig endring på -6,3 (SD 2,8). Knodell nekroinflammatorisk score  $\leq 3$  (ingen eller minimal nekroinflammasjon) ble sett hos 98,2 % (56/57) av pasientene.
- Gjennomsnittlig Ishak score på 2,2 (SD 1,1) ved baseline ble forbedret ( $p < 0,0001$ ) til 0,9 (SD 1,0) med en gjennomsnittlig endring på -1,3 (SD 1,3). Ishak fibrose score  $\leq 1$  (ingen eller minimal fibrose) ble sett hos 84,2 % (48/57) av pasientene.

Endringene i Knodell nekroinflammatorisk og Ishak scores var sammenlingbar for HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter.

### CLDT600A2303 – Varighet av HBeAg respons etter avsluttet behandling

Studie CLDT600A2303 inkluderte HBeAg-positive pasienter fra studiene NV-02B-007 (GLOBE) eller NV-02B-015 til oppfølging etter avsluttet behandling. Disse pasientene hadde gjennomført  $\geq 52$  uker med telbivudinbehandling, og hadde vist HBeAg-tap for  $\geq 24$  uker med HBV DNA  $< 5 \log_{10}$  kopier/ml ved det siste besøket på behandling. Den mediane behandlingsperioden var 104 uker. Etter en median oppfølgingstid uten behandling på 120 uker hadde majoriteten av de HBeAg-positive telbivudinbehandlede pasientene opprettholdt tap av HBeAg (83,3 %; 25/30), og opprettholdt HBeAg serokonversjon (79,2 %; 19/24). Pasienter som hadde opprettholdt HBeAg serokonversjon hadde en gjennomsnittlig HBV DNA på 3,3  $\log_{10}$  kopier/ml; og 73,7 % hadde HBV DNA  $< 4 \log_{10}$  kopier/ml.

### Klinisk resistens

Test av genotypisk resistens ble utført i studie NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) hos pasienter med virologisk tilbakefall (bekreftet økning på  $\geq 1 \log_{10}$  kopier/ml HBV DNA fra nadir).

Ved uke 48 hos HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter hadde henholdsvis 5 % (23/458) og 2 % (5/222) virologisk tilbakefall med målbare HBV resistensmutasjoner.

### Studiene NV-02B-007 (GLOBE) og CLDT600A2303 – kumulativ frekvens av genotypisk resistens

Den opprinnelige analysen av kumulativ frekvens av genotypisk resistens ved uke 104 og 208 var basert på ITT-populasjonen og inkluderte alle pasienter som fortsatte på behandling i opp til 4 år uansett nivåer av HBV DNA. Av de 680 telbivudinpasientene som ble inkludert i den pivotale studien NV-02B-007 (GLOBE) fra starten av, ble 517 (76 %) inkludert i studien CLDT600A2303 for kontinuerlig telbivudinbehandling i opptil 208 uker. Av disse 517 pasientene hadde 159 pasienter (HBeAg-positive=135, HBeAg-negative=24) målbare nivåer av HBV DNA.

Kumulative genotypiske frekvenser ved uke 104 var 25,1 % (115/458) for HBeAg-positive pasienter og 10,8 % (24/222) for HBeAg-negative pasienter.

I den samlede ITT-populasjonen var de kumulative resistensfrekvensene ved år 4 for HBeAg-positive pasienter og HBeAg-negative pasienter på henholdsvis 40,8 % (131/321) og 18,9 % (37/196).

Kumulativ frekvens av genotypisk resistens ble også estimert ved å bruke en matematisk modell hvor kun pasientene med ikke-målbare HBV DNA ved starten av det respektive året ble vurdert. De kumulative resistensfrekvensene ved år 4 var 22,3 % for HBeAg-positive pasienter og 16,0 % for HBeAg-negative pasienter i denne analysen.

Når man vurderte pasienter med viralt gjennombrudd ved 104 uker i NV-02B-007 (GLOBE), var resistensraten lavere hos pasienter med HBV DNA  $< 300$  kopier/ml i uke 24 enn hos pasienter med HBV DNA  $\geq 300$  kopier/ml i uke 24. Hos HBeAg-positive pasienter med HBV DNA  $< 300$  kopier/ml ved uke 24, var resistensen 1 % (3/203) i uke 48 og 9 % (18/203) i uke 104, mens resistensen hos pasienter med HBV DNA  $\geq 300$  kopier/ml var 8 % (20/247) i uke 48 og 39 % (97/247) i uke 104. Hos HBeAg-negative pasienter med HBV DNA  $< 300$  kopier/ml i uke 24, var resistensen 0 % (0/177) i uke 48 og 5 % (9/177) i uke 104, mens resistensen hos pasienter med HBV DNA  $\geq 300$  kopier/ml var 11 % (5/44) i uke 48 og 34 % (15/44) i uke 104.

### Genotypisk mutasjonsmønster og kryssresistens

Genotypisk analyse av 203 vurderbare prøvepar med HBV DNA  $\geq 1000$  kopier/ml i uke 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) viste at den primære mutasjonen assosiert med telbivudinresistens var rtM204I, ofte assosiert med mutasjonene rtL180M og rtL80I/V og sjeldent assosiert med mutasjonene rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I og rtA200V. Baseline-faktorer forbundet med utvikling av genotypisk legemiddelresistens inkluderte: lamivudinbehandling, høyere HBV DNA ved baseline, lavere serum-ALAT ved baseline og økt kroppsvekt/BMI. Responsparametrene som under behandling i uke 24 kunne forutsi utvikling av legemiddelresistente virus ved uke 104, var HBV DNA  $> 300$  kopier/ml og økning i serum-ALAT.

Genotypisk analyse av 50 HBV-isolater fra telbivudin-behandlede pasienter ved uke 208 (NV-02B-007 (GLOBE)) viste en tilsvarende resistensprofil som rapportert ved uke 104. Konversjoner ved posisjon 80, 180 og polymorfe posisjoner 91, 229 ble alltid påvist i sekvenser for M204I-mutasjonen som gir genotypisk resistens. Disse mutasjonene er mest sannsynlig kompensatoriske mutasjoner. Én isolert rtM204V-mutasjon og to rtM204I/V/M-mutasjoner ble rapportert hos telbivudinbehandlede pasienter som opplevde viralt gjennombrudd inntil uke 208. Det ble ikke rapportert om nye mutasjoner.

Kryssresistens har blitt observert blant HBV-nukleosidanaloger (se pkt. 4.4). I cellebaserte forsøk var lamivudinresistente HBV-stammer med enten rtM204I-mutasjon eller rtL180M/rtM204V dobbeltmutasjon  $\geq 1000$  ganger mindre følsomme for telbivudin. HBV som kodet for de adefovirresistens-assosierte substitusjonene rtN236T eller rtA181V hadde henholdsvis rundt 0,3 og 4 ganger endret følsomhet overfor telbivudin i cellekultur (se pkt. 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til telbivudin, gitt som én enkelt eller flere doser, ble undersøkt hos friske personer og pasienter med kronisk hepatitt B. Farmakokinetikken til telbivudin ble ikke undersøkt med den anbefalte dosen på 600 mg hos pasienter med kronisk hepatitt B. Farmakokinetikken til telbivudin er imidlertid lik i begge populasjonene.

### Absorpsjon

Etter oral administrering av en 600 mg enkeltdose telbivudin til friske personer ( $n = 42$ ) var maksimal plasmakonsentrasjon av telbivudin ( $C_{max}$ )  $3,2 \pm 1,1$   $\mu\text{g/ml}$  (gjennomsnitt  $\pm$  SD) 3,0 timer (median tid) etter dosering. Areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven ( $AUC_{0-\infty}$ ) for telbivudin var  $28,0 \pm 8,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{timer/ml}$  (gjennomsnitt  $\pm$  SD). Interindividuell variasjon (CV %) for målt systemisk eksponering ( $C_{max}$ , AUC) var vanligvis ca. 30 %. Filmdrasjerte tabletter som inneholder 600 mg telbivudin er bioekvivalent med 30 ml telbivudinmikstur, oppløsning (20 mg/ml).

### *Effekt av mat på oral absorpsjon*

Absorpsjon av og eksponering for telbivudin var upåvirket når en enkeltdose på 600 mg ble gitt sammen med mat.

### Distribusjon

Bindingen av telbivudin til humane plasmaproteiner *in vitro* er lav (3,3 %).

### Biotransformasjon

Ingen metabolitter av telbivudin ble målt etter administrering av  $^{14}\text{C}$ -telbivudin til mennesker. Telbivudin er ikke substrat, hemmer eller induser av cytokrom P450 (CYP450)-enzymssystemet.

### Eliminasjon

Etter at maksimal konsentrasjon er nådd, skjer det en bi-eksponentiell nedgang av telbivudin i plasma, med terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på  $41,8 \pm 11,8$  timer. Telbivudin elimineres hovedsakelig ved urinekskresjon av uforandret substans. Renal clearance av telbivudin er tilnærmet lik normal glomerulær filtrasjonshastighet, noe som indikerer at filtrasjon er hovedmekanismen for ekskresjon. Ca. 42 % av dosen gjenfinnes i urinen 7 dager etter oralt inntak av en enkeltdose 600 mg telbivudin. Da renal ekskresjon er den dominerende eliminasjonsveien er det nødvendig med justering av doseintervallet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter som får hemodialyse (se pkt. 4.2).

## Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til telbivudin er doseproporsjonal i doseringsområdet 25 til 1800 mg. Steady state nås etter 5 til 7 dager ved administrering én gang daglig, med ca. 1,5 ganger akkumulering av systemisk eksponering, noe som indikerer at effektiv akkumuleringshalveringstid er ca. 15 timer. Etter administrering av telbivudin 600 mg én gang daglig var steady-state "trough" plasmakonsentrasjon ca. 0,2-0,3 µg/ml.

## Spesielle populasjoner

### *Kjønn*

Det er ingen signifikante forskjeller relatert til kjønn når det gjelder farmakokinetikken til telbivudin.

### *Etnisk tilhørighet*

Det er ingen signifikante forskjeller relatert til etnisk tilhørighet når det gjelder farmakokinetikken til telbivudin.

### *Barn og eldre (65 år eller eldre)*

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos barn eller eldre personer.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Enkeldosefarmakokinetikken til telbivudin (200, 400 og 600 mg) har blitt undersøkt hos pasienter (uten kronisk hepatitt B) med nedsatt nyrefunksjon av ulik grad (målt som kreatininclearance). På grunnlag av resultatene som er vist i Tabell 9 anbefales justering av doseintervallet for telbivudin hos pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.4).

**Tabell 9 Farmakokinetiske parametre (gjennomsnitt ± SD) for telbivudin hos pasienter med ulik nyrefunksjon**

	Nyrefunksjon (kreatininclearance i ml/min)				
	Normal (> 80) (n = 8) 600 mg	Mild (50-80) (n = 8) 600 mg	Moderat (30-49) (n = 8) 400 mg	Alvorlig (< 30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Hemodialyse (n = 6) 200 mg
$C_{\max}$ (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
$AUC_{0-\infty}$ (µg·time/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
$CL_{\text{RENAL}}$ (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon som er i hemodialyse*

Hemodialyse (opp til 4 timer) reduserer den systemiske telbivudineksponeringen med ca. 23 %. Etter justering av doseintervall i henhold til kreatininclearance er det ikke nødvendig med ytterligere doseforandringer ved rutinemessig hemodialyse (se pkt. 4.2). Telbivudin skal administreres etter hemodialyse.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til telbivudin er undersøkt hos pasienter (uten kronisk hepatitt B) med nedsatt leverfunksjon av ulik grad og hos noen pasienter med dekompensert leversykdom. Det var ingen signifikante endringer i farmakokinetikken til telbivudin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Resultater fra disse studiene indikerer at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Telbivudin viste ikke karsinogent potensiale. Det er ikke sett tegn på at telbivudin har direkte toksisk effekt i standard reproduksjonstoksisitetstester. Økt forekomst av abort og for tidlig fødsel ble sett hos kaniner ved telbivudindoser som medførte eksponeringsnivåer 37 ganger høyere enn de som sees hos mennesker ved terapeutisk dose (600 mg). Dette anses for å være en sekundær effekt til maternell toksisitet.

Fertilitet ble undersøkt i konvensjonelle studier utført hos voksne rotter, og som en del av en juvenil toksikologistudie.

Hos voksne rotter var fertilitet redusert når både hann- og hunnrotter ble behandlet med telbivudin ved doser på 500 eller 1000 mg/kg/dag (lavere fertilitetsindeks sammenlignet med samtidige kontroller). Det var ingen unormaliteter i sperm morfologi eller funksjon, og testiklene og eggstokkene var histologisk normale.

Det ble ikke sett tegn til nedsatt fertilitet i andre studier når enten hann- eller hunnrotter ble behandlet med doser opp til 2000 mg/kg/dag og parett med ubehandlede rotter (systemisk eksponering ca. 6-14 ganger høyere enn de som oppnås hos mennesker).

I den juvenile toksisitetstuden ble rotter behandlet fra dag 14 til dag 70 post-partum og parett med rotter som fikk samme behandling (ingen søskenparing). Fertilitet ble redusert hos par gitt  $\geq 1000$  mg/kg/dag som vist ved redusert fertilitet og paringsindeks, og redusert unnfangelsesrate. Eggstokk- og livmorparametrene til de hunnene med vellykket paring var imidlertid upåvirket.

”No observed adverse effect level” (NOAEL) for effekt på fertilitets- eller paringsparametrene var opp til 250 mg/kg/dag som gav eksponering på 2,5 til 2,8 ganger høyere enn de som oppnås hos mennesker med normal nyrefunksjon ved terapeutisk dose.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Benzosyre (E210)  
Sakkarinnatrium  
Pasjonsfrukt smakstilsetning  
Natriumhydroksid  
Sitronsyre, vannfri  
Renset vann

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år

Brukes innen to måneder etter at flasken er åpnet.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Brun glassflaske à 300 ml med barnesikring, inkludert en forseglingsplate av polyetylen og en sikkerhetsring, en polypropylen doseringskopp som er gradert fra 5 til 30 ml i 5 ml intervaller, og en oralsprøyte av polypropylen som er gradert fra 1 ml til 10 ml i 0,5 ml intervaller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/388/003

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 2007

Dato for siste fornyelse:

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sebivo 600 mg filmdrasjerte tabletter  
telbivudin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En tablett inneholder 600 mg telbivudin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Tabletten skal ikke tygges, deles eller knuses.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/388/001 28 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/07/388/002 98 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sebivo 600 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sebivo 600 mg filmdrasjerte tabletter  
telbivudin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**ESKE OG FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sebivo 20 mg/ml mikstur, oppløsning  
telbivudin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml inneholder 20 mg telbivudin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også natrium. Se vedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Mikstur, oppløsning

1 flaske som inneholder 300 ml mikstur, oppløsning [kun eske]

1 kopp + 1 oralsprøyte [kun eske]

300 ml [kun flaskeetikett]

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Brukes innen to måneder etter at flasken er åpnet.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/388/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sebivo 20 mg/ml [kun eske]

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE  
[kun eske]**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER [kun eske]**

PC:  
SN:  
NN:



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Sebivo 600 mg filmdrasjerte tabletter** telbivudin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Sebivo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Sebivo
3. Hvordan du bruker Sebivo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sebivo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Sebivo er og hva det brukes mot**

Sebivo inneholder virkestoffet telbivudin. Sebivo tilhører en legemiddelgruppe som kalles antivirale legemidler som brukes til å behandle infeksjoner forårsaket av virus.

Sebivo brukes til å behandle voksne med kronisk hepatitt B. Behandling med Sebivo skal kun vurderes når det ikke er mulig eller hensiktsmessig å bruke et alternativt legemiddel som har mindre sannsynlighet for å utvikle resistens mot hepatitt B viruset. Legen din vil avgjøre hvilken behandling som er best egnet for deg.

Hepatitt B skyldes en infeksjon med hepatitt B-viruset, som mangedobles i lever og fører til leverskader. Behandling med Sebivo reduserer mengden av hepatitt B-viruset i kroppen ved å blokkere veksten, noe som fører til mindre skader på leveren og forbedret leverfunksjon.

## 2. Hva du må vite før du bruker Sebivo

### Bruk ikke Sebivo:

- dersom du er allergisk overfor telbivudin eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du behandles med pegylert eller standard interferon alfa (se ”Bruk av andre legemidler sammen med Sebivo”).

Dersom dette gjelder deg, **må du ikke ta Sebivo. Snakk med legen din.**

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Sebivo:

- dersom du har eller har hatt nyreproblemer. Legen din kan ta laboratorieprøver for å undersøke om nyrene dine fungerer som de skal før og under behandlingen. På grunnlag av resultatene av disse prøvene kan legen din råde deg til å forandre på hvor ofte du tar Sebivo.
- dersom du har levercirrhose (en alvorlig tilstand som forårsaker arrdannelse på leveren, kalt ”skrumplever”). I så fall er det mulig at legen din vil følge deg opp hyppigere.
- dersom du har gjennomgått levertransplantasjon.
- dersom du bruker noen legemidler som kan forårsake muskelproblemer (snakk med legen din eller apotek dersom du er usikker).
- dersom du har HIV, hepatitt C eller hepatitt D, eller behandles med antivirale legemidler.

Dersom noe av dette gjelder deg, **må du informere legen din før du tar Sebivo.**

Under behandling med Sebivo:

- Sebivo kan forårsake vedvarende, uforklarlig muskelsvakhet eller muskelsmerter (myopati). Muskelsymptomene kan forverre seg og bli alvorlige, og noen ganger føre til muskelnedbrytning (rabdomyolyse) som kan forårsake nyreskade.
- Sebivo kan av og til forårsake nummenhet, kribling, smerte og/eller brennende følelse i armer og/eller ben (perifer neuropati).

Dersom du opplever noen av disse symptomene under behandling med Sebivo, **ring legen din umiddelbart.**

### Andre bivirkninger av denne type legemidler

Sebivo tilhører en gruppe legemidler (en nukleosidanalogue) som kan forårsake for mye melkesyre i blodet (melkesyreacidose) som vanligvis forbindes med en forstørret lever (hepatomegali). Melkesyreacidose er en sjelden men alvorlig bivirkning som noen ganger kan være dødelig. Melkesyreacidose oppstår oftere hos kvinner, særlig om de er svært overvektige. Legen din vil undersøke deg jevnlig mens du tar Sebivo. Dersom du får muskelsmerter, alvorlige og vedvarende magesmerter med kvalme og oppkast, alvorlig og vedvarende åndenød, tretthet og oppblåst buk og/eller ubehag mens du tar Sebivo, må du kontakte legen din **umiddelbart.**

Noen kan få svært alvorlige symptomer på hepatitt når de slutter å ta legemidler som Sebivo. Legen din vil følge opp din helsetilstand og ta regelmessige blodprøver for å undersøke leveren din etter at du har avsluttet behandlingen med Sebivo. Informer legen umiddelbart dersom du merker noen nye eller uvanlige symptomer etter at behandlingen er avsluttet (se ”Dersom du avbryter behandling med Sebivo” under pkt. 3 i dette pakningsvedlegget).

### Pass på at du ikke smitter andre

Selv om du tar Sebivo, kan du fortsatt smitte andre med hepatitt B-virus (HBV) via seksuell kontakt eller berøring av smittet blod eller andre kroppsvæsker. Bruk alltid kondom dersom du har seksuell kontakt med en partner som ikke er immun mot hepatitt B, og unngå all annen utveksling av andre kroppsvæsker. Del aldri kanyler med noen. Del ikke personlige eiendeler som kan være påført blod eller andre kroppsvæsker, f.eks. tannbørster eller barberblad. Det finnes en vaksine som kan forhindre HBV-infeksjon.

## **Barn og ungdom**

Sebivo anbefales ikke til barn og ungdom.

## **Andre legemidler og Sebivo**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen din eller apoteket må informeres om andre legemidler, ettersom noen legemidler kan påvirke nyrene dine, og fordi Sebivo skilles ut av kroppen din hovedsakelig via nyrene med urinen.

Ikke bruk Sebivo dersom du bruker pegylert eller standard interferon alfa (se ”Bruk ikke Sebivo”), fordi kombinasjonen av disse legemidlene kan øke risikoen for å utvikle perifer neuropati (nummenhet, kribling og/eller brennende følelse i armene og/eller beina). Informer lege eller apotek dersom du behandles med interferon.

## **Graviditet og amming**

- Du må ikke bruke Sebivo mens du er gravid med mindre legen din anbefaler det. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil diskutere den potensielle risikoen ved bruk av Sebivo under graviditet.
- Dersom du har hepatitt B og blir gravid må du snakke med legen din om hvordan du best kan beskytte barnet. Sebivo kan redusere risikoen for å overføre hepatitt B til ditt ufødte barn dersom det tas i kombinasjon med Hepatitt B immunoglobulin og Hepatitt B vaksine.
- Du skal ikke amme mens du bruker Sebivo. Informer legen din dersom du ammer.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Sebivo har liten påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom du føler deg svimmel når du bruker dette legemidlet, skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

## **3. Hvordan du bruker Sebivo**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvor mye Sebivo skal du bruke**

Den anbefalte dosen er 1 tablett á 600 mg 1 gang daglig. Ta tablettene på omtrent samme tid hver dag.

Tabletten kan tas med eller uten mat. Svelg tablettene med et glass vann. Du må ikke tygge, dele eller knuse tablettene.

Dersom du har nyreproblemer kan det være at du skal innta Sebivo sjeldnere. Informer legen dersom du har eller tidligere har hatt noen form for nyreproblemer.

### **Hvor lenge skal du bruke Sebivo**

Fortsett å ta Sebivo hver dag så lenge legen din sier du skal gjøre det. Du må ikke endre dosen eller slutte å bruke Sebivo uten å ha snakket med legen din. Dette legemidlet er ment for bruk over lang tid, muligens i måneder eller år. Legen din vil foreta regelmessige undersøkelser for å sjekke at behandlingen har den ønskede effekten.

### **Dersom du tar for mye av Sebivo**

Kontakt lege eller sykehus umiddelbart for å få veiledning hvis du har tatt for mye Sebivo eller hvis noen har tatt tablettene dine ved et uhell. Vis dem pakningen med tabletter.

### **Dersom du har glemt å ta Sebivo**

- Dersom du har glemt å ta Sebivo skal du ta det så snart du husker det. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid.
- Dersom det er mindre enn 4 timer til den neste dosen, skal du la være å ta den dosen du glemte og ta den neste dosen til vanlig tid.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett. Dette kan øke sjansen for at du opplever bivirkninger. Spør legen din eller apoteket hvis du er usikker på hva du skal gjøre.

### **Dersom du avbryter behandling med Sebivo**

Avslutning av behandling med Sebivo kan resultere i en forverring av din hepatitt B infeksjon, dvs. at sykdommen utvikler seg og unormale prøveresultater (økt virusmengde, økt ALAT). Du må ikke avbryte behandlingen med Sebivo med mindre legen din forteller deg det. Sørg for å ikke gå tom for Sebivo mens du bruker Sebivo.

Siden hepatitt B-infeksjonen din kan bli verre eller bli svært alvorlig etter at behandlingen er avsluttet, vil legen din følge med på helsen din og ta regelmessige blodprøver for å undersøke leveren din etter at du stopper behandling med Sebivo. Informer legen din umiddelbart dersom du merker nye eller uvanlige symptomer etter at behandlingen er avsluttet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Noen bivirkninger kan være alvorlige:**

- Vedvarende muskelsvakhet eller muskelsmerte
- Nummenhet, kribling og/eller brennende følelse i armer og/eller ben

**Informér legen din umiddelbart** dersom du opplever noen av disse bivirkningene.

### **Sebivo kan også forårsake andre bivirkninger:**

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- Svimmelhet, hodepine
- Hoste
- Diaré, kvalme, magesmerter
- Hudutslett
- Trethet (fatigue)
- Blodprøver som viser forhøyet nivå av enkelte leverenzymmer (f.eks. ALAT, ASAT), amylase, lipase eller kreatinkinase

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- Leddsmerter
- Vedvarende muskelsvakhet eller muskelsmerter (myopati/myositt), muskelkrampe
- Smerte i rygg, nakke og flanke
- Nummenhet, kribling, smerte og/eller brennende følelse i armer og/eller ben eller rundt munnen
- Smerte i nedre del av rygg eller hofte som kan stråle ned i bena (isjias)
- Smaksforstyrrelse
- Sykdomsfølelse (følelse av uvelhet)

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- Overskudd av melkesyre i blodet (melkesyreacidose)
- Muskelledbrytning (rabdomyolyse)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Sebivo**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter ”Utløpsdato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis den er ødelagt eller har synlige tegn på forringelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Sebivo**

- Virkestoff er telbivudin. Hver tablett inneholder 600 mg telbivudin.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, povidon, natriumstivelseglykolat, vannfri kolloidal silika, magnesiumstearat, hypromellose, titandioksid (E171), talkum og makrogol.

### **Hvordan Sebivo ser ut og innholdet i pakningen**

Sebivo filmdrasjerte tabletter er hvite til gulaktige, ovale, filmdrasjerte tabletter, merket med ”LDT” på den ene siden.

Sebivo filmdrasjerte tabletter leveres i pakninger med 28 eller 98 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

### **Tilvirker**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Sebivo 20 mg/ml mikstur, oppløsning** telbivudin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Sebivo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Sebivo
3. Hvordan du bruker Sebivo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sebivo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Sebivo er og hva det brukes mot**

Sebivo inneholder virkestoffet telbivudin. Sebivo tilhører en legemiddelgruppe som kalles antivirale legemidler som brukes til å behandle infeksjoner forårsaket av virus.

Sebivo brukes til å behandle voksne med kronisk hepatitt B. Behandling med Sebivo skal kun vurderes når det ikke er mulig eller hensiktsmessig å bruke et alternativt legemiddel som har mindre sannsynlighet for å utvikle resistens mot hepatitt B viruset. Legen din vil avgjøre hvilken behandling som er best egnet for deg.

Hepatitt B skyldes en infeksjon med hepatitt B-viruset, som mangedobles i lever og fører til leverskader. Behandling med Sebivo reduserer mengden av hepatitt B-viruset i kroppen ved å blokkere veksten, noe som fører til mindre skader på leveren og forbedret leverfunksjon.

## 2. Hva du må vite før du bruker Sebivo

### Bruk ikke Sebivo:

- dersom du er allergisk overfor telbivudin eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du behandles med pegylert eller standard interferon alfa (se ”Bruk av andre legemidler sammen med Sebivo”).

Dersom dette gjelder deg, **må du ikke ta Sebivo. Snakk med legen din.**

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Sebivo:

- dersom du har eller har hatt nyreproblemer. Legen din kan ta laboratorieprøver for å undersøke om nyrene dine fungerer som de skal før og under behandlingen. På grunnlag av resultatene av disse prøvene kan legen din råde deg til å forandre på hvor ofte du tar Sebivo.
- dersom du har levercirrhose (en alvorlig tilstand som forårsaker arrdannelse på leveren, kalt ”skrumplever”). I så fall er det mulig at legen din vil følge deg opp hyppigere.
- dersom du har gjennomgått levertransplantasjon.
- dersom du bruker noen legemidler som kan forårsake muskelproblemer (snakk med legen din eller apotek dersom du er usikker).
- dersom du har HIV, hepatitt C eller hepatitt D, eller behandles med antivirale legemidler.

Dersom noe av dette gjelder deg, **må du informere legen din før du tar Sebivo.**

Under behandling med Sebivo:

- Sebivo kan forårsake vedvarende, uforklarlig muskelsvakhet eller muskelsmerter (myopati). Muskelsymptomene kan forverre seg og bli alvorlige, og noen ganger føre til muskelnedbrytning (rabdomyolyse) som kan forårsake nyreskade.
- Sebivo kan av og til forårsake nummenhet, kribling, smerte og/eller brennende følelse i armer og/eller ben (perifer neuropati).

Dersom du opplever noen av disse symptomene under behandling med Sebivo, **ring legen din umiddelbart.**

### Andre bivirkninger av denne type legemidler

Sebivo tilhører en gruppe legemidler (en nukleosidanalogue) som kan forårsake for mye melkesyre i blodet (melkesyreacidose) som vanligvis forbindes med en forstørret lever (hepatomegali). Melkesyreacidose er en sjelden men alvorlig bivirkning som noen ganger kan være dødelig. Melkesyreacidose oppstår oftere hos kvinner, særlig om de er svært overvektige. Legen din vil undersøke deg jevnlig mens du tar Sebivo. Dersom du får muskelsmerter, alvorlige og vedvarende magesmerter med kvalme og oppkast, alvorlig og vedvarende åndenød, tretthet og oppblåst buk og/eller ubehag mens du tar Sebivo, må du kontakte legen din **umiddelbart.**

Noen kan få svært alvorlige symptomer på hepatitt når de slutter å ta legemidler som Sebivo. Legen din vil følge opp din helsetilstand og ta regelmessige blodprøver for å undersøke leveren din etter at du har avsluttet behandlingen med Sebivo. Informer legen umiddelbart dersom du merker noen nye eller uvanlige symptomer etter at behandlingen er avsluttet (se ”Dersom du avbryter behandling med Sebivo” under pkt. 3 i dette pakningsvedlegget).

### Pass på at du ikke smitter andre

Selv om du tar Sebivo kan du fortsatt smitte andre med hepatitt B-virus (HBV) via seksuell kontakt eller berøring av smittet blod eller andre kroppsvæsker. Bruk alltid kondom dersom du har seksuell kontakt med en partner som ikke er immun mot hepatitt B, og unngå all annen utveksling av andre kroppsvæsker. Del aldri kanyler med noen. Del ikke personlige eiendeler som kan være påført blod eller andre kroppsvæsker, f.eks. tannbørster eller barberblad. Det finnes en vaksine som kan forhindre HBV-infeksjon.

### **Barn og ungdom**

Sebivo anbefales ikke til barn og ungdom.

### **Andre legemidler og Sebivo**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen din eller apoteket må informeres om andre legemidler, ettersom noen legemidler kan påvirke nyrene dine, og fordi Sebivo skilles ut av kroppen din hovedsakelig via nyrene med urinen.

Ikke bruk Sebivo dersom du bruker pegylert eller standard interferon alfa (se ”Bruk ikke Sebivo”), fordi kombinasjonen av disse legemidlene kan øke risikoen for å utvikle perifer neuropati (nummenhet, kribling og/eller brennende følelse i armene og/eller bena). Informer lege eller apotek dersom du behandles med interferon.

### **Graviditet og amming**

- Du må ikke bruke Sebivo mens du er gravid med mindre legen din anbefaler det. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil diskutere den potensielle risikoen ved bruk av Sebivo under graviditet.
- Dersom du har hepatitt B og blir gravid må du snakke med legen din om hvordan du best kan beskytte barnet. Sebivo kan redusere risikoen for å overføre hepatitt B til ditt ufødte barn dersom det tas i kombinasjon med Hepatitt B immunoglobulin og Hepatitt B vaksine.
- Du skal ikke amme mens du bruker Sebivo. Informer legen din dersom du ammer.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Sebivo har liten påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom du føler deg svimmel når du bruker dette legemidlet, skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

### **Sebivo inneholder natrium**

Sebivo mikstur, oppløsning inneholder tilnærmet 47 mg natrium per 600 mg dose (30 ml). Rådfør deg med legen din dersom du er på en kontrollert natriumdiett.

## **3. Hvordan du bruker Sebivo**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvor mye Sebivo skal du bruke**

Den anbefalte dosen er 30 ml mikstur, oppløsning (600 mg telbivudin) én gang daglig. Ta Sebivo på omtrent samme tid hver dag. Sebivo kan tas med eller uten mat.

For fullstendig oversikt over hvordan Sebivo brukes, se ”Bruksanvisning” på slutten av dette pakningsvedlegget.

Fjern doseringskoppen og åpne flasken. Hell miksturen sakte og forsiktig fra flasken og over i doseringskoppen inntil forskrevet dose nås. Svelg hele innholdet i doseringskoppen umiddelbart.

Dersom du ikke kan måle opp forskrevet mengde nøyaktig ved bruk av koppen, bør du bruke oralsprøyten. Detaljert oversikt over hvordan du skal bruke denne er gitt i bruksanvisningen.

Dersom du har nyreproblemer kan det være at din dose skal reduseres. Informer legen dersom du har eller tidligere har hatt noen form for nyreproblemer.

### **Hvor lenge skal du bruke Sebivo**

Fortsett å ta Sebivo hver dag så lenge legen din sier du skal gjøre det. Du må ikke endre dosen eller slutte å bruke Sebivo uten å ha snakket med legen din. Dette legemidlet er ment for bruk over lang tid, muligens i måneder eller år. Legen din vil foreta regelmessige undersøkelser for å sjekke at behandlingen har den ønskede effekten.

### **Dersom du tar for mye av Sebivo**

Kontakt lege eller sykehus umiddelbart for å få veiledning hvis du har tatt for mye Sebivo eller hvis noen har tatt miksturen din ved et uhell. Ta med pakningen og vis den til legen.

### **Dersom du har glemt å ta Sebivo**

- Dersom du har glemt å ta Sebivo skal du ta det så snart du husker det. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid.
- Dersom det er mindre enn 4 timer til den neste dosen, skal du la være å ta den dosen du glemte og ta den neste dosen til vanlig tid.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Dette kan øke sjansen for at du opplever bivirkninger. Spør legen din eller apoteket hvis du er usikker på hva du skal gjøre.

### **Dersom du avbryter behandling med Sebivo**

Avslutning av behandling med Sebivo kan resultere i en forverring av din hepatitt B infeksjon, dvs. at sykdommen utvikler seg og unormale prøveresultater (økt virusmengde, økt ALAT). Du må ikke avbryte behandlingen med Sebivo med mindre legen din forteller deg det. Sørg for å ikke gå tom for Sebivo mens du bruker Sebivo.

Siden hepatitt B-infeksjonen din kan bli verre eller bli svært alvorlig etter at behandlingen er avsluttet, vil legen din følge med på helsen din og ta regelmessige blodprøver for å undersøke leveren din etter at du stopper behandling med Sebivo. Informer legen din umiddelbart dersom du merker nye eller uvanlige symptomer etter at behandlingen er avsluttet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Noen bivirkninger kan være alvorlige:**

- Vedvarende muskelsvakhet eller muskelsmerte
- Nummenhet, kribling og/eller brennende følelse i armer og/eller ben

**Informér legen din umiddelbart** dersom du opplever noen av disse bivirkningene.

### **Sebivo kan også forårsake andre bivirkninger:**

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- Svimmelhet, hodepine
- Hoste
- Diaré, kvalme, magesmerter
- Hudutslett
- Tretthet (fatigue)
- Blodprøver som viser forhøyet nivå av enkelte leverenzymmer (f.eks. ALAT, ASAT), amylase, lipase eller kreatinkinase

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- Leddsmerter
- Vedvarende muskelsvakhet eller muskelsmerter (myopati/myositt), muskelkrampe
- Smerte i rygg, nakke og flanke
- Nummenhet, kribling, smerte og/eller brennende følelse i armer og/eller ben eller rundt munnen
- Smerte i nedre del av rygg eller hofte som kan stråle ned i bena (isjias)
- Smaksforstyrrelse
- Sykdomsfølelse (følelse av uvelhet)

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- Overskudd av melkesyre i blodet (melkesyreacidose)
- Muskelnedbrytning (rabdomyolyse)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Sebivo**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

Skal anvendes innen to måneder etter at flasken er åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Sebivo**

- Virkestoff er telbivudin. 30 ml mikstur, oppløsning inneholder 600 mg telbivudin.
- Andre innholdsstoffer er benzosyre, sakkarinnatrium, pasjonsfrukt smakstilsetning, natriumhydroksid, vannfri sitronsyre, rensed vann.

### **Hvordan Sebivo ser ut og innholdet i pakningen**

Sebivo 20 mg/ml mikstur, oppløsning leveres som 300 ml klar, fargeløs til svakt gul oppløsning i en brun flaske med en barnesikret hvit polypropylen lukking, inkludert en polyetylen forseglingsplate og en sikkerhetsring. Pakningen inneholder en doseringskopp laget av polypropylen som er gradert fra 5 til 30 ml i 5 ml intervaller, og en oralsprøyte av polypropylen som er gradert fra 1 ml til 10 ml i 0,5 ml intervaller.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**Tilvirker**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

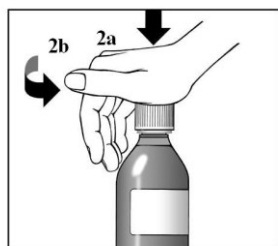
## BRUKSANVISNING

Vennligst les denne bruksanvisningen nøye slik at du vet hvordan du bruker miksturen riktig.

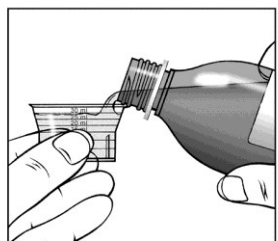


1. Flaske med mikstur, oppløsning.
2. Barnesikret skrukork med sikkerhetsring. Skru alltid på korken etter bruk.
3. Kopp for å måle opp riktig dose. Sett alltid doseringskoppen tilbake på korken etter bruk og rengjøring.
4. Oralsprøyte for å måle opp doser som ikke kan måles nøyaktig ved bruk av koppen.

### Forberedelse til bruk av medisinen ved bruk av doseringskoppen

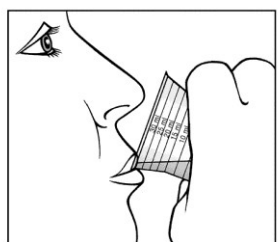


1. Fjern doseringskoppen.
2. Trykk ned (2a) samtidig som du skrur den barnesikrede korken mot venstre (2b) for å åpne flasken.



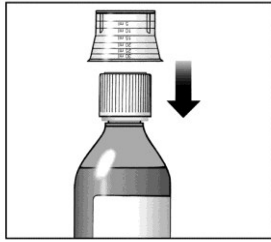
3. For å unngå unødig sløsing eller søl, vennligst sjekk plasseringen av den ønskede graderingsstreken før du heller noe av miksturen over i koppen. Mens du holder koppen i øynehøyde, hell sakte og forsiktig den forskrevne dosen mikstur fra flasken over i doseringskoppen inntil miksturen når toppen av den ønskede graderingsstreken.

**Merk:** Dersom mengden som er kommet over i koppen overgår nødvendig dose, kast overskuddet i vasken. Ikke hell det tilbake i flasken.



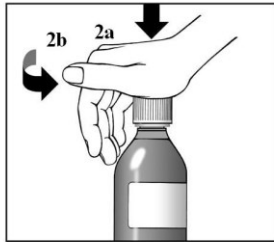
4. Drikk miksturen eller gi det til pasienten umiddelbart.
5. Lukk flasken ved å skru korken fast på.



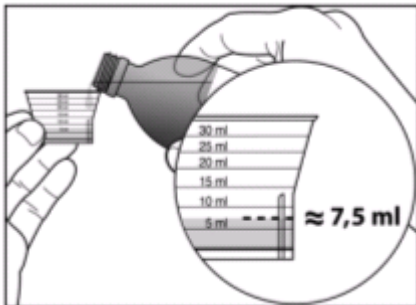


6. Skyll koppen umiddelbart med vann.
7. Fjern vannet fra koppen, tørk den med en ren klut og sett den tilbake på korken.

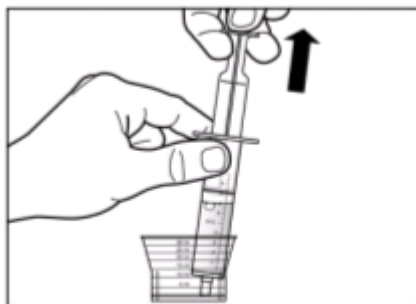
### Forberedelse av en 6 ml dose av medisinen ved bruk av oralsprøyten



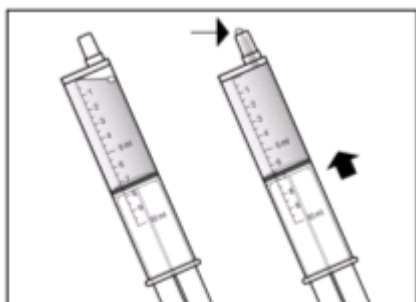
1. Fjern doseringskoppen.
2. Trykk ned (2a) samtidig som du skrur den barnesikrede korken mot venstre (2b) for å åpne flasken.



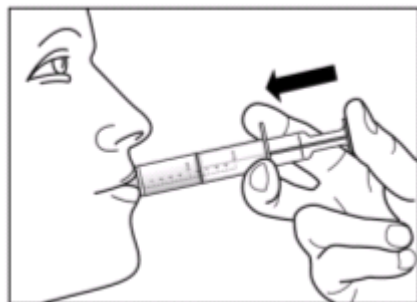
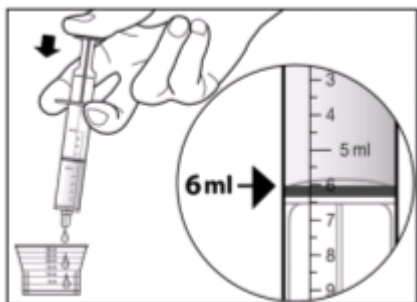
3. For å unngå unødig sløsing eller søl, vennligst sjekk plasseringen av 5 og 10 ml merkene før du heller noe av miksturen over i koppen. Mens du holder koppen i øynehvå, hell sakte og forsiktig mikstur fra flasken over i koppen inntil miksturen kommer ca halvveis mellom 5 ml og 10 ml merkene.



4. Trekk opp all miksturen fra koppen til sprøyten.



5. Vend sprøyten til en oppreist posisjon og hell litt på den slik at luftbobler stiger til toppen.
6. Skyv stempelet sakte og forsiktig for å fjerne luft til det dannes en liten dråpe av mikstur.



7. Hold sprøyten over koppen.
8. Skyv stempelet sakte og forsiktig til miksturen når 6 ml merket.
9. Svelg umiddelbart miksturen direkte fra sprøyten.
10. Kast miksturen som er igjen i koppen i vasken. Ikke hell den tilbake i flasken, da dette kan forårsake kontaminering.
11. Lukk flasken godt.
12. Vask koppen og sprøyten med rent vann.
13. Tørk koppen med en ren klut og sett den tilbake over toppen på flasken.
14. La sprøyten lufttørke og oppbevar den sammen med flasken.