

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sebivo 600 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg telbivudin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Hvid til svagt gullig, oval filmovertrukket tablet, præget med "LDT" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sebivo er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos voksne patienter med kompenseret leversygdom og bevis for virusreplikation, vedvarende forhøjede niveauer af serum-alaninaminotransferase (ALAT) og histologiske tegn på aktiv inflammation og/eller fibrose.

Påbegyndelse af Sebivo behandling bør kun overvejes når brugen af alternative antivirale midler med en højere genetisk resistensbarriere ikke er tilgængelig eller egnet.

Se pkt. 5.1 for detaljer om den kliniske undersøgelse og de specifikke patientkarakteristika, som denne indikation er baseret på.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis B-infektion.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis Sebivo er 600 mg (1 tablet) 1 gang dagligt.

Sebivo oral opløsning kan overvejes til patienter, der har svært ved at sluge tabletter.

Monitorering under behandling

Respons i uge 24 under behandling er vist at kunne forudsige længere behandlingsrespons (se Tabel 7 i pkt. 5.1). HBV-DNA-niveauer bør monitoreres i uge 24 under behandlingen for at sikre komplet virologisk suppression (HBV-DNA mindre end 300 kopier/ml). Ændring af behandling bør overvejes til patienter med målbart HBV-DNA efter 24 ugers behandling.

HBV-DNA bør monitoreres hver 6. måned for at sikre vedvarende respons. Hvis patienter testes positive for HBV-DNA til enhver tid efter den initiale respons, bør ændring af behandling overvejes. Optimal behandling bør kontrolleres ved test for resistens.

Behandlingsvarighed

Den optimale behandlingsvarighed er ikke kendt. Behandlingsophør skal overvejes i følgende situationer:

- Hos HBeAg-positive patienter uden cirrose skal behandlingen mindst gives i 6-12 måneder efter HBeAg-serokonvertering (clearing af HBeAg og HBV-DNA med påvisning af anti-HBe) er bekræftet eller indtil HBsAg-serokonvertering eller der er bevis for ophør af effekt. Serum ALAT og HBV-DNA-niveauer bør overvåges regelmæssigt efter afslutning af behandlingen for at bestemme ethvert virologisk tilbagefald.
- Hos HBeAg-negative patienter uden cirrose skal behandlingen mindst gives indtil HBsAg-serokonvertering, eller indtil der er tegn på ophør af effekt. Hvis behandlingen forlænges i mere end 2 år, anbefales det at udføre regelmæssige revurderinger for at få bekræftet, at det er hensigtsmæssigt at fortsætte den valgte behandling for patienten.

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, kan patienten tage den glemte dosis indtil 4 timer før den næste planlagte dosis. Den næste dosis skal tages til sædvanlig tid.

Ældre (over 65 år)

Der foreligger ingen data, der støtter en specifik dosisanbefaling til patienter over 65 år (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Justering af den anbefalede dosis af telbivudin er ikke nødvendig hos patienter, hvis kreatininclearance er ≥ 50 ml/min. Justering af dosis er påkrævet hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet (end-stage renal disease (ESRD)) i hæmodialyse. Som vist i Tabel 1 herunder, anbefales en reduktion i den daglige dosis ved hjælp af Sebivo oral opløsning. Hvis det ikke er muligt at bruge den orale opløsning, kan Sebivo filmovertrukne tabletter bruges som et alternativ, og doseringen skal justeres ved at øge tidsintervallet mellem doserne, som vist i Tabel 1.

Tabel 1 Justering af doseringsregime for Sebivo hos patienter med nedsat nyrefunktion

| Kreatininclearance (ml/min) | Telbivudin 20 mg/ml oral opløsning Daglig dosisjustering | Telbivudin 600 mg filmovertrukne tabletter Alternativ** dosisjustering med øgede doseringsintervaller |
|------------------------------|---|--|
| ≥ 50 | 600 mg (30 ml) 1 gang dagligt | 600 mg 1 gang dagligt |
| 30-49 | 400 mg (20 ml) 1 gang dagligt | 600 mg 1 gang hver 48. time |
| < 30 (kræver ikke dialyse) | 200 mg (10 ml) 1 gang dagligt | 600 mg 1 gang hver 72. time |
| ESRD* | 120 mg (6 ml) 1 gang dagligt | 600 mg 1 gang hver 96. time |

* End stage renal disease (nyresygdom i slutstadiet)

** Hvis anvendelse af oral opløsning ikke er muligt.

De foreslåede dosismodifikationer er baseret på ekstrapolation, og det er derfor ikke sikkert, de er optimale. Sikkerhed og effekt af disse retningslinjer for doseringsjustering er ikke vurderet klinisk, hvorfor tæt klinisk monitorering hos disse patienter anbefales.

End stage renal disease-patienter

Til patienter med ESRD skal Sebivo indgives efter hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Justering af den anbefalede dosis Sebivo er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sebivos sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Sebivo tages oralt med eller uden mad. Tabletten må ikke tygges, deles eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig behandling af telbivudin med pegyleret eller standard interferon alfa (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Svære akutte eksacerbationer af kronisk hepatitis B er relativt hyppige og karakteriseres ved forbigående forhøjelse af serum-ALAT. Efter påbegyndelse af antiviral behandling kan serum-ALAT stige hos nogle patienter, mens serum HBV-DNA falder (se pkt. 4.8). I gennemsnit gik der 4-5 uger, før der forekom en eksacerbation hos de patienter, der fik behandling med telbivudin. Forhøjede ALAT-niveauer forekom hyppigere hos HBeAg-positive patienter end hos HBeAg-negative patienter. Hos patienter med kompenseret leversygdom ledsages denne forhøjelse af serum-ALAT i reglen ikke af forhøjede niveauer af serumbilirubin eller af andre tegn på leverinkompensation. Risikoen for leverinkompensation – og for en efterfølgende eksacerbation af hepatitis B – kan være forhøjet hos patienter med cirrose. Sådanne patienter skal derfor monitoreres tæt.

Hepatitiseksacerbationer er også beskrevet hos patienter, som har afsluttet behandling af hepatitis B. Forhøjede ALAT-niveauer efter afsluttet behandling er normalt forbundet med forhøjelser i serum-HBV-DNA-niveau, og hovedparten af disse tilfælde har vist sig at være selvbegrænsende. Ikke desto mindre er der også indberettet svære – og undertiden fatale – sygdoms-eksacerbationer efter behandlingen. Leverfunktionen skal derfor monitoreres med regelmæssige intervaller med både klinisk og laboratoriemæssig opfølgning i mindst 6 måneder efter ophør med hepatitis B-behandling.

Laktacidose

Sjældne tilfælde af laktacidose er blevet rapporteret efter markedsføring af telbivudine. Tilfældene var ofte sekundære til andre alvorlige sygdomme (f.eks. rhabdomyolyse) og/eller associeret med muskelrelaterede hændelser (f.eks. myopati, myositis). Hvis sekundær til andre sygdomme, var nogle tilfælde også associeret med pankreatitis, leversvigt/hepatisk steatose og nyresvigt. Dødelig udgang blev rapporteret i nogle tilfælde, hvor laktacidose var sekundært til rhabdomyolyse. Patienterne bør følges nøje.

Behandling med telbivudin skal seponeres, hvis der forekommer metabolisk acidose/laktacidose af ukendt ætiologi. Benigne symptomer fra fordøjelseskanalen, såsom kvalme, opkastning og mavesmerter, kan være tegn på udvikling af laktacidose.

Muskelvirkninger

Ved behandling med telbivudin er der rapporteret tilfælde af myopati og myalgi flere uger til måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.8). Post-marketing er der rapporteret tilfælde af rhabdomyolyse ved brug af telbivudin (se pkt. 4.8).

Myopati, defineret som persisterende uklarlagte muskelsmerter og/eller nedsat muskelkraft, skal uanset graden af stigninger i kreatininaseniveauer (CK) overvejes hos enhver patient med diffuse uforklarede myalgier, muskelømhed, nedsat muskelkraft eller myositis (defineret som myopati med histologisk evidens af muskelskade). Patienterne skal tilrådes straks at indberette uafklarede vedvarende muskelsmerter, muskelsmerter af kortere varighed, muskelømhed eller nedsat

muskelfunktion. Hvis nogle af disse symptomer er rapporteret, skal der udføres en grundig muskelundersøgelse for at vurdere muskelfunktionen. Telbivudinbehandling skal seponeres, hvis der diagnosticeres myopati.

Det vides ikke, om risikoen for myopati under behandling med telbivudin er forhøjet ved samtidig indgivelse af andre lægemidler, der forbindes med myopati (f.eks. statiner, fibrater eller ciclosporin). Læger, der overvejer samtidig behandling med andre midler, der associeres med myopati, skal omhyggeligt afveje potentielle fordele og risici og monitorere patienterne for eventuelle tegn og symptomer, der tyder på myopati.

Perifer neuropati

Hos patienter, der behandles med telbivudin, er perifer neuropati blevet rapporteret med frekvensen ikke almindelig. Hvis der er mistanke om perifer neuropati, bør behandling med telbivudin genovervejes (se pkt. 4.8).

I et studie blev der observeret en øget risiko for udvikling af perifer neuropati, når telbivudin og pegyleret interferon alfa-2a blev administreret samtidig (se pkt. 4.5). En sådan øget risiko kan ikke udelukkes for andre interferon-alfa (pegyleret eller standard). Derudover er fordelene ved kombination af telbivudin med interferon alfa (pegyleret eller standard) ikke fastslået på nuværende tidspunkt. Derfor er samtidig behandling af telbivudin med pegyleret eller standard interferon alfa kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Nyrefunktion

Telbivudin elimineres primært ved renal udskillelse. Justering af dosisinterval anbefales derfor hos patienter med kreatininclearance <50 ml/min, herunder patienter i hæmodialyse. Effekten af doseringsintervaljustering er ikke vurderet klinisk. Virologisk respons skal derfor monitoreres tæt hos patienter med øget doseringsinterval (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med cirrose uden dekomensation

Da der kun er begrænsede data tilgængelige (ca. 3 % af de inkluderede patienter havde cirrose), skal telbivudin anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med cirrose. Under og efter behandling skal disse patienter monitoreres tæt for kliniske, biokemiske og virologiske parametre, der associeres med hepatitis B.

Patienter med cirrose med dekomensation

Der er ikke tilstrækkelige effekt- eller sikkerhedsdata for patienter med dekomenseret cirrose.

Patienter med tidligere eksponering for nukleosid/nukleotidanaloger

In vitro var telbivudin ikke aktivt mod HBV-stammer indeholdende rtM204V/rtL180M eller rtM204I mutationer (se pkt. 5.1). Telbivudin-monoterapi er ikke en løsning for patienter med påvist lamivudin-resistent hepatitis B-virus-infektion. Det er usandsynligt, at patienter, der ikke opnåede virologisk respons efter behandling med lamivudin i mere end 24 uger, vil have fordel af telbivudin-monoterapi. På nuværende tidspunkt foreligger der ikke tilstrækkelige kliniske data til at vurdere fordele og ulemper ved at skifte til telbivudin for lamivudin-behandlede patienter, som opnåede komplet virologisk suppression med lamivudin.

Der foreligger ingen data vedr. telbivudin behandling til patienter med påvist adefovir-resistent hepatitis B-virus enkeltmutationer af rtN236T eller A181V. Resultater fra cellebaserede analyser viste, at adefovir-resistensassocieret substitution A181V havde 1,5- til ca. 4 gange reduceret følsomhed for telbivudin.

Levertransplanterede patienter

Man har ingen viden om telbivudins sikkerhed og effekt hos levertransplanterede patienter.

Ældre

Kliniske studier af telbivudin omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter ≥ 65 år til at afgøre, om denne patientgruppe responderer anderledes end yngre personer. I betragtning af den højere frekvens af nedsat nyrefunktion forårsaget af samtidig sygdom eller samtidig brug af andre lægemidler skal der generelt udvises forsigtighed, når Sebivo ordineres til ældre.

Andre specielle populationer

Sebivo er ikke blevet undersøgt hos co-inficerede hepatitis B-patienter (f.eks. patienter, der er co-inficerede med humant immundefektvirus [HIV], hepatitis C-virus [HCV] eller hepatitis D-virus [HDV]).

Generelt

Patienterne skal informeres om, at det ikke er påvist, at Sebivo reducerer risikoen for overførsel af HBV til andre ved seksuel kontakt eller blodkontaminering.

Telbivudin bør ikke bruges sammen med lamivudin, da det behandlingsrespons, der blev observeret for kombinationsterapi med telbivudin og lamivudin i et fase II-studie, var lavere end med telbivudin alene.

Der er på nuværende tidspunkt ingen effekt- og sikkerhedsdata for andre antivirale kombinationer med telbivudin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da telbivudin primært elimineres vha. renal udskillelse, kan samtidig administration af Sebivo og stoffer, som påvirker nyrefunktionen (så som aminoglykosider, loop-diuretika, platinpræparater, vancomycin, amphotericin B), påvirke plasmakoncentrationerne af telbivudin og/eller det samtidigt administrerede stof. En kombination af telbivudin og disse lægemidler bør anvendes med forsigtighed. Telbivudins farmakokinetik ved steady-state var uændret efter multidosisadministration i kombination med lamivudin, adefovir, dipivoxil, tenofoviridisoproxilfumarat, ciclosporin eller pegyleret interferon alfa-2a. Endvidere ændrer telbivudin ikke farmakokinetikken hos lamivudin, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarat eller ciclosporin. Der kunne ikke drages nogen definitiv konklusion vedrørende telbivudins virkninger på det pegylerede interferons farmakokinetik på grund af høj interindividuel koncentrationsvariabilitet for pegyleret interferon alfa-2a. Et klinisk studie, der undersøger kombinationen af telbivudin 600 mg daglig og pegyleret interferon alfa-2a, 180 mikrogram én gang ugentlig ved subkutan administration indikerer, at kombinationen er forbundet med en øget risiko for at udvikle perifer neuropati. Mekanismen bag dette er ikke kendt (se pkt. 4.4). Samtidig behandling af telbivudin med enhver præparat, der indeholder interferon alfa, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Telbivudin er ikke et substrat, en hæmmer eller inducer af cytokrom P450 (CYP450)-enzymet (se pkt. 5.2). Potential for CYP450-medierede lægemiddelinteraktioner, der involverer Sebivo, er derfor lille.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Dyrestudier viser ingen direkte skadelige virkninger i henhold til graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Studier med drægtige rotter og kaniner viste, at telbivudin passerer placenta. Studier med drægtige kaniner viste tidlig fødsel og/eller abort sekundært til maternel toksicitet.

Data fra anvendelse af telbivudin hos et begrænset antal gravide kvinder (mindre end 300 graviditeter) i første trimester indikerer ingen misdannelser. Data fra anvendelse af telbivudin hos et stort antal gravide kvinder (mere end 1000 graviditeter) i andet og tredje trimester indikerer ingen føtal/neonatal toksicitet.

Sebivo bør kun anvendes under graviditet, hvis fordelen for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Litteratur viser, at eksponering for telbivudin i graviditetens andet og/eller tredje trimester er vist at reducere risikoen for overførsel af HBV fra moder til nyfødt, hvis telbivudin gives sammen med hepatitis B immunglobulin og hepatitis B-vaccine.

Amning

Telbivudin udskilles i mælken hos rotter. Det vides ikke, om telbivudin udskilles i human mælk. Kvinder må ikke amme, hvis de tager Sebivo.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedr. telbivudins virkninger på mandlig eller kvindelig fertilitet. I toksikologiske reproduktionsstudier i voksne dyr var fertiliteten let nedsat, når både han- og hunrotter fik telbivudin. Bivirkninger på fertilitet var større i et separat studie i unge dyr, når begge køn fik telbivudin (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sebivo påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Vurderingen af bivirkninger er hovedsageligt baseret på to studier, NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015, hvor 1.699 patienter med kronisk hepatitis B fik behandling med telbivudin 600 mg/dag (n=847) eller lamivudin (n=852) i 104 uger.

De indberettede bivirkninger i de kliniske studier af 104 ugers varighed blev sædvanligvis klassificeret som milde eller moderate i sværhedsgrad. De mest almindelige bivirkninger var grad 3 eller 4 forhøjelser af kreatininkinase i blodet (6,8 %), træthed (4,4 %), hovedpine (3,0 %) og kvalme (2,6 %).

Tabeloversigt over bivirkninger

Tabel 2 lister bivirkningerne i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvens ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2 Bivirkninger

| | |
|--|--|
| Metabolisme og ernæring | |
| Sjælden* | Laktatacidose |
| Nervesystemet | |
| Almindelig | Svimmelhed, hovedpine |
| Ikke almindelig | Perifer neuropati, smagsforstyrrelse, nedsat følsomhed, paræstesi, iskias |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Almindelig | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig | Diarré, forhøjet s-lipase, kvalme, mavesmerter |
| Hud og subkutane væv | |
| Almindelig | Udslæt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Ikke almindelig | Myopati/myositis, artralgi, myalgi, smerte i ekstremiteterne, rygsmerter, muskelspasmer, smerter i nakken, smerter i siden |
| Sjælden* | Rabdomyolyse |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Almindelig | Træthed |
| Ikke almindelig | Utilpashed |
| Undersøgelser | |
| Almindelig | Forhøjet kreatinkinase i blodet, forhøjet alaninaminotransferase i blodet, forhøjet amylase i blodet |
| Ikke almindelig | Forhøjet aspartataminotransferase |

* Denne bivirkning er observeret under sikkerhedsovervågning efter produktets markedsførelse, men er ikke observeret i kontrollerede kliniske studier. Frekvenskategorien blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret over for telbivudin i kliniske studier (n=8.914).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kreatinkinaseforhøjelse

CK-forhøjelser af grad 3 eller 4 ($> 7x$ ULN) forekom i den samlede analyse fra NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015, af 104 ugers behandlingsvarighed hos 12,6 % af de telbivudin-behandlede patienter (n=847) og hos 4,0 % af de lamivudin-behandlede patienter (n=846). De fleste CK-forhøjelser var ikke-symptomgivende, og CK-værdierne faldt typisk inden det næste besøg på fortsat behandling.

ALAT-stigning

Hyppigheden af forhøjede ALAT-stigning under behandling i de to behandlingsgrupper ifølge AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) definition (ALAT-stigning >2x udgangsværdi og >10x ULN) er yderligere beskrevet i Tabel 3 herunder.

Tabel 3 Opsummering af ALAT-stigninger under behandling – data fra de poolede studier NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015

| ALAT-niveau: ALAT-stigning >2x udgangsværdi og >10x ULN | Lamivudin n/N (%) | Telbivudin n/N (%) |
|--|----------------------|-----------------------|
| I alt | 67/852 (7,9) | 41/847 (4,8) |
| Baseline til uge 24 | 25/852 (2,9) | 25/847 (3,0) |
| Uge 24 til slutningen af studiet | 44/837 (5,3) | 17/834 (2,0) |

Det anbefales at monitorere leverfunktionen periodisk under behandlingen (se pkt. 4.4).

Eksacerbationer af hepatitis B efter behandlingsophør

Svære akutte eksacerbationer af hepatitis B er beskrevet hos patienter, der er ophørt med anti-hepatitis B-behandling inklusive telbivudin (se pkt. 4.4).

Hyppigheden af ALAT-stigning efter behandlingsophør i de to behandlingsgrupper er yderligere beskrevet i tabel 4 herunder.

Tabel 4 Opsummering af ALAT-stigning efter behandling – data fra de poolede studier NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015

| | Lamivudine | Telbivudine |
|--|--------------|-------------|
| ALAT-niveau | n/N (%) | n/N (%) |
| ALAT-stigning >2x udgangsværdi og >10x ULN | 10/180 (5,6) | 9/154 (5,8) |

Resultater ved 208 uger

Efter 104 ugers behandling med telbivudin indgik 78 % af patienterne (530/680) fra NV-02B-007 (GLOBE)-studiet og 82 % (137/167) af patienterne fra NV-02B-015-studiet i CLDT600A2303-forlængelsesstudiet med fortsat behandling op til 208 uger (se pkt. 5.1).

Langtidssikkerhedspopulationen bestod af 655 patienter herunder 518 fra NV-02B-007 (GLOBE) og 137 fra NV-02B-015. Den totale sikkerhedsprofil fra den samlede analyse op til 104 og 208 uger var ens. Grad 3 eller 4 CK-forhøjelser forekom nylig hos 15,9 % af patienterne som blev behandlet med telbivudin i 208 uger. De fleste grad 3 eller 4 CK-forhøjelser var ikke-symptomgivende og forbigående.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen information om tilsigtet overdosering af telbivudin. Én forsøgsperson fik dog en utilsigtet overdosis, som ikke var symptomgivende. Testede doser op til 1.800 mg/dag, 3 gange højere end den anbefalede daglige dosis, er blevet tålt godt. Den maksimalt tolererede dosis for telbivudin er ikke fastsat. I tilfælde af en overdosering skal Sebivo seponeres, og der skal gives passende generel støttebehandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, hæmmere af nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptase, ATC-kode: J05AF11

Virkningsmekanisme

Telbivudin er en syntetisk tymidinnukleosidanalog med aktivitet rettet mod HBV-DNA-polymerase. Det fosforyleres effektivt af cellulære kinaser til den aktive trifosfatform, som har en intracellulær halveringstid på 14 timer. Telbivudin-5'-trifosfat hæmmer HBV-DNA-polymerase (revers transkriptase) ved at konkurrere med det naturlige substrat, tymidin 5'-trifosfat. Inkorporering af telbivudin-5'-trifosfat i viralt DNA medfører DNA-kæde-terminering, hvilket resulterer i hæmning af HBV-replikation.

Farmakodynamisk virkning

Telbivudin er en hæmmer af syntesen af både HBV's første streng ($EC_{50}=0,4-1,3 \mu\text{M}$) og anden streng ($EC_{50}=0,12-0,24 \mu\text{M}$) og viser en klar præference for at hæmme produktionen af anden streng. Derimod hæmmede telbivudin-5'-trifosfat i koncentrationer på op til $100 \mu\text{M}$ ikke de cellulære DNA-polymeraser α , β og γ . I analyser, der relaterede til mitokondriestruktur, funktion og DNA-indhold, udviste telbivudin ingen væsentlig toksisk virkning ved koncentrationer op til $10 \mu\text{M}$. Telbivudin forøgede ikke produktionen af mælkesyre *in vitro*.

Den antivirale aktivitet af telbivudin *in vitro* blev vurderet i den HBV-eksprimerende humane hepatoma-cellelinje 2.2.15. Den koncentration af telbivudin, som effektivt hæmmede 50 % af den virale syntese (EC_{50}), var ca. $0,2 \mu\text{M}$. Telbivudins antivirale aktivitet er specifik for hepatitis B-virus og relaterede hepadnavira. Telbivudin var ikke aktiv mod HIV *in vitro*. Fravær af aktivitet af telbivudin mod HIV er ikke blevet undersøgt i kliniske studier. Der er blevet rapporteret om forbigående reduktioner i HIV-1 RNA hos et lille antal patienter efter administration af telbivudin ved fravær af antiretrovirale behandling. Den kliniske betydning af disse reduktioner er ikke bestemt.

Klinisk erfaring

Sikkerhed og effekt af langtidsbehandling (104 uger) med Sebivo blev evvalueret i to aktivt kontrollerede kliniske studier, hvori der blev inkluderet 1.699 patienter med kronisk hepatitis B (NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015).

NV-02B-007 (GLOBE)-studiet

NV-02B-007 (GLOBE)-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, multinationalt fase III-studie af telbivudin sammenlignet med lamivudin i en behandlingsperiode på 104 uger. I studiet indgik 1.367 nukleosidnaive HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter med kronisk hepatitis B. Størstedelen af de inkluderede patienter var asiater. De mest almindelige HBV-genotyper var b (26 %) og c (51 %). Et lille antal (totalt 98) kaukasiske patienter blev behandlet med telbivudin. Den primære dataanalyse blev udført, efter at alle patienter havde nået uge 52.

HBeAg-positive patienter: Patienternes gennemsnitsalder var 32 år, 74 % var mænd, 82 % var asiater, 12 % var kaukasere og 6 % havde tidligere fået behandling med alfa-interferon.

HBeAg-negative patienter: Patienternes gennemsnitsalder var 43 år, 79 % var mænd, 65 % var asiater, 23 % var kaukasere og 11 % havde tidligere fået behandling med alfa-interferon.

Kliniske resultater ved uge 52

Kliniske og virologiske effekt-endepunkter blev vurderet separat i de HBeAg-positive og HBeAg-negative patientpopulationer. Det primære endepunkt for terapeutisk respons var et sammensat serologisk endepunkt, omfattende suppression af HBV-DNA til $<5 \log_{10}$ kopier/ml sammen med enten tab af serum-HBeAg eller normaliseret ALAT. De sekundære endepunkter omfattede histologisk respons, ALAT-normalisering og forskellige parametre for antiviral effekt.

Uanset udgangskaraktistika viste hovedparten af de patienter, der tog Sebivo, histologisk, virologisk, biokemisk og serologisk respons på behandlingen. Udgangsniveauer for ALAT $>2x$ ULN og udgangsværdier for HBV-DNA $<9 \log_{10}$ kopier/ml var ledsaget af en større grad af HBeAg serokonvertering blandt HBeAg-positive-patienter. Patienter, der opnåede HBV-DNA-niveauer $<3 \log_{10}$ kopier/ml inden uge 24, havde optimalt respons på behandlingen; omvendt havde patienter med HBV-DNA-niveauer $>4 \log_{10}$ kopier/ml ved uge 24 mindre favorable resultater ved uge 52.

Blandt HBeAg-positive patienter var telbivudin bedre end lamivudin mht. terapeutisk respons (75,3 % vs. 67,0 % respondenter; $p=0,0047$). Blandt HBeAg-negative patienter var telbivudin ikke dårligere end lamivudin (75,2 % og 77,2 % respondenter; $p=0,6187$). Kaukasisk etnicitet var forbundet med lavere behandlingsrespons for begge antivirale midler anvendt i NV-02B-007 (GLOBE)-studiet; den kaukasiske patientpopulation var dog meget begrænset ($n=98$).

I uge 24 havde 203 HBeAg-positive og 177 HBeAg-negative forsøgspersoner opnået ikke-detekterbare HBV-DNA-niveauer. Af disse HBeAg-positive personer havde 95 % stadig ikke-detekterbart HBV-DNA, 39 % havde opnået HBeAg-serokonvertering og 90 % havde opnået ALAT-normalisering i uge 52. 0,5 % udviste resistens i uge 48. Ligeledes havde 96 % af de HBeAg-negative personer fortsat ikke-detekterbart HBV-DNA og 79 % havde opnået ALAT-normalisering i uge 52. 0 % udviste resistens i uge 48.

Udvalgte virologiske, biokemiske og serologiske resultatparametre er vist i tabel 5 og histologisk respons i tabel 6.

Tabel 5 Virologiske, biokemiske og serologiske endepunkter i uge 52 i NV-02B-007 (GLOBE)-studiet

| 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) |
| Gennemsnitlig HBV-DNA-reduktion ift. udgangsværdi (\log_{10} kopier/ml) \pm SEM ^{1,2,3} | -6,45 (0,11) * | -5,54 (0,11) | -5,23 (0,13) * | -4,40 (0,13) |
| % patienter med ikke målbart HBV-DNA ved PCR | 60 %* | 40 % | 88 %* | 71 % |
| ALAT-normalisering ⁴ | 77 % | 75 % | 74 % | 79 % |
| HBeAg-serokonvertering ⁴ | 23 % | 22 % | - | - |
| HBeAg-tab ⁵ | 26 % | 23 % | - | - |

¹ SEM: Standard error of mean

² Roche COBAS Amplicor[®] PCR-analyse (nedre kvantificeringsgrænse \leq 300 kopier/ml).

³ HBeAg-positiv n=443 og 444, HBeAg-negativ n=219 og 219 for henholdsvis telbivudin- og lamivudingruppen. Forskellen i populationer er forårsaget af patientfracfald fra studiet og manglende HBV-DNA-undersøgelser ved uge 52.

⁴ HBeAg-positiv n=440 og 446, HBeAg-negativ n=203 og 207 for henholdsvis telbivudin- og lamivudingruppen. ALAT-normalisering kun vurderet hos patienter med ALAT >ULN ved studiestart.

⁵ n=432 og 442 for henholdsvis telbivudin- og lamivudingruppen. HBeAg-serokonvertering og -tab kun vurderet hos patienter med detekterbart HBeAg ved studiestart.

*p<0,0001

Tabel 6 Histologisk bedring og ændring ved Ishaks fibroscore i uge 52 i NV-02B-007 (GLOBE)-studiet

| | HBeAg-positiv (n=921) | | HBeAg-negativ (n=446) | |
|--|--|---|--|---|
| | Telbivudin 600 mg (n=384) ¹ | Lamivudin 100 mg (n=386) ¹ | Telbivudin 600 mg (n=199) ¹ | Lamivudin 100 mg (n=207) ¹ |
| Histologisk respons² | | | | |
| Bedring | 71 %* | 61 % | 71 % | 70 % |
| Ingen bedring | 17 % | 24 % | 21 % | 24 % |
| Ishaks fibroscore³ | | | | |
| Bedring | 42 % | 47 % | 49 % | 45 % |
| Ingen ændring | 39 % | 32 % | 34 % | 43 % |
| Forværring | 8 % | 7 % | 9 % | 5 % |
| Manglende biopsi i uge 52 | 12 % | 15 % | 9 % | 7 % |

¹ Patienter med >én dosis testmedicin med vurderbare leverbiopsier ved studiestart og Knodells histologiske aktivitetsindeks (HAI)-score >3 ved studiestart.
² Histologisk respons defineret som et >2 points fald i Knodells nekroinflammatoriske score ift. studiestart og ingen forværring af Knodells fibroscore.
³ Vedr. Ishaks fibroscore: Bedring målt som >1 points reduktion ved Ishaks fibroscore fra studiestart til uge 52.
 *p=0,0024

Kliniske resultater ved uge 104

Der blev demonstreret varig effekt hos patienter i fortsat telbivudinbehandling, idet kliniske resultater, i uge 104 hos patienter behandlet med telbivudin, var i overensstemmelse med dem, der blev observeret efter 52 uger

Blandt HBeAg-positive patienter var der i uge 104 tiltagende forskel i terapeutisk respons (63 % vs 48 %; p<0,0001) og vigtigste sekundære endepunkter (middel log₁₀ HBV-DNA reduktion; -5,74 vs -4,42; p<0,0001, ikke målbart HBV-DNA: 56 % vs 39 %; p<0,0001 og ALAT normalisering på 70 % vs 62 %) mellem henholdsvis telbivudin og lamivudin. Der var også en tendens mod højere hyppighed af HBeAg tab (35 % vs 29 %) og serokonvertering (30 % vs 25 %) for telbivudin. I undergruppen af patienter med baseline ALAT-niveauer ≥2x ULN (320), var der yderligere en signifikant højere andel af telbivudin-patienter i forhold til lamivudin-patienter, der modtog HBeAg serokonvertering i uge 104 (henholdsvis 36 % og 28 %).

Blandt HBeAg-negative patienter var forskellen i terapeutisk respons (78 % vs. 66 %) og i vigtigste sekundære endepunkter (middel log₁₀ HBV-DNA reduktion: -5,00 vs. -4,17, og ikke målbart HBV-DNA: 82 % vs. 57 %; p<0,0001) høj for telbivudin op til uge 104. ALAT normaliseringsrater (78 % vs. 70 %) vedblev at være højere i uge 104.

Forudsigelighed ved uge 24

I uge 24 havde 203 HBeAg-positive (44 %) og 177 HBeAg-negative (80 %) telbivudinbehandlede patienter opnået ikke målbare HBV-DNA-niveauer.

For både HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter var HBV-DNA resultaterne i uge 24 en prædikator for et farvorabelt langtidsresultat. Telbivudinbehandlede patienter, som opnåede ikke målbart HBV-DNA ved PCR i uge 24, havde højest forekomst af ikke målbart HBV-DNA og HBeAg serokonvertering (hos HBeAg-positive patienter), og den laveste samlede forekomst af virologisk gennembrud i uge 104.

Resultater i uge 104 baseret på HBV-DNA niveau i uge 24 for henholdsvis HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter er vist i Tabel 7.

Tabel 7 Vigtigste effekt endepunkter i uge 104 baseret på serum HBV-DNA niveau uge 24, telbivudinbehandlede patienter i NV-02B-007 (GLOBE)-studiet

| HBV-DNA uge 24 | Resultat af vigtigste endepunkter uge 104 baseret på resultat i uge 24 | | | | |
|--|--|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| | Terapeutisk respons n/N (%) | Ikke målbart HBV-DNA n/N (%) | HBeAg serokonvertering n/N (%) | ALAT normalisering n/N (%) | Virologisk gennembrud* n/N (%) |
| HBeAg-positiv | | | | | |
| <300 kopier/ml | 172/203 (85) | 166/203 (82) | 84/183 (46) | 160/194 (82) | 22/203 (11) |
| 300 kopier/ml til <3 log ₁₀ kopier/ml | 36/57 (63) | 35/57 (61) | 21/54 (39) | 40/54 (74) | 18/57 (32) |
| ≥3 log ₁₀ kopier/ml | 82/190 (43) | 54/190 (28) | 23/188 (12) | 106/184 (58) | 90/190 (47) |
| HBeAg-negativ | | | | | |
| <300 kopier/ml | 146/177 (82) | 156/177 (88) | N/A | 131/159 (82) | 11/177 (6) |
| 300 kopier/ml til <3 log ₁₀ kopier/ml | 13/18 (72) | 14/18 (78) | N/A | 13/17 (76) | 4/18 (22) |
| ≥3 log ₁₀ kopier/ml | 13/26 (50) | 12/26 (46) | N/A | 14/26 (54) | 12/26 (46) |

N/A = Ikke relevant

*Virologisk gennembrud: "1 log over nadir" definition fastsat uge 104

NV-02B-015 studiet

Resultaterne af effekt og sikkerhed fra NV-02B-007 (GLOBE)-studiet blev bekræftet i NV-02B-015-studiet. Dette studie er et fase-III, randomiseret, dobbeltblindet studie af telbivudin 600 mg givet én gang daglig sammenlignet med lamivudin 100 mg givet én gang daglig i en behandlingsperiode på 104 uger i 332 nukleosid-naive kroniske hepatitis B HBeAg-positive og HBeAg-negative kinesiske patienter.

CLDT600A2303-studiet - Kliniske resultater over 208 uger

CLDT600A2303-studiet var et åbent 104-ugers forlængelsesstudie hos patienter med kompenseret kronisk leversygdom B, der tidligere var behandlet med telbivudin i 2 år, inklusiv patienter fra studierne NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015. Effekt og sikkerhedsdata blev fremskaffet efter 156 og 208 uger med vedvarende telbivudin-behandling. Patienter med ikke målbart HBV-DNA ved uge 24 havde bedre resultater ved 156 og 208 uger (Tabel 8).

Tabel 8 Effektanalyser i samlede data fra NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 og CLDT600A2303 studierne

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

*Populationen uden viral resistens ved påbegyndelse i CLDT600A2303-studiet bestod af 502 patienter (293 HBeAg-positive og 209 HBeAg-negative).

CLDT600ACN04E1-studiet - Betydning af behandling på lever histologi

I CLDT600ACN04E1-studiet blev 57 patienter med tilgængelige parrede lever biopsier ved baseline og efter gennemsnitlig behandling i 260,8 uger evalueret for potentielle forandringer i lever histologi (38 HBeAg-positive og 19 HBeAg-negative patienter).

- Den gennemsnitlige Knodells nekroinflammatoriske score på 7,6 (SD 2,9) ved baseline blev forbedret ($p < 0,0001$) til 1,4 (SD 0,9) med en gennemsnitlig ændring på -6,3 (SD 2,8). Knodells nekroinflammatorisk score ≤ 3 (ingen eller minimal nekroinflammation) blev observeret hos 98,2 % (56/57) af patienterne.
- Den gennemsnitlige Ishak score på 2,2 (SD 1,1) ved baseline blev forbedret ($p < 0,0001$) til 0,9 (SD 1,0) med en gennemsnitlig ændring på -1,3 (SD 1,3). Ishak fibroscore ≤ 1 (ingen eller minimal fibrose) blev observeret hos 84,2 % (48/57) af patienterne.

Ændringer i Knodell nekroinflammatorisk og Ishak score var tilsvarende for HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter.

CLDT600A2303 - Varighed af HBeAg responser uden behandling

CLDT600A2303-studiet inkluderede HBeAg-positive patienter fra studierne NV-02B-007 (GLOBE) eller NV-02B-015 til opfølgning uden behandling. Disse patienter havde fuldført ≥ 52 uger med telbivudinbehandling, og havde udvist HBeAg tab i ≥ 24 uger med HBV-DNA $< 5 \log_{10}$ kopier/ml ved det sidste besøg med behandling. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 104 uger. Efter en gennemsnitlig opfølgningsperiode på 120 uger uden behandling, viste størstedelen af HBeAg-positive telbivudinbehandlede patienter vedvarende HBeAg tab (83,3 %; 25/30), og vedvarende HBeAg serokonvertering (79,2 %; 19/24). Patienter med vedvarende HBeAg serokonvertering havde en gennemsnitlig HBV-DNA på $3,3 \log_{10}$ kopier/ml; og 73,7 % havde HBV-DNA $< 4 \log_{10}$ kopier/ml.

Klinisk resistens

Genotypisk resistens test blev udført i NV-02B-007-studiet (GLOBE; n=680) hos patienter med virologisk tilbagefald (bekræftet øgning af $\geq 1 \log_{10}$ kopier/ml HBV-DNA fra nadir).

I uge 48 havde henholdsvis 5 % (23/458) og 2 % (5/222) af de HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter virologiske tilbagefald med målbare HBV resistensmutationer.

Studierne NV-02B-007 (GLOBE) og CLDT600A2303 - kumulative hyppigheder af genotypisk resistens

De originale analyser for kumulative hyppigheder af genotypisk resistens ved uge 104 og 208 var baseret på ITT populationen og inkluderede alle patienter, som fortsatte behandling op til 4 år uanset HBV-DNA-nivauer. Ud af de 680 telbivudinpatienter, som oprindeligt blev inkluderet i det pivotale studie NV-02B-007 (GLOBE), indgik 517 (76 %) i CLDT600A2303-studiet med fortsat telbivudinbehandling i op til 208 uger. Ud af disse 517 patienter havde 159 patienter (HBeAg-positive=135, HBeAg-negative=24) målbart HBV-DNA.

De kumulative genotypiske hyppigheder efter 104 uger var 25,1 % (115/458) for HBeAg-positive patienter og 10,8 % (24/222) for HBeAg-negative patienter.

I den samlede ITT population var den kumulative resistenshyppighed for HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter respektivt 40,8 % (131/321) og 18,9 % (37/196) efter 4 år.

De kumulative hyppigheder af genotypisk resistens blev også vurderet ved at anvende en matematisk model, hvor kun patienter med ikke målbart HBV-DNA ved starten af det pågældende år blev vurderet. De kumulative hyppigheder ved 4. år var 22,3 % for HBeAg-positive patienter og 16,0 % for HBeAg-negative patienter i denne analyse.

Hos patienter med viralt gennembrud efter 104 uger i NV-02B-007 (GLOBE) var resistens-raten lavere i patienter med HBV-DNA < 300 kopier/ml i uge 24, end i patienter med HBV-DNA ≥ 300 kopier/ml i uge 24. I HBeAg-positive patienter med HBV-DNA < 300 kopier/ml i uge 24, var resistensen 1 % (3/203) ved 48 uger og 9 % (18/203) i uge 104, mens hos patienter med HBV-DNA ≥ 300 kopier/ml var resistensen 8 % (20/247) ved 48 uger og 39 % (97/247) i uge 104. Hos HBeAg-negative patienter med HBV-DNA < 300 kopier/ml i uge 24, var resistensen 0 % (0/177) ved 48 uger og 5 % (9/177) i uge 104, mens hos patienter med HBV-DNA ≥ 300 kopier/ml var resistensen 11 % (5/44) ved 48 uger og 34 % (15/44) i uge 104.

Genotypemutationsmønster og krydsresistens

Genotypeanalyse af 203 vurderbare prøvepar med HBV-DNA ≥ 1.000 kopier/ml i uge 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) viste, at den hyppigste mutation, som var forbundet med telbivudinresistens, var rtM204I. Telbivudinresistens var ofte forbundet med mutationerne rtL180M og rtL801/V og sjældent med mutationerne rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I og rtA200V. Baseline faktorer, som var forbundet med udvikling af genotypisk lægemiddelresistens, inkluderede: lamivudinbehandling, højere baseline HBV-DNA, lavere baseline serum ALAT, og øget kropsvægt/BMI. Parametre der, under behandling i uge 24, kunne forudsige udvikling af lægemiddelresistent virus efter 104 uger, var HBV-DNA > 300 kopier/ml og øgning af serum ALAT.

Genotypeanalyse af 50 HBV-dyrkninger fra telbivudinbehandlede patienter i uge 208 (CLDT600A2303) viste en resistensprofil tilsvarende den, som blev rapporteret i uge 104. Omdannelse ved position 80, 180 og polymorf position 91, 229 blev altid påvist i sekvenser, som havde M204I-mutation, der bekræfter genotyperesistens. Disse mutationer er sandsynligvis kompensatoriske mutationer. Én isoleret rtM204V-mutation og to rtM204I/V/M-mutationer blev rapporteret hos patienter i behandling med telbivudin, som oplevede viralt gennembrud op til uge 208. Ingen nye mutationer blev rapporteret.

Der er set krydsresistens hos HBV-nukleosidanaloger. Ved cellebaserede analyser havde lamivudinresistente HBV-stammer med enten rtM204I-mutationen eller rtL180M/rtM204V-dobbeltmutationen ≥ 1.000 gange mindre følsomhed for telbivudin. HBV, der indkodede de adefovirresistens-associerede substitutioner, rtN236T eller rtA181V, havde henholdsvis omkring 0,3- og 4-gange ændring i følsomhed for telbivudin i cellekultur (se pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for enkeltdosis- og flerdosis telbivudin blev vurderet på raske forsøgspersoner og patienter med kronisk hepatitis B. Telbivudins farmakokinetik blev ikke evalueret med den anbefalede dosis på 600 mg i patienter med kronisk hepatitis B. Telbivudins farmakokinetik er dog den samme hos begge populationer.

Absorption

Efter oral administration af en enkeltdosis på 600 mg telbivudin til raske forsøgspersoner (n=42) var den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) af telbivudin $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (middel \pm SD). Koncentrationen forekom gennemsnitligt 3,0 timer efter dosis. Telbivudinarealet under plasmakoncentration/tid-kurven ($AUC_{0-\infty}$) var $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g} \cdot \text{t/ml}$ (middel \pm SD). Interpersonvariabilitet (CV %) mht. parametre for systemisk eksponering (C_{max} , AUC) var typisk ca. 30 %.

Virkning af mad på oral absorption

Telbivudinabsorption og -eksponering blev ikke påvirket, når en enkeltdosis på 600 mg blev indgivet sammen med mad.

Fordeling

In vitro-bindingen af telbivudin til humane plasmaproteiner er lav (3,3 %).

Biotransformation

Der blev ikke detekteret metabolitter af telbivudin efter administration af ^{14}C -telbivudin til mennesker. Telbivudin er ikke et substrat, en hæmmer eller inducer af det cytokrome P450 (CYP450)-enzymssystem.

Elimination

Efter at have nået maksimal koncentration aftog eliminationen af telbivudin fra plasma biekspontielt med en terminal eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) på $41,8 \pm 11,8$ timer. Telbivudin elimineres primært ved urinudskillelse af uomodannet stof. Den renale clearance af telbivudin nærmer sig normal glomerulær filtrations hastighed, hvilket tyder på, at filtration er den vigtigste udskillelsesmekanisme. Ca. 42 % af dosis genfindes i urinen over 7 dage efter en oral enkeltdosis på 600 mg telbivudin. Da renal udskillelse er den fremherskende eliminationsvej har patienter med moderat til svær renal dysfunktion og patienter i hæmodialyse behov for en justering af dosisinterval (se pkt. 4.2).

Linearitet/non-linearitet

Telbivudins farmakokinetik er dosisproportional gennem området 25 til 1.800 mg. Steady-state blev opnået efter 5-7 dage efter administration 1 gang dagligt med en omtrentlig 1,5 gange stor akkumulation ved systemisk eksponering, hvilket tyder på en effektiv akkumulationshalveringstid på ca. 15 timer. Efter administration 1 gang dagligt af telbivudin 600 mg var laveste plasmakoncentrationer ved steady-state ca. 0,2-0,3 µg/ml.

Specielle populationer

Køn

Der er ingen signifikante kønsrelaterede forskelle i telbivudins farmakokinetik.

Race

Der er ingen signifikante racerelaterede forskelle i telbivudins farmakokinetik.

Pædiatriske patienter og ældre (65 år eller ældre)

Der er ikke udført farmakokinetiske studier hos pædiatriske eller ældre personer.

Nedsat nyrefunktion

Telbivudins enkeltdosisfarmakokinetik (200, 400 og 600 mg) er blevet vurderet hos patienter (uden kronisk hepatitis B) med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (målt ved kreatininclearance). På basis af de resultater, der er vist i Tabel 9, anbefales justering af dosisintervallet for telbivudin hos patienter med kreatininclearance på <50 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tabel 9 Farmakokinetiske parametre (middel ± SD) for telbivudin hos forsøgspersoner med forskellige grader af nyrefunktion

| | Nyrefunktion (kreatininclearance i ml/min) | | | | |
|----------------------------|--|------------------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| | Normal (>80) (n=8) 600 mg | Mild (50-80) (n=8) 600 mg | Moderat (30-49) (n=8) 400 mg | Svær (<30) (n=6) 200 mg | ESRD/ Hæmodialyse (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•t/ml) | 28,5±9,6 | 32,5±10,1 | 36,0±13,2 | 32,5±13,2 | 67,4±36,9 |
| CL_{RENAL} (ml/min) | 126,7±48,3 | 83,3±20,0 | 43,3±20,0 | 11,7±6,7 | - |

Patienter med nedsat nyrefunktion i hæmodialyse

Hæmodialyse (op til 4 timer) reducerer systemisk telbivudineksponering med ca. 23 %. Efter justering af dosisinterval iht. kreatininclearance er yderligere dosismodifikation ikke nødvendig under rutinemæssig hæmodialyse (se pkt. 4.2). Telbivudin skal administreres efter hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Telbivudins farmakokinetik er blevet undersøgt hos patienter (uden kronisk hepatitis B) med forskellige grader af nedsat leverfunktion og hos enkelte patienter med dekompenseret leversygdom. Telbivudins farmakokinetik var ikke signifikant ændret for forsøgspersoner med nedsat leverfunktion sammenlignet med personer uden nedsat leverfunktion. Resultaterne fra disse undersøgelser tyder på, at det ikke er nødvendigt at reducere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Telbivudin viste intet karcinogent potentiale. Standardtest af reproduktionstoksikologi viste ingen evidens for en direkte toksisk virkning af telbivudin. I kaniner blev doser af telbivudin, der fremkaldte eksponeringsniveauer på 37 gange dem, der blev set hos mennesker på den terapeutiske dosis (600 mg), sat i forbindelse med en øget incidens af abort og tidlig fødsel. Denne virkning blev anset for at være sekundær til maternel toksicitet.

Fertilitet blev vurderet i konventionelle undersøgelser udført på voksne rotter og som en del af en toksikologiundersøgelse i unge dyr.

I voksne rotter var fertiliteten nedsat, når både han- og hunrotter blev behandlet med telbivudin ved doser på 500 eller 1.000 mg/kg/dag (lavere fertilitetsindeks sammelignet med kontrolgruppen). Der var ingen abnormiteter i sædmorfologi eller -funktion, og testikler og ovarier var histologisk almindelige.

Der er ikke set tegn på nedsat fertilitet i andre studier, når enten han- eller hunrotter blev behandlet med doser på op til 2.000 mg/kg/dag og parret med ubehandlede rotter (systemiske eksponeringsniveauer ca. 6-14 gange højere end dem, der er opnået i mennesker).

I den juvenile toksikologiundersøgelse blev unge rotter behandlet fra dag 14 til dag 70 post partum og parret med rotter, der fik den samme behandling (ingen søskendeparringer). Der sås nedsat fertilitet hos par, der fik ≥ 1.000 mg/kg/dag vist ved nedsættelse i fertilitets- og parringsindeks og nedsat konceptionshyppighed. Ovarie- og livmoderparametrene for de hunner, der ynglede med succes, var dog upåvirkede.

NOAEL (no observed adverse effect level) for virkninger på fertilitet eller parringparametre var 250 mg/kg/dag, hvilket gav eksponeringsniveauer på 2,5 til 2,8 gange højere end de niveauer, der blev opnået hos mennesker med normal nyrefunktion ved den terapeutiske dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon
Natriumstivelsesglycolat
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Titandioxid (E171)
Macrogol
Talcum
HyPromellose

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC-blisters

Pakningsstørrelser: 28 eller 98 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. april 2007
Dato for seneste fornyelse: 16. december 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sebivo 20 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml indholder 20 mg telbivudin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: En dosis på 600 mg (30 ml) oral opløsning indeholder ca. 47 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Klar, farveløs til svagt gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sebivo er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos voksne patienter med kompenseret leversygdom og bevis for virusreplikation, vedvarende forhøjede niveauer af serum-alaninaminotransferase (ALAT) og histologiske tegn på aktiv inflammation og/eller fibrose.

Påbegyndelse af Sebivo behandling bør kun overvejes når brugen af alternative antivirale midler med en højere genetisk resistensbarriere ikke er tilgængelig eller egnet.

Se pkt. 5.1 for detaljer om den kliniske undersøgelse og de specifikke patientkarakteristika, som denne indikation er baseret på.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis B-infektion.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis Sebivo er 30 ml, svarende til 600 mg, 1 gang dagligt.

Monitorering under behandling

Respons i uge 24 under behandling er vist at kunne forudsige længere behandlingsrespons (se Tabel 7 i pkt. 5.1). HBV-DNA-niveauer bør monitoreres i uge 24 under behandlingen for at sikre komplet virologisk suppression (HBV-DNA mindre end 300 kopier/ml). Ændring af behandling bør overvejes til patienter med målbart HBV-DNA efter 24 ugers behandling.

HBV-DNA bør monitoreres hver 6. måned for at sikre vedvarende respons. Hvis patienter testes positive for HBV-DNA til enhver tid efter den initiale respons, bør ændring af behandling overvejes. Optimal behandling bør kontrolleres ved test for resistens.

Behandlingsvarighed

Den optimale behandlingsvarighed er ikke kendt. Behandlingsophør skal overvejes i følgende situationer:

- Hos HBeAg-positive patienter uden cirrose skal behandlingen mindst gives i 6-12 måneder efter HBeAg-serokonvertering (clearing af HBeAg og HBV-DNA med påvisning af anti-HBe) er bekræftet eller indtil HBsAg-serokonvertering eller der er bevis for ophør af effekt. Serum ALAT og HBV-DNA-niveauer bør overvåges regelmæssigt efter afslutning af behandlingen for at bestemme ethvert virologisk tilbagefald.
- Hos HBeAg-negative patienter uden cirrose skal behandlingen mindst gives indtil HBsAg-serokonvertering, eller indtil der er tegn på ophør af effekt. Hvis behandlingen forlænges i mere end 2 år, anbefales det at udføre regelmæssige revurderinger for at få bekræftet, at det er hensigtsmæssigt at fortsætte den valgte behandling for patienten.

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, kan patienten tage den glemte dosis indtil 4 timer før den næste planlagte dosis. Den næste dosis skal tages til sædvanlig tid.

Ældre (over 65 år)

Der foreligger ingen data, der støtter en specifik dosisanbefaling til patienter over 65 år (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Justering af den anbefalede dosis af telbivudin er ikke nødvendig hos patienter, hvis kreatininclearance er ≥ 50 ml/min. Justering af dosis er påkrævet hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet (end-stage renal disease (ESRD)) i hæmodialyse. Som vist i Tabel 1 herunder, anbefales en reduktion i den daglige dosis ved hjælp af Sebivo oral opløsning. Hvis det ikke er muligt at bruge den orale opløsning, kan Sebivo filmovertrukne tabletter bruges som et alternativ, og doseringen skal justeres ved at øge tidsintervallet mellem doserne, som vist i Tabel 1.

Tabel 1 Justering af doseringsregime for Sebivo hos patienter med nedsat nyrefunktion

| Kreatininclearance (ml/min) | Telbivudin 20 mg/ml oral opløsning Daglig dosisjustering | Telbivudin 600 mg filmovertrukne tabletter Alternativ** dosisjustering med øgede doseringsintervaller |
|------------------------------|---|--|
| ≥ 50 | 600 mg (30 ml) 1 gang dagligt | 600 mg 1 gang dagligt |
| 30-49 | 400 mg (20 ml) 1 gang dagligt | 600 mg 1 gang hver 48. time |
| < 30 (kræver ikke dialyse) | 200 mg (10 ml) 1 gang dagligt | 600 mg 1 gang hver 72. time |
| ESRD* | 120 mg (6 ml) 1 gang dagligt | 600 mg 1 gang hver 96. time |

* End stage renal disease (nyresygdom i slutstadiet)

** Hvis anvendelse af oral opløsning ikke er muligt.

De foreslåede dosismodifikationer er baseret på ekstrapolation, og det er derfor ikke sikkert, de er optimale. Sikkerhed og effekt af disse retningslinjer for doseringsjustering er ikke vurderet klinisk, hvorfor tæt klinisk monitorering hos disse patienter anbefales.

End stage renal disease-patienter

Til patienter med ESRD skal Sebivo indgives efter hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Justering af den anbefalede dosis Sebivo er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sebivos sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Sebivo tages oralt med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig behandling af telbivudin med pegyleret eller standard interferon alfa (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Svære akutte eksacerbationer af kronisk hepatitis B er relativt hyppige og karakteriseres ved forbigående forhøjelse af serum-ALAT. Efter påbegyndelse af antiviral behandling kan serum-ALAT stige hos nogle patienter, mens serum HBV-DNA falder (se pkt. 4.8). I gennemsnit gik der 4-5 uger, før der forekom en eksacerbation hos de patienter, der fik behandling med telbivudin. Forhøjede ALAT-niveauer forekom hyppigere hos HBeAg-positive patienter end hos HBeAg-negative patienter. Hos patienter med kompenseret leversygdom ledsages denne forhøjelse af serum-ALAT i reglen ikke af forhøjede niveauer af serumbilirubin eller af andre tegn på leverinkompensation. Risikoen for leverinkompensation – og for en efterfølgende eksacerbation af hepatitis B – kan være forhøjet hos patienter med cirrose. Sådanne patienter skal derfor monitoreres tæt.

Hepatitiseksacerbationer er også beskrevet hos patienter, som har afsluttet behandling af hepatitis B. Forhøjede ALAT-niveauer efter afsluttet behandling er normalt forbundet med forhøjelser i serum-HBV-DNA-niveau, og hovedparten af disse tilfælde har vist sig at være selvbegrænsende. Ikke desto mindre er der også indberettet svære – og undertiden fatale – sygdoms-eksacerbationer efter behandlingen. Leverfunktionen skal derfor monitoreres med regelmæssige intervaller med både klinisk og laboratoriemæssig opfølgning i mindst 6 måneder efter ophør med hepatitis B-behandling.

Laktatacidose

Sjældne tilfælde af laktatacidose er blevet rapporteret efter markedsføring af telbivudine. Tilfældene var ofte sekundære til andre alvorlige sygdomme (f.eks. rhabdomyolyse) og/eller associeret med muskelrelaterede hændelser (f.eks. myopati, myositis). Hvis sekundær til andre sygdomme, var nogle tilfælde også associeret med pankreatitis, leversvigt/hepatisk steatose og nyresvigt. Dødelig udgang blev rapporteret i nogle tilfælde, hvor laktatacidose var sekundært til rhabdomyolyse. Patienterne bør følges nøje.

Behandling med telbivudin skal seponeres, hvis der forekommer metabolisk acidose/laktatacidose af ukendt ætiologi. Benigne symptomer fra fordøjelseskanalen, såsom kvalme, opkastning og mavesmerter, kan være tegn på udvikling af laktatacidose.

Muskelvirkninger

Ved behandling med telbivudin er der rapporteret tilfælde af myopati og myalgi flere uger til måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.8). Post-marketing er der rapporteret tilfælde af rhabdomyolyse ved brug af telbivudin (se pkt. 4.8).

Myopati, defineret som persisterende uklarlagte muskelsmerter og/eller nedsat muskelkraft, skal uanset graden af stigninger i kreatininaseniveauer (CK) overvejes hos enhver patient med diffuse uforklarede myalgier, muskelømheden, nedsat muskelkraft eller myositis (defineret som myopati med histologisk evidens af muskelskade). Patienterne skal tilrådes straks at indberette uafklarede vedvarende muskelsmerter, muskelsmerter af kortere varighed, muskelømheden eller nedsat muskelkraft. Hvis nogle af disse symptomer er rapporteret, skal der udføres en grundig muskelundersøgelse for at vurdere muskelfunktionen. Telbivudinbehandling skal seponeres, hvis der diagnosticeres myopati.

Det vides ikke, om risikoen for myopati under behandling med telbivudin er forhøjet ved samtidig indgivelse af andre lægemidler, der forbindes med myopati (f.eks. statiner, fibrater eller ciclosporin). Læger, der overvejer samtidig behandling med andre midler, der associeres med myopati, skal omhyggeligt afveje potentielle fordele og risici og monitorere patienterne for eventuelle tegn og symptomer, der tyder på myopati.

Perifer neuropati

Hos patienter, der behandles med telbivudin, er perifer neuropati blevet rapporteret med frekvensen ikke almindelig. Hvis der er mistanke om perifer neuropati, bør behandling med telbivudin genovervejes (se pkt. 4.8).

I et studie blev der observeret en øget risiko for udvikling af perifer neuropati, når telbivudin og pegyleret interferon alfa-2a blev administreret samtidig (se pkt. 4.5). En sådan øget risiko kan ikke udelukkes for andre interferon-alfa (pegyleret eller standard). Derudover er fordelene ved kombination af telbivudin med interferon alfa (pegyleret eller standard) ikke fastslået på nuværende tidspunkt. Derfor er samtidig behandling af telbivudin med pegyleret eller standard interferon alfa kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Nyrefunktion

Telbivudin elimineres primært ved renal udskillelse. Justering af dosisinterval anbefales derfor hos patienter med kreatininclearance <50 ml/min, herunder patienter i hæmodialyse. Effekten af doseringsintervaljustering er ikke vurderet klinisk. Virologisk respons skal derfor monitoreres tæt hos patienter med øget doseringsinterval (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med cirrose uden dekomensation

Da der kun er begrænsede data tilgængelige (ca. 3 % af de inkluderede patienter havde cirrose), skal telbivudin anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med cirrose. Under og efter behandling skal disse patienter monitoreres tæt for kliniske, biokemiske og virologiske parametre, der associeres med hepatitis B.

Patienter med cirrose med dekomensation

Der er ikke tilstrækkelige effekt- eller sikkerhedsdata for patienter med dekomenseret cirrose.

Patienter med tidligere eksponering for nukleosid/nukleotidanaloger

In vitro var telbivudin ikke aktivt mod HBV-stammer indeholdende rtM204V/rtL180M eller rtM204I mutationer (se pkt. 5.1). Telbivudin-monoterapi er ikke en løsning for patienter med påvist lamivudin-resistent hepatitis B-virus-infektion. Det er usandsynligt, at patienter, der ikke opnåede virologisk respons efter behandling med lamivudin i mere end 24 uger, vil have fordel af telbivudin-monoterapi. På nuværende tidspunkt foreligger der ikke tilstrækkelige kliniske data til at vurdere fordele og ulemper ved at skifte til telbivudin for lamivudin-behandlede patienter, som opnåede komplet virologisk suppression med lamivudin.

Der foreligger ingen data vedr. telbivudin behandling til patienter med påvist adefovir-resistent hepatitis B-virus enkeltmutationer af rtN236T eller A181V. Resultater fra cellebaserede analyser viste, at adefovir-resistensassocieret substitution A181V havde 1,5- til ca. 4 gange reduceret følsomhed for telbivudin.

Levertransplanterede patienter

Man har ingen viden om telbivudins sikkerhed og effekt hos levertransplanterede patienter.

Ældre

Kliniske studier af telbivudin omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter ≥ 65 år til at afgøre, om denne patientgruppe responderer anderledes end yngre personer. I betragtning af den højere frekvens af nedsat nyrefunktion forårsaget af samtidig sygdom eller samtidig brug af andre lægemidler skal der generelt udvises forsigtighed, når Sebivo ordineres til ældre.

Andre specielle populationer

Sebivo er ikke blevet undersøgt hos co-inficerede hepatitis B-patienter (f.eks. patienter, der er co-inficerede med humant immundefektvirus [HIV], hepatitis C-virus [HCV] eller hepatitis D-virus [HDV]).

Generelt

Patienterne skal informeres om, at det ikke er påvist, at Sebivo reducerer risikoen for overførsel af HBV til andre ved seksuel kontakt eller blodkontaminering.

Telbivudin bør ikke bruges sammen med lamivudin, da det behandlingsrespons, der blev observeret for kombinationsterapi med telbivudin og lamivudin i et fase II-studie, var lavere end med telbivudin alene.

Der er på nuværende tidspunkt ingen effekt- og sikkerhedsdata for andre antivirale kombinationer med telbivudin.

Indholdsstoffer

Sebivo oral opløsning indeholder ca. 47 mg natrium per 600 mg dosis (30 ml), hvilket der skal tages hensyn til hos patienter på kontrolleret natrium diæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da telbivudin primært elimineres vha. renal udskillelse, kan samtidig administration af Sebivo og stoffer, som påvirker nyrefunktionen (så som aminoglykosider, loop-diuretika, platinpræparater, vancomycin, amphotericin B), påvirke plasmakoncentrationerne af telbivudin og/eller det samtidigt administrerede stof. En kombination af telbivudin og disse lægemidler bør anvendes med forsigtighed. Telbivudins farmakokinetik ved steady-state var uændret efter multidosisadministration i kombination med lamivudin, adefovir, dipivoxil, tenofoviridisoproxilfumarat, ciclosporin eller pegyleret interferon alfa-2a. Endvidere ændrer telbivudin ikke farmakokinetikken hos lamivudin, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarat eller ciclosporin. Der kunne ikke drages nogen definitiv konklusion vedrørende telbivudins virkninger på det pegylerede interferons farmakokinetik på grund af høj interindividuel koncentrationsvariabilitet for pegyleret interferon alfa-2a. Et klinisk studie, der undersøger kombinationen af telbivudin 600 mg daglig og pegyleret interferon alfa-2a, 180 mikrogram én gang ugentlig ved subkutan administration indikerer, at kombinationen er forbundet med en øget risiko for at udvikle perifer neuropati. Mekanismen bag dette er ikke kendt (se pkt. 4.4). Samtidig behandling af telbivudin med enhver præparat, der indeholder interferon alfa, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Telbivudin er ikke et substrat, en hæmmer eller inducer af cytokrom P450 (CYP450)-enzymssystemet (se pkt. 5.2). Potentialet for CYP450-medierede lægemiddelinteraktioner, der involverer Sebivo, er derfor lille.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Dyrestudier viser ingen direkte skadelige virkninger i henhold til graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Studier med drægtige rotter og kaniner viste, at telbivudin passerer placenta. Studier med drægtige kaniner viste tidlig fødsel og/eller abort sekundært til maternel toksicitet.

Data fra anvendelse af telbivudin hos et begrænset antal gravide kvinder (mindre end 300 graviditeter) i første trimester indikerer ingen misdannelser. Data fra anvendelse af telbivudin hos et stort antal gravide kvinder (mere end 1000 graviditeter) i andet og tredje trimester indikerer ingen føtal/neonatal toksicitet.

Sebivo bør kun anvendes under graviditet, hvis fordelen for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Litteratur viser, at eksponering for telbivudin i graviditetens andet og/eller tredje trimester er vist at reducere risikoen for overførsel af HBV fra moder til nyfødt, hvis telbivudin gives sammen med hepatitis B immunglobulin og hepatitis B-vaccine.

Amning

Telbivudin udskilles i mælken hos rotter. Det vides ikke, om telbivudin udskilles i human mælk. Kvinder må ikke amme, hvis de tager Sebivo.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedr. telbivudins virkninger på mandlig eller kvindelig fertilitet. I toksikologiske reproduktionsstudier i voksne dyr var fertiliteten let nedsat, når både han- og hunrotter fik telbivudin. Bivirkninger på fertilitet var større i et separat studie i unge dyr, når begge køn fik telbivudin (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sebivo påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Vurderingen af bivirkninger er hovedsageligt baseret på to studier, NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015, hvor 1.699 patienter med kronisk hepatitis B fik behandling med telbivudin 600 mg/dag (n=847) eller lamivudin (n=852) i 104 uger.

De indberettede bivirkninger i de kliniske studier af 104 ugers varighed blev sædvanligvis klassificeret som milde eller moderate i sværhedsgrad. De mest almindelige bivirkninger var grad 3 eller 4 forhøjelser af kreatininkinase i blodet (6,8 %), træthed (4,4 %), hovedpine (3,0 %) og kvalme (2,6 %).

Tabeloversigt over bivirkninger

Tabel 2 lister bivirkningerne i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvens ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2 Bivirkninger

| | |
|--|--|
| Metabolisme og ernæring | |
| Sjælden* | Laktatacidose |
| Nervesystemet | |
| Almindelig | Svimmelhed, hovedpine |
| Ikke almindelig | Perifer neuropati, smagsforstyrrelse, nedsat følsomhed, paræstesi, iskias |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Almindelig | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig | Diarré, forhøjet s-lipase, kvalme, mavesmerter |
| Hud og subkutane væv | |
| Almindelig | Udslæt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Ikke almindelig | Myopati/myositis, artralgi, myalgi, smerte i ekstremiteterne, rygsmarter, muskelspasmer, smerter i nakken, smerter i siden |
| Sjælden* | Rabdomyolyse |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Almindelig | Træthed |
| Ikke almindelig | Utilpashed |
| Undersøgelser | |
| Almindelig | Forhøjet kreatininkinase i blodet, forhøjet alaninaminotransferase i blodet, forhøjet amylase i blodet |
| Ikke almindelig | Forhøjet aspartataminotransferase |

* Denne bivirkning er observeret under sikkerhedsovervågning efter produktets markedsførelse, men er ikke observeret i kontrollerede kliniske studier. Frekvenskategorien blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret over for telbivudin i kliniske studier (n=8.914).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kreatinkinaseforhøjelse

CK-forhøjelser af grad 3 eller 4 (>7x ULN) forekom i den samlede analyse fra NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015, af 104 ugers behandlingsvarighed hos 12,6 % af de telbivudin-behandlede patienter (n=847) og hos 4,0 % af de lamivudin-behandlede patienter (n=846). De fleste CK-forhøjelser var ikke-symptomgivende, og CK-værdierne faldt typisk inden det næste besøg på fortsat behandling.

ALAT-stigning

Hyppigheden af forhøjede ALAT-stigning under behandling i de to behandlingsgrupper ifølge AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) definition (ALAT-stigning >2x udgangsværdi og >10x ULN) er yderligere beskrevet i Tabel 3 herunder.

Tabel 3 Opsummering af ALAT-stigninger under behandling – data fra de poolede studier NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015

| ALAT-niveau: ALAT-stigning >2x udgangsværdi og >10x ULN | Lamivudin n/N (%) | Telbivudin n/N (%) |
|--|----------------------|-----------------------|
| I alt | 67/852 (7,9) | 41/847 (4,8) |
| Baseline til uge 24 | 25/852 (2,9) | 25/847 (3,0) |
| Uge 24 til slutningen af studiet | 44/837 (5,3) | 17/834 (2,0) |

Det anbefales at monitorere leverfunktionen periodisk under behandlingen (se pkt. 4.4).

Eksacerbationer af hepatitis B efter behandlingsophør

Svære akutte eksacerbationer af hepatitis B er beskrevet hos patienter, der er ophørt med anti-hepatitis B-behandling inklusive telbivudin (se pkt. 4.4).

Hyppigheden af ALAT-stigning efter behandlingsophør i de to behandlingsgrupper er yderligere beskrevet i tabel 4 herunder.

Tabel 4 Opsummering af ALAT-stigning efter behandling – data fra de poolede studier NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015

| | Lamivudine n/N (%) | Telbivudine n/N (%) |
|--|-----------------------|------------------------|
| ALAT-niveau | n/N (%) | n/N (%) |
| ALAT-stigning >2x udgangsværdi og >10x ULN | 10/180 (5,6) | 9/154 (5,8) |

Resultater ved 208 uger

Efter 104 ugers behandling med telbivudin indgik 78 % af patienterne (530/680) fra NV-02B-007 (GLOBE)-studiet og 82 % (137/167) af patienterne fra NV-02B-015-studiet i CLDT600A2303-forlængelsesstudiet med fortsat behandling op til 208 uger (se pkt. 5.1).

Langtidssikkerhedspopulationen bestod af 655 patienter herunder 518 fra NV-02B-007 (GLOBE) og 137 fra NV-02B-015. Den totale sikkerhedsprofil fra den samlede analyse op til 104 og 208 uger var ens. Grad 3 eller 4 CK-forhøjelser forekom nylig hos 15,9 % af patienterne som blev behandlet med telbivudin i 208 uger. De fleste grad 3 eller 4 CK-forhøjelser var ikke-symptomgivende og forbigående.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen information om tilsigtet overdosering af telbivudin. Én forsøgsperson fik dog en utilsigtet overdosis, som ikke var symptomgivende. Testede doser op til 1.800 mg/dag, 3 gange højere end den anbefalede daglige dosis, er blevet tålt godt. Den maksimalt tolererede dosis for telbivudin er ikke fastsat. I tilfælde af en overdosering skal Sebivo seponeres, og der skal gives passende generel støttebehandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, hæmmere af nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptase, ATC-kode: J05AF11

Virkningsmekanisme

Telbivudin er en syntetisk tymidinnukleosidanalogue med aktivitet rettet mod HBV-DNA-polymerase. Det fosforyleres effektivt af cellulære kinaser til den aktive trifosfatform, som har en intracellulær halveringstid på 14 timer. Telbivudin-5'-trifosfat hæmmer HBV-DNA-polymerase (revers transkriptase) ved at konkurrere med det naturlige substrat, tymidin 5'-trifosfat. Inkorporering af telbivudin-5'-trifosfat i viralt DNA medfører DNA-kæde-terminering, hvilket resulterer i hæmning af HBV-replikation.

Farmakodynamisk virkning

Telbivudin er en hæmmer af syntesen af både HBV's første streng ($EC_{50}=0,4-1,3 \mu\text{M}$) og anden streng ($EC_{50}=0,12-0,24 \mu\text{M}$) og viser en klar præference for at hæmme produktionen af anden streng. Derimod hæmmede telbivudin-5'-trifosfat i koncentrationer på op til $100 \mu\text{M}$ ikke de cellulære DNA-polymeraser α , β og γ . I analyser, der relaterede til mitokondriestruktur, funktion og DNA-indhold, udviste telbivudin ingen væsentlig toksisk virkning ved koncentrationer op til $10 \mu\text{M}$. Telbivudin forøgede ikke produktionen af mælkesyre *in vitro*.

Den antivirale aktivitet af telbivudin *in vitro* blev vurderet i den HBV-eksprimerende humane hepatoma-cellelinje 2.2.15. Den koncentration af telbivudin, som effektivt hæmmede 50 % af den virale syntese (EC_{50}), var ca. $0,2 \mu\text{M}$. Telbivudins antivirale aktivitet er specifik for hepatitis B-virus og relaterede hepadnavira. Telbivudin var ikke aktiv mod HIV *in vitro*. Fravær af aktivitet af telbivudin mod HIV er ikke blevet undersøgt i kliniske studier. Der er blevet rapporteret om forbigående reduktioner i HIV-1 RNA hos et lille antal patienter efter administration af telbivudin ved fravær af antiretrovirale behandling. Den kliniske betydning af disse reduktioner er ikke bestemt.

Klinisk erfaring

Sikkerhed og effekt af langtidsbehandling (104 uger) med Sebivo blev evalueret i to aktivt kontrollerede kliniske studier, hvori der blev inkluderet 1.699 patienter med kronisk hepatitis B (NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015).

NV-02B-007 (GLOBE)-studiet

NV-02B-007 (GLOBE)-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, multinationalt fase III-studie af telbivudin sammenlignet med lamivudin i en behandlingsperiode på 104 uger. I studiet indgik 1.367 nukleosidnaive HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter med kronisk hepatitis B. Størstedelen af de inkluderede patienter var asiater. De mest almindelige HBV-genotyper var b (26 %) og c (51 %). Et lille antal (totalt 98) kaukasiske patienter blev behandlet med telbivudin. Den primære dataanalyse blev udført, efter at alle patienter havde nået uge 52.

HBeAg-positive patienter: Patienternes gennemsnitsalder var 32 år, 74 % var mænd, 82 % var asiater, 12 % var kaukasere og 6 % havde tidligere fået behandling med alfa-interferon.

HBeAg-negative patienter: Patienternes gennemsnitsalder var 43 år, 79 % var mænd, 65 % var asiater, 23 % var kaukasere og 11 % havde tidligere fået behandling med alfa-interferon.

Kliniske resultater ved uge 52

Kliniske og virologiske effekt-endepunkter blev vurderet separat i de HBeAg-positive og HBeAg-negative patientpopulationer. Det primære endepunkt for terapeutisk respons var et sammensat serologisk endepunkt, omfattende suppression af HBV-DNA til $<5 \log_{10}$ kopier/ml sammen med enten tab af serum-HBeAg eller normaliseret ALAT. De sekundære endepunkter omfattede histologisk respons, ALAT-normalisering og forskellige parametre for antiviral effekt.

Uanset udgangskaraktistika viste hovedparten af de patienter, der tog Sebivo, histologisk, virologisk, biokemisk og serologisk respons på behandlingen. Udgangsniveauer for ALAT $>2x$ ULN og udgangsværdier for HBV-DNA $<9 \log_{10}$ kopier/ml var ledsaget af en større grad af HBeAg serokonvertering blandt HBeAg-positive-patienter. Patienter, der opnåede HBV-DNA-niveauer $<3 \log_{10}$ kopier/ml inden uge 24, havde optimalt respons på behandlingen; omvendt havde patienter med HBV-DNA-niveauer $>4 \log_{10}$ kopier/ml ved uge 24 mindre favorable resultater ved uge 52.

Blandt HBeAg-positive patienter var telbivudin bedre end lamivudin mht. terapeutisk respons (75,3 % vs. 67,0 % respondenter; $p=0,0047$). Blandt HBeAg-negative patienter var telbivudin ikke dårligere end lamivudin (75,2 % og 77,2 % respondenter; $p=0,6187$). Kaukasisk etnicitet var forbundet med lavere behandlingsrespons for begge antivirale midler anvendt i NV-02B-007 (GLOBE)-studiet; den kaukasiske patientpopulation var dog meget begrænset ($n=98$).

I uge 24 havde 203 HBeAg-positive og 177 HBeAg-negative forsøgspersoner opnået ikke-detekterbare HBV-DNA-niveauer. Af disse HBeAg-positive personer havde 95 % stadig ikke-detekterbart HBV-DNA, 39 % havde opnået HBeAg-serokonvertering og 90 % havde opnået ALAT-normalisering i uge 52. 0,5 % udviste resistens i uge 48. Ligeledes havde 96 % af de HBeAg-negative personer fortsat ikke-detekterbart HBV-DNA og 79 % havde opnået ALAT-normalisering i uge 52. 0 % udviste resistens i uge 48.

Udvalgte virologiske, biokemiske og serologiske resultatparametre er vist i tabel 5 og histologisk respons i tabel 6.

Tabel 5 Virologiske, biokemiske og serologiske endepunkter i uge 52 i NV-02B-007 (GLOBE)-studiet

| 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) |
| Gennemsnitlig HBV-DNA-reduktion ift. udgangsværdi (\log_{10} kopier/ml) \pm SEM ^{1,2,3} | -6,45 (0,11) * | -5,54 (0,11) | -5,23 (0,13) * | -4,40 (0,13) |
| % patienter med ikke målbart HBV-DNA ved PCR | 60 %* | 40 % | 88 %* | 71 % |
| ALAT-normalisering ⁴ | 77 % | 75 % | 74 % | 79 % |
| HBeAg-serokonvertering ⁴ | 23 % | 22 % | - | - |
| HBeAg-tab ⁵ | 26 % | 23 % | - | - |

¹ SEM: Standard error of mean

² Roche COBAS Amplicor[®] PCR-analyse (nedre kvantificeringsgrænse \leq 300 kopier/ml).

³ HBeAg-positiv n=443 og 444, HBeAg-negativ n=219 og 219 for henholdsvis telbivudin- og lamivudingruppen. Forskellen i populationer er forårsaget af patientfracfald fra studiet og manglende HBV-DNA-undersøgelser ved uge 52.

⁴ HBeAg-positiv n=440 og 446, HBeAg-negativ n=203 og 207 for henholdsvis telbivudin- og lamivudingruppen. ALAT-normalisering kun vurderet hos patienter med ALAT >ULN ved studiestart.

⁵ n=432 og 442 for henholdsvis telbivudin- og lamivudingruppen. HBeAg-serokonvertering og -tab kun vurderet hos patienter med detekterbart HBeAg ved studiestart.

*p<0,0001

Tabel 6 Histologisk bedring og ændring ved Ishaks fibroscore i uge 52 i NV-02B-007 (GLOBE)-studiet

| | HBeAg-positiv (n=921) | | HBeAg-negativ (n=446) | |
|--|--|---|--|---|
| | Telbivudin 600 mg (n=384) ¹ | Lamivudin 100 mg (n=386) ¹ | Telbivudin 600 mg (n=199) ¹ | Lamivudin 100 mg (n=207) ¹ |
| Histologisk respons² | | | | |
| Bedring | 71 %* | 61 % | 71 % | 70 % |
| Ingen bedring | 17 % | 24 % | 21 % | 24 % |
| Ishaks fibroscore³ | | | | |
| Bedring | 42 % | 47 % | 49 % | 45 % |
| Ingen ændring | 39 % | 32 % | 34 % | 43 % |
| Forværring | 8 % | 7 % | 9 % | 5 % |
| Manglende biopsi i uge 52 | 12 % | 15 % | 9 % | 7 % |

¹ Patienter med >én dosis testmedicin med vurderbare leverbiopsier ved studiestart og Knodells histologiske aktivitetsindeks (HAI)-score >3 ved studiestart.
² Histologisk respons defineret som et >2 points fald i Knodells nekroinflammatoriske score ift. studiestart og ingen forværring af Knodells fibroscore.
³ Vedr. Ishaks fibroscore: Bedring målt som >1 points reduktion ved Ishaks fibroscore fra studiestart til uge 52.
 *p=0,0024

Kliniske resultater ved uge 104

Der blev demonstreret varig effekt hos patienter i fortsat telbivudinbehandling, idet kliniske resultater, i uge 104 hos patienter behandlet med telbivudin, var i overensstemmelse med dem, der blev observeret efter 52 uger

Blandt HBeAg-positive patienter var der i uge 104 tiltagende forskel i terapeutisk respons (63 % vs 48 %; p<0,0001) og vigtigste sekundære endepunkter (middel log₁₀ HBV-DNA reduktion; -5,74 vs -4,42; p<0,0001, ikke målbart HBV-DNA: 56 % vs 39 %; p<0,0001 og ALAT normalisering på 70 % vs 62 %) mellem henholdsvis telbivudin og lamivudin. Der var også en tendens mod højere hyppighed af HBeAg tab (35 % vs 29 %) og serokonvertering (30 % vs 25 %) for telbivudin. I undergruppen af patienter med baseline ALAT-niveauer ≥2x ULN (320), var der yderligere en signifikant højere andel af telbivudin-patienter i forhold til lamivudin-patienter, der modtog HBeAg serokonvertering i uge 104 (henholdsvis 36 % og 28 %).

Blandt HBeAg-negative patienter var forskellen i terapeutisk respons (78 % vs. 66 %) og i vigtigste sekundære endepunkter (middel log₁₀ HBV-DNA reduktion: -5,00 vs. -4,17, og ikke målbart HBV-DNA: 82 % vs. 57 %; p<0,0001) høj for telbivudin op til uge 104. ALAT normaliseringsrater (78 % vs. 70 %) vedblev at være højere i uge 104.

Forudsigelighed ved uge 24

I uge 24 havde 203 HBeAg-positive (44 %) og 177 HBeAg-negative (80 %) telbivudinbehandlede patienter opnået ikke målbare HBV-DNA-niveauer.

For både HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter var HBV-DNA resultaterne i uge 24 en prædikator for et farvorabelt langtidsresultat. Telbivudinbehandlede patienter, som opnåede ikke målbart HBV-DNA ved PCR i uge 24, havde højest forekomst af ikke målbart HBV-DNA og HBeAg serokonvertering (hos HBeAg-positive patienter), og den laveste samlede forekomst af virologisk gennembrud i uge 104.

Resultater i uge 104 baseret på HBV-DNA niveau i uge 24 for henholdsvis HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter er vist i Tabel 7.

Tabel 7 Vigtigste effekt endepunkter i uge 104 baseret på serum HBV-DNA niveau uge 24, telbivudinbehandlede patienter i NV-02B-007 (GLOBE)-studiet

| HBV-DNA uge 24 | Resultat af vigtigste endepunkter uge 104 baseret på resultat i uge 24 | | | | |
|--|--|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| | Terapeutisk respons n/N (%) | Ikke målbart HBV-DNA n/N (%) | HBeAg serokonvertering n/N (%) | ALAT normalisering n/N (%) | Virologisk gennembrud* n/N (%) |
| HBeAg-positiv | | | | | |
| <300 kopier/ml | 172/203 (85) | 166/203 (82) | 84/183 (46) | 160/194 (82) | 22/203 (11) |
| 300 kopier/ml til <3 log ₁₀ kopier/ml | 36/57 (63) | 35/57 (61) | 21/54 (39) | 40/54 (74) | 18/57 (32) |
| ≥3 log ₁₀ kopier/ml | 82/190 (43) | 54/190 (28) | 23/188 (12) | 106/184 (58) | 90/190 (47) |
| HBeAg-negativ | | | | | |
| <300 kopier/ml | 146/177 (82) | 156/177 (88) | N/A | 131/159 (82) | 11/177 (6) |
| 300 kopier/ml til <3 log ₁₀ kopier/ml | 13/18 (72) | 14/18 (78) | N/A | 13/17 (76) | 4/18 (22) |
| ≥3 log ₁₀ kopier/ml | 13/26 (50) | 12/26 (46) | N/A | 14/26 (54) | 12/26 (46) |

N/A = Ikke relevant

*Virologisk gennembrud: "1 log over nadir" definition fastsat uge 104

NV-02B-015 studiet

Resultaterne af effekt og sikkerhed fra NV-02B-007 (GLOBE)-studiet blev bekræftet i NV-02B-015-studiet. Dette studie er et fase-III, randomiseret, dobbeltblindet studie af telbivudin 600 mg givet én gang daglig sammenlignet med lamivudin 100 mg givet én gang daglig i en behandlingsperiode på 104 uger i 332 nukleosid-naive kroniske hepatitis B HBeAg-positive og HBeAg-negative kinesiske patienter.

CLDT600A2303-studiet - Kliniske resultater over 208 uger

CLDT600A2303-studiet var et åbent 104-ugers forlængelsesstudie hos patienter med kompenseret kronisk leversygdom B, der tidligere var behandlet med telbivudin i 2 år, inklusiv patienter fra studierne NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015. Effekt og sikkerhedsdata blev fremskaffet efter 156 og 208 uger med vedvarende telbivudin-behandling. Patienter med ikke målbart HBV-DNA ved uge 24 havde bedre resultater ved 156 og 208 uger (Tabel 8).

Tabel 8 Effektanalyser i samlede data fra NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 og CLDT600A2303 studierne

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

*Populationen uden viral resistens ved påbegyndelse i CLDT600A2303-studiet bestod af 502 patienter (293 HBeAg-positive og 209 HBeAg-negative).

CLDT600ACN04E1-studiet - Betydning af behandling på lever histologi

I CLDT600ACN04E1-studiet blev 57 patienter med tilgængelige parrede lever biopsier ved baseline og efter gennemsnitlig behandling i 260,8 uger evalueret for potentielle forandringer i lever histologi (38 HBeAg-positive og 19 HBeAg-negative patienter).

- Den gennemsnitlige Knodells nekroinflammatoriske score på 7,6 (SD 2,9) ved baseline blev forbedret ($p < 0,0001$) til 1,4 (SD 0,9) med en gennemsnitlig ændring på -6,3 (SD 2,8). Knodells nekroinflammatorisk score ≤ 3 (ingen eller minimal nekroinflammation) blev observeret hos 98,2 % (56/57) af patienterne.
- Den gennemsnitlige Ishak score på 2,2 (SD 1,1) ved baseline blev forbedret ($p < 0,0001$) til 0,9 (SD 1,0) med en gennemsnitlig ændring på -1,3 (SD 1,3). Ishak fibroscore ≤ 1 (ingen eller minimal fibrose) blev observeret hos 84,2 % (48/57) af patienterne.

Ændringer i Knodell nekroinflammatorisk og Ishak score var tilsvarende for HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter.

CLDT600A2303 - Varighed af HBeAg responser uden behandling

CLDT600A2303-studiet inkluderede HBeAg-positive patienter fra studierne NV-02B-007 (GLOBE) eller NV-02B-015 til opfølgning uden behandling. Disse patienter havde fuldført ≥ 52 uger med telbivudinbehandling, og havde udvist HBeAg tab i ≥ 24 uger med HBV-DNA $< 5 \log_{10}$ kopier/ml ved det sidste besøg med behandling. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 104 uger. Efter en gennemsnitlig opfølgningsperiode på 120 uger uden behandling, viste størstedelen af HBeAg-positive telbivudinbehandlede patienter vedvarende HBeAg tab (83,3 %; 25/30), og vedvarende HBeAg serokonvertering (79,2 %; 19/24). Patienter med vedvarende HBeAg serokonvertering havde en gennemsnitlig HBV-DNA på $3,3 \log_{10}$ kopier/ml; og 73,7 % havde HBV-DNA $< 4 \log_{10}$ kopier/ml.

Klinisk resistens

Genotypisk resistens test blev udført i NV-02B-007-studiet (GLOBE; n=680) hos patienter med virologisk tilbagefald (bekræftet øgning af $\geq 1 \log_{10}$ kopier/ml HBV-DNA fra nadir).

I uge 48 havde henholdsvis 5 % (23/458) og 2 % (5/222) af de HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter virologiske tilbagefald med målbare HBV resistensmutationer.

Studierne NV-02B-007 (GLOBE) og CLDT600A2303 - kumulative hyppigheder af genotypisk resistens

De originale analyser for kumulative hyppigheder af genotypisk resistens ved uge 104 og 208 var baseret på ITT populationen og inkluderede alle patienter, som fortsatte behandling op til 4 år uanset HBV-DNA-nivauer. Ud af de 680 telbivudinpatienter, som oprindeligt blev inkluderet i det pivotale studie NV-02B-007 (GLOBE), indgik 517 (76 %) i CLDT600A2303-studiet med fortsat telbivudinbehandling i op til 208 uger. Ud af disse 517 patienter havde 159 patienter (HBeAg-positive=135, HBeAg-negative=24) målbart HBV-DNA.

De kumulative genotypiske hyppigheder efter 104 uger var 25,1 % (115/458) for HBeAg-positive patienter og 10,8 % (24/222) for HBeAg-negative patienter.

I den samlede ITT population var den kumulative resistenshyppighed for HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter respektivt 40,8 % (131/321) og 18,9 % (37/196) efter 4 år.

De kumulative hyppigheder af genotypisk resistens blev også vurderet ved at anvende en matematisk model, hvor kun patienter med ikke målbart HBV-DNA ved starten af det pågældende år blev vurderet. De kumulative hyppigheder ved 4. år var 22,3 % for HBeAg-positive patienter og 16,0 % for HBeAg-negative patienter i denne analyse.

Hos patienter med viralt gennembrud efter 104 uger i NV-02B-007 (GLOBE) var resistens-raten lavere i patienter med HBV-DNA < 300 kopier/ml i uge 24, end i patienter med HBV-DNA ≥ 300 kopier/ml i uge 24. I HBeAg-positive patienter med HBV-DNA < 300 kopier/ml i uge 24, var resistensen 1 % (3/203) ved 48 uger og 9 % (18/203) i uge 104, mens hos patienter med HBV-DNA ≥ 300 kopier/ml var resistensen 8 % (20/247) ved 48 uger og 39 % (97/247) i uge 104. Hos HBeAg-negative patienter med HBV-DNA < 300 kopier/ml i uge 24, var resistensen 0 % (0/177) ved 48 uger og 5 % (9/177) i uge 104, mens hos patienter med HBV-DNA ≥ 300 kopier/ml var resistensen 11 % (5/44) ved 48 uger og 34 % (15/44) i uge 104.

Genotypemutationsmønster og krydsresistens

Genotypeanalyse af 203 vurderbare prøvepar med HBV-DNA ≥ 1.000 kopier/ml i uge 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) viste, at den hyppigste mutation, som var forbundet med telbivudinresistens, var rtM204I. Telbivudinresistens var ofte forbundet med mutationerne rtL180M og rtL801/V og sjældent med mutationerne rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I og rtA200V. Baseline faktorer, som var forbundet med udvikling af genotypisk lægemiddelresistens, inkluderede: lamivudinbehandling, højere baseline HBV-DNA, lavere baseline serum ALAT, og øget kropsvægt/BMI. Parametre der, under behandling i uge 24, kunne forudsige udvikling af lægemiddelresistent virus efter 104 uger, var HBV-DNA > 300 kopier/ml og øgning af serum ALAT.

Genotypeanalyse af 50 HBV-dyrkninger fra telbivudinbehandlede patienter i uge 208 (CLDT600A2303) viste en resistensprofil tilsvarende den, som blev rapporteret i uge 104. Omdannelse ved position 80, 180 og polymorf position 91, 229 blev altid påvist i sekvenser, som havde M204I-mutation, der bekræfter genotyperesistens. Disse mutationer er sandsynligvis kompensatoriske mutationer. Én isoleret rtM204V-mutation og to rtM204I/V/M-mutationer blev rapporteret hos patienter i behandling med telbivudin, som oplevede viralt gennembrud op til uge 208. Ingen nye mutationer blev rapporteret.

Der er set krydsresistens hos HBV-nukleosidanaloger. Ved cellebaserede analyser havde lamivudinresistente HBV-stammer med enten rtM204I-mutationen eller rtL180M/rtM204V-dobbeltmutationen ≥ 1.000 gange mindre følsomhed for telbivudin. HBV, der indkodede de adefovirresistens-associerede substitutioner, rtN236T eller rtA181V, havde henholdsvis omkring 0,3- og 4-gange ændring i følsomhed for telbivudin i cellekultur (se pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for enkeltdosis- og flerdosis telbivudin blev vurderet på raske forsøgspersoner og patienter med kronisk hepatitis B. Telbivudins farmakokinetik blev ikke evalueret med den anbefalede dosis på 600 mg i patienter med kronisk hepatitis B. Telbivudins farmakokinetik er dog den samme hos begge populationer.

Absorption

Efter oral administration af en enkeltdosis på 600 mg telbivudin til raske forsøgspersoner (n=42) var den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) af telbivudin $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (middel \pm SD). Koncentrationen forekom gennemsnitligt 3,0 timer efter dosis. Telbivudinarealet under plasmakoncentration/tid-kurven ($AUC_{0-\infty}$) var $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g} \cdot \text{t/ml}$ (middel \pm SD). Interpersonvariabilitet (CV %) mht. parametre for systemisk eksponering (C_{max} , AUC) var typisk ca. 30 %. Filmovertrukne tabletter indeholdende 600 mg telbivudin er bioækvivalent med 30 ml telbivudin oral opløsning (20 mg/ml).

Virkning af mad på oral absorption

Telbivudinabsorption og -eksponering blev ikke påvirket, når en enkeltdosis på 600 mg blev indgivet sammen med mad.

Fordeling

In vitro-bindingen af telbivudin til humane plasmaproteiner er lav (3,3 %).

Biotransformation

Der blev ikke detekteret metabolitter af telbivudin efter administration af ^{14}C -telbivudin til mennesker. Telbivudin er ikke et substrat, en hæmmer eller inducer af det cytokrome P450 (CYP450)-enzymssystem.

Elimination

Efter at have nået maksimal koncentration aftog eliminationen af telbivudin fra plasma biekspontielt med en terminal eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) på $41,8 \pm 11,8$ timer. Telbivudin elimineres primært ved urinudskillelse af uomodannet stof. Den renale clearance af telbivudin nærmer sig normal glomerulær filtrationshastighed, hvilket tyder på, at filtration er den vigtigste udskillelsesmekanisme. Ca. 42 % af dosis genfindes i urinen over 7 dage efter en oral enkeltdosis på 600 mg telbivudin. Da renal udskillelse er den fremherskende eliminationsvej har patienter med moderat til svær renal dysfunktion og patienter i hæmodialyse behov for en justering af dosisinterval (se pkt. 4.2).

Linearitet/non-linearitet

Telbivudins farmakokinetik er dosisproportional gennem området 25 til 1.800 mg. Steady-state blev opnået efter 5-7 dage efter administration 1 gang dagligt med en omtrentlig 1,5 gange stor akkumulation ved systemisk eksponering, hvilket tyder på en effektiv akkumulationshalveringstid på ca. 15 timer. Efter administration 1 gang dagligt af telbivudin 600 mg var laveste plasmakoncentrationer ved steady-state ca. 0,2-0,3 µg/ml.

Specielle populationer

Køn

Der er ingen signifikante kønsrelaterede forskelle i telbivudins farmakokinetik.

Race

Der er ingen signifikante racerelaterede forskelle i telbivudins farmakokinetik.

Pædiatriske patienter og ældre (65 år eller ældre)

Der er ikke udført farmakokinetiske studier hos pædiatriske eller ældre personer.

Nedsat nyrefunktion

Telbivudins enkeltdosisfarmakokinetik (200, 400 og 600 mg) er blevet vurderet hos patienter (uden kronisk hepatitis B) med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (målt ved kreatininclearance). På basis af de resultater, der er vist i Tabel 9, anbefales justering af dosisintervallet for telbivudin hos patienter med kreatininclearance på <50 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tabel 9 Farmakokinetiske parametre (middel ± SD) for telbivudin hos forsøgspersoner med forskellige grader af nyrefunktion

| | Nyrefunktion (kreatininclearance i ml/min) | | | | |
|------------------------------|--|------------------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| | Normal (>80) (n=8) 600 mg | Mild (50-80) (n=8) 600 mg | Moderat (30-49) (n=8) 400 mg | Svær (<30) (n=6) 200 mg | ESRD/ Hæmodialyse (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-∞} (µg•t/ml) | 28,5±9,6 | 32,5±10,1 | 36,0±13,2 | 32,5±13,2 | 67,4±36,9 |
| CL _{RENAL} (ml/min) | 126,7±48,3 | 83,3±20,0 | 43,3±20,0 | 11,7±6,7 | - |

Patienter med nedsat nyrefunktion i hæmodialyse

Hæmodialyse (op til 4 timer) reducerer systemisk telbivudineksponering med ca. 23 %. Efter justering af dosisinterval iht. kreatininclearance er yderligere dosismodifikation ikke nødvendig under rutinemæssig hæmodialyse (se pkt. 4.2). Telbivudin skal administreres efter hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Telbivudins farmakokinetik er blevet undersøgt hos patienter (uden kronisk hepatitis B) med forskellige grader af nedsat leverfunktion og hos enkelte patienter med dekompenaseret leversygdom. Telbivudins farmakokinetik var ikke signifikant ændret for forsøgspersoner med nedsat leverfunktion sammenlignet med personer uden nedsat leverfunktion. Resultaterne fra disse undersøgelser tyder på, at det ikke er nødvendigt at reducere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Telbivudin viste intet karcinogent potentiale. Standardtest af reproduktionstoksikologi viste ingen evidens for en direkte toksisk virkning af telbivudin. I kaniner blev doser af telbivudin, der fremkaldte eksponeringsniveauer på 37 gange dem, der blev set hos mennesker på den terapeutiske dosis (600 mg), sat i forbindelse med en øget incidens af abort og tidlig fødsel. Denne virkning blev anset for at være sekundær til maternel toksicitet.

Fertilitet blev vurderet i konventionelle undersøgelser udført på voksne rotter og som en del af en toksikologiundersøgelse i unge dyr.

I voksne rotter var fertiliteten nedsat, når både han- og hunrotter blev behandlet med telbivudin ved doser på 500 eller 1.000 mg/kg/dag (lavere fertilitetsindeks sammelignet med kontrolgruppen). Der var ingen abnormiteter i sædmorfologi eller -funktion, og testikler og ovarier var histologisk almindelige.

Der er ikke set tegn på nedsat fertilitet i andre studier, når enten han- eller hunrotter blev behandlet med doser på op til 2.000 mg/kg/dag og parret med ubehandlede rotter (systemiske eksponeringsniveauer ca. 6-14 gange højere end dem, der er opnået i mennesker).

I den juvenile toksikologiundersøgelse blev unge rotter behandlet fra dag 14 til dag 70 post partum og parret med rotter, der fik den samme behandling (ingen søskendeparring). Der sås nedsat fertilitet hos par, der fik ≥ 1.000 mg/kg/dag vist ved nedsættelse i fertilitets- og parringsindeks og nedsat konceptionshyppighed. Ovarie- og livmoderparametrene for de hunner, der yngede med succes, var dog upåvirkede.

NOAEL (no observed adverse effect level) for virkninger på fertilitet eller parringparametre var 250 mg/kg/dag, hvilket gav eksponeringsniveauer på 2,5 til 2,8 gange højere end de niveauer, der blev opnået hos mennesker med normal nyrefunktion ved den terapeutiske dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Benzoesyre (E210)
Saccharinnatrium
Passionsfrugtsmagstof
Natriumhydroxid
Citronsyre, vandfri
Vand, rensat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Skal anvendes inden 2 måneder efter, at flasken er åbnet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

300 ml brun glasflaske med børnesikret låg, inklusive en polyethylenforseglingsskive og en sikkerhedsring, en polypropylendoseringskop præget med målestreger fra 5 til 30 ml med inddelinger på 5 ml samt en polypropylen oral sprøjte med gradueringer fra 1 ml til 10 ml med inddelinger på 0,5 ml.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/388/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. april 2007

Dato for seneste fornyelse: 16. december 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sebivo 600 mg filmovertrukne tabletter
telbivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 600 mg telbivudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

28 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Tabletten må ikke tygges, deles eller knuses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

| | |
|-----------------|-----------------------------|
| EU/1/07/388/001 | 28 filmovertrukne tabletter |
| EU/1/07/388/002 | 98 filmovertrukne tabletter |

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sebivo 600 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sebivo 600 mg filmovertrukne tabletter
telbivudin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON OG FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sebivo 20 mg/ml oral opløsning
telbivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 20 mg telbivudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natrium. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning

1 flaske indeholdende 300 ml oral opløsning [kun karton]

1 kop + 1 oral sprøjte [kun karton]

300 ml [kun på flaskens etiket]

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIGE ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

Skal anvendes inden 2 måneder efter, at flasken er åbnet.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/388/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sebivo 20 mg/ml [kun karton]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE [kun karton]

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA [kun karton]

PC:
SN:
NN:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Sebivo 600 mg filmovertrukne tabletter Telbivudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sebivo
3. Sådan skal du tage Sebivo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sebivo indeholder det aktive stof telbivudin. Sebivo hører til en gruppe medicin, som bruges til behandling af infektioner, der skyldes virus (kaldet antiviral medicin).

Sebivo bruges til behandling af voksne med kronisk hepatitis B. Behandling med Sebivo skal kun overvejes, hvis det ikke er muligt eller hensigtsmæssigt at bruge et andet lægemiddel, for hvilket det er mindre sandsynligt, at hepatitis B-virus vil udvikle resistens over for. Din læge vil bestemme hvilken behandling, der er bedst for dig.

Hepatitis B forårsages af infektion med hepatitis B-virus, som mangedobles i leveren og forårsager leverskade. Behandling med Sebivo reducerer mængden af hepatitis B-virus i kroppen ved at blokere for væksten. Det resulterer i mindre leverskade og forbedret leverfunktion.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sebivo

Tag ikke Sebivo

- hvis du er allergisk over for telbivudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne medicin (angivet i punkt 6).
- hvis du bliver behandlet med pegyleret eller standard interferon alfa (se ”Brug af anden medicin”).

Hvis dette gælder for dig, **må du ikke tage Sebivo. Tal med din læge.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Sebivo:

- hvis du har eller har haft nyreproblemer. Din læge vil muligvis bestille laboratorietests for at kontrollere din nyrefunktion før og under behandlingen. Resultatet af disse tests er afgørende for, hvor tit du skal tage Sebivo – derfor vil din læge måske råde dig til at ændre det.
- hvis du lider af levercirrose (en alvorlig lidelse, der forårsager ”ardannelse” på leveren). I så fald vil lægen gerne føre særlig tæt kontrol med din tilstand.
- hvis du har fået en levertransplantation.
- hvis du tager medicin, som kan give muskelproblemer (snak med lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om).
- hvis du er inficeret med HIV, hepatitis C eller D eller hvis du er blevet behandlet med medicin til behandling af infektioner, der skyldes virus (antiviral medicin).

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du **fortælle din læge det, før du tager Sebivo.**

Under behandling med Sebivo:

- Sebivo kan forårsage vedvarende uforklarlig muskelsvaghed eller muskelsmerte (myopati). Symptomerne fra musklerne kan tiltage og blive alvorlige, sommetider førende til muskelnedbrydelse (rabdomyolyse), som kan føre til nyreskade.
- I sjældne tilfælde kan Sebivo forårsage følelsesløshed, prikken, smerte og/eller brændende fornemmelser i armene og/eller benene (perifer neuropati).

Kontakt straks din læge, hvis du oplever nogen af disse symptomer under behandling med Sebivo.

Andre bivirkninger af denne type medicin

Sebivo kan være årsag til en stor mængde mælkesyre i blodet (mælkesyreacidose) som for det meste er forbundet med leverforstørrelse (hepatomegali). Store mængder mælkesyre i blodet (mælkesyreacidose) er en sjælden, men alvorlig bivirkning, som undertiden kan være dødbringende. Din læge vil undersøge dig jævnlige, mens du får Sebivo. Hvis du oplever muskelsmerter, svære og vedvarende mavesmerter med kvalme og opkastning, svær og vedvarende vejrtrækningsbesvær, træthed eller mavegener, mens du tager Sebivo, **skal du straks kontakte din læge.**

Nogle mennesker kan få meget alvorlige hepatitis-symptomer, når de stopper med at tage medicin som Sebivo. Din læge vil holde nøje øje med dit helbred og tage regelmæssige blodprøver for at tjekke din lever, efter du er holdt op med Sebivo-behandlingen. Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nye eller usædvanlige symptomer, efter du er stoppet med behandlingen (se ’Hvis du holder op med at tage Sebivo’ i pkt. 3 af denne indlægsseddel).

Pas på, du ikke smitter andre mennesker

Selvom du tager Sebivo, kan du stadig smitte andre med hepatitis B-virus (HBV) gennem seksuel kontakt, eller ved at udsætte dem for forurenede blod eller andre legemsvæsker. Hvis du har seksuel kontakt med en partner som ikke er immun mod hepatitis B, skal du altid bruge kondom og undgå enhver anden udveksling af legemsvæske. Del aldrig kanyler. Vær ikke fælles om personlige ting, som kunne have blod eller legemsvæsker på sig, såsom tandbørster eller barberblade. Der kan fås en vaccine til forebyggelse af infektion med HBV.

Børn og unge

Sebivo frarådes til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Sebivo

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er nødvendigt for lægen eller apoteket at vide, hvilken medicin du tager, fordi nogle former for medicin kan påvirke dine nyrer, og fordi Sebivo hovedsageligt forlader kroppen med urinen via nyrerne.

Tag ikke Sebivo, hvis du får pegyleret eller standard interferon alfa (se "Tag ikke Sebivo"), da kombination af disse lægemidler kan øge risikoen for at udvikle perifer neuropati (følelseløshed, snurren og/eller brændende følelse i arme og/eller ben). Fortæl det til din læge eller på apoteket, hvis du bliver behandlet med interferon.

Graviditet og amning

- Brug ikke Sebivo under graviditet, medmindre din læge anbefaler det. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil drøfte de mulige risici ved at tage Sebivo under graviditet med dig.
- Hvis du har haft hepatitis B og bliver gravid, skal du tale med lægen om, hvordan du bedst beskytter barnet. Sebivo kan nedsætte risikoen for at overføre hepatitis B-virus til det ufødte barn, hvis Sebivo tages i kombination med hepatitis B immunglobulin og hepatitis B-vaccine.
- Lad være med at amme, mens du er i behandling med Sebivo. Giv din læge besked, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Sebivo kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og bruge maskiner. Hvis du føler dig svimmel, når du tager dette lægemiddel, skal du ikke køre bil eller bruge værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage Sebivo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Så meget Sebivo skal du tage

Den anbefalede dosis Sebivo er 1 tablet á 600 mg 1 gang dagligt. Tag tabletten på nogenlunde samme tid hver dag.

Tabletten kan tages sammen med mad eller uden mad. Synk den hel med lidt vand. Lad være med at tygge, dele eller knuse den.

Hvis du har nyreproblemer, skal du muligvis ikke tage Sebivo så tit. Hvis du har eller har haft nyreproblemer, skal du sige det til din læge.

Så længe skal du tage Sebivo

Bliv ved med at tage Sebivo hver dag så længe din læge siger det. Lad være med at ændre dosis eller at holde op med at tage Sebivo uden at tale med din læge. Denne medicin er beregnet til langtidsbehandling, muligvis varende i måneder eller år. Din læge vil undersøge din tilstand regelmæssigt for at kontrollere at behandlingen har den ønskede virkning.

Hvis du har taget for mange Sebivo-tabletter

Hvis du har taget for mange Sebivo-tabletter, eller hvis andre ved et uheld har taget dine tabletter, skal du straks tage til lægen eller på hospitalet for at blive vejledt. Tag tabletpakningen med, og vis den til lægen.

Hvis du har glemt at tage Sebivo

- Hvis du glemmer at tage Sebivo, skal du tage det så hurtigt, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid.
- Hvis det er indenfor 4 timer inden næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis til sædvanlig tid.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Det kan øge risikoen for, at du får bivirkninger. Spørg din læge eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du holder op med at tage Sebivo

Din hepatitis B-infektion, kan blive forværret, hvis du stopper behandlingen med Sebivo, f.eks. kan sygdommen udvikle sig og der kan komme unormale prøve resultater (stigning i virus mængde, ALAT stigning). Hold ikke op med Sebivo, medmindre din læge siger det. Sørg for ikke at løbe tør for Sebivo, mens du er i behandling med Sebivo.

Din læge vil holde øje med dit helbred og tage regelmæssige blodprøver for at tjekke din lever, efter du er holdt op med Sebivo-behandlingen, da din hepatitis B-infektion kan blive værre eller blive meget alvorlig efter behandlingen er ophørt. Fortæl straks lægen om ethvert nyt eller usædvanligt symptom, som du har bemærket, efter behandlingen er ophørt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige:

- Vedvarende muskelsvaghed eller muskelsmerte
- Følelsesløshed, prikken, smerte og/eller brændende fornemmelse i armene og/eller benene

Kontakt straks din læge, hvis du oplever nogen af disse symptomer.

Sebivo kan også give følgende andre bivirkninger:

Almindelige (kan forekomme hos 1 ud af 10 patienter)

- Svimmelhed, hovedpine
- Hoste
- Diarré, kvalme, mavesmerter
- Hududslæt
- Træthed
- Blodprøveresultater, der viser højere niveauer af nogle leverenzymmer (f.eks. ALAT, ASAT), amylase, lipase eller kreatinkinase

Ikke almindelige (kan forekomme hos 1 ud af 100 patienter)

- Ledsmerter
- Vedvarende nedsat muskelkraft eller muskelsmerter (myopati/myositis), muskelkramper
- Ryg, nakke og smerte i siden
- Følelsesløshed, prikken, smerte og/eller brændende fornemmelse i armene og/eller benene eller rundt om munden
- Smerte i nedre del af ryg eller hofte som sommetider kan mærkes ned i benet (iskias)
- Smagsforstyrrelser
- Man føler sig skidt tilpas (utilpashed)

Sjælden (kan forekomme hos 1 ud af 1.000 patienter)

- Forhøjet indhold af mælkesyre i blodet (laktatacidose)
- Muskelnedbrydning (rbdomyolyse)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter ”Udløbsdato”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sebivo indeholder

- Aktivt stof: telbivudin. Hver tablet indeholder 600 mg telbivudin.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose; povidon; natriumstivelsesglucolat, vandfri silika kolloid, magnesiumstearat, hypromellose, titandioxid (E171); talcum; macrogol.

Udseende og pakningsstørrelser

Sebivo filmovertrukne tabletter er hvide til svagt gule, ovale filmovertrukne tabletter præget med ”LDT” på den ene side.

Sebivo filmovertrukne tabletter er tilgængelige i pakninger med 28 eller 98 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: Information til brugeren

Sebivo 20 mg/ml oral opløsning Telbivudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sebivo
3. Sådan skal du tage Sebivo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sebivo indeholder det aktive stof telbivudin. Sebivo hører til en gruppe medicin, som bruges til behandling af infektioner, der skyldes virus (kaldet antiviral medicin).

Sebivo bruges til behandling af voksne med kronisk hepatitis B. Behandling med Sebivo skal kun overvejes, hvis det ikke er muligt eller hensigtsmæssigt at bruge et andet lægemiddel, for hvilket det er mindre sandsynligt, at hepatitis B-virus vil udvikle resistens over for. Din læge vil bestemme hvilken behandling, der er bedst for dig.

Hepatitis B forårsages af infektion med hepatitis B-virus, som mangedobles i leveren og forårsager leverskade. Behandling med Sebivo reducerer mængden af hepatitis B-virus i kroppen ved at blokere for væksten. Det resulterer i mindre leverskade og forbedret leverfunktion.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sebivo

Tag ikke Sebivo

- hvis du er allergisk over for telbivudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne medicin (angivet i punkt 6).
- hvis du bliver behandlet med pegyleret eller standard interferon alfa (se ”Brug af anden medicin”).

Hvis dette gælder for dig, **må du ikke tage Sebivo. Tal med din læge.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Sebivo:

- hvis du har eller har haft nyreproblemer. Din læge vil muligvis bestille laboratorietests for at kontrollere din nyrefunktion før og under behandlingen. Resultatet af disse tests er afgørende for, hvor tit du skal tage Sebivo – derfor vil din læge måske råde dig til at ændre det.
- hvis du lider af levercirrose (en alvorlig lidelse, der forårsager ”ardannelse” på leveren). I så fald vil lægen gerne føre særlig tæt kontrol med din tilstand.
- hvis du har fået en levertransplantation.
- hvis du tager medicin, som kan give muskelproblemer (snak med lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om).
- hvis du er inficeret med HIV, hepatitis C eller D eller hvis du er blevet behandlet med medicin til behandling af infektioner, der skyldes virus (antiviral medicin).

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du **fortælle din læge det, før du tager Sebivo**.

Under behandling med Sebivo:

- Sebivo kan forårsage vedvarende uforklarlig muskelsvaghed eller muskelsmerte (myopati). Symptomerne fra musklerne kan tiltage og blive alvorlige, sommetider førende til muskelnedbrydelse (rabdomyolyse), som kan føre til nyreskade.
- I sjældne tilfælde kan Sebivo forårsage følelseløshed, prikken, smerte og/eller brændende fornemmelser i armene og/eller benene (perifer neuropati).

Kontakt straks din læge, hvis du oplever nogen af disse symptomer under behandling med Sebivo.

Andre bivirkninger af denne type medicin

Sebivo kan være årsag til en stor mængde mælkesyre i blodet (mælkesyreacidose), som for det meste er forbundet med leverforstørrelse (hepatomegali). Store mængder mælkesyre i blodet (mælkesyreacidose) er en sjælden, men alvorlig bivirkning, som undertiden kan være dødbringende. Din læge vil undersøge dig jævnlige, mens du får Sebivo. Hvis du oplever muskelsmerter, svære og vedvarende mavesmerter med kvalme og opkastning, svær og vedvarende vejrtrækningsbesvær, træthed eller mavegener ubehag, mens du tager Sebivo, **skal du straks kontakte din læge**.

Nogle mennesker kan få meget alvorlige hepatitis-symptomer, når de stopper med at tage medicin som Sebivo. Din læge vil holde nøje øje med dit helbred og tage regelmæssige blodprøver for at tjekke din lever, efter du er holdt op med Sebivo-behandlingen. Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nye eller usædvanlige symptomer, efter du er stoppet med behandlingen (se 'Hvis du holder op med at tage Sebivo' i pkt. 3 af denne indlægsseddel).

Pas på, du ikke smitter andre mennesker

Selvom du tager Sebivo, kan du stadig smitte andre med hepatitis B-virus (HBV) gennem seksuel kontakt, eller ved at udsætte dem for forurenede blod eller andre legemsvæsker. Hvis du har seksuel kontakt med en partner som ikke er immun mod hepatitis B, skal du altid bruge kondom og undgå enhver anden udveksling af legemsvæske. Del aldrig kanyler. Vær ikke fælles om personlige ting, som kunne have blod eller legemsvæsker på sig, såsom tandbørster eller barberblade. Der kan fås en vaccine til forebyggelse af infektion med HBV.

Børn og unge

Sebivo frarådes til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Sebivo

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er nødvendigt for lægen eller apoteket at vide, hvilken medicin du tager, fordi nogle former for medicin kan påvirke dine nyrer, og fordi Sebivo hovedsageligt forlader kroppen med urinen via nyrene.

Tag ikke Sebivo, hvis du får pegyleret eller standard interferon alfa (se "Tag ikke Sebivo"), da kombination af disse lægemidler kan øge risikoen for at udvikle perifer neuropati (følelsesløshed, snurren og/eller brændende følelse i arme og/eller ben). Fortæl det til din læge eller på apoteket, hvis du bliver behandlet med interferon.

Graviditet og amning

- Brug ikke Sebivo under graviditet, medmindre din læge anbefaler det. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil drøfte de mulige risici ved at tage Sebivo under graviditet med dig.
- Hvis du har haft hepatitis B og bliver gravid, skal du tale med lægen om, hvordan du bedst beskytter barnet. Sebivo kan nedsætte risikoen for at overføre hepatitis B-virus til det ufødte barn, hvis Sebivo tages i kombination med hepatitis B immunglobulin og hepatitis B-vaccine.
- Lad være med at amme, mens du er i behandling med Sebivo. Giv din læge besked, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Sebivo kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og bruge maskiner. Hvis du føler dig svimmel, når du tager dette lægemiddel, skal du ikke køre bil eller bruge værktøj eller maskiner.

Sebivo indeholder natrium

Sebivo oral opløsning indeholder ca. 47 mg natrium per 600 mg dosis (30 ml). Spørg din læge til råds, hvis du er på en kontrolleret natrium diæt.

3. Sådan skal du tage Sebivo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Så meget Sebivo skal du tage

Den anbefalede dosis Sebivo er 30 ml oral opløsning (600 mg telbivudin) 1 gang daglig. Tag Sebivo på nogenlunde samme tid hver dag. Opløsningen kan tages med eller uden mad.

Se afsnittet 'Brugsanvisning' sidst i denne indlægsseddel for yderligere information om, hvordan du tager Sebivo.

Fjern doseringskoppen og åbn flasken. Hæld langsomt og forsigtigt opløsningen fra flasken over i doseringskoppen indtil den når den ordinerede mængde. Synk hele indholdet fra doseringskoppen med det samme.

Hvis du ikke kan afmåle den doserede mængde præcist ved at bruge doseringskoppen alene, kan du bruge den orale sprøjte. Detaljeret information om, hvordan du bruger denne, kan du finde i afsnittet 'Brugsanvisning' sidst i indlægssedlen.

Hvis du har nyreproblemer, skal du muligvis tage mindre Sebivo Hvis du har eller har haft nyreproblemer, skal du sige det til din læge.

Så længe skal du tage Sebivo

Bliv ved med at tage Sebivo hver dag så længe din læge siger det. Lad være med at ændre dosis eller at holde op med at tage Sebivo uden at tale med din læge. Denne medicin er beregnet til langtidsbehandling, muligvis varende i måneder eller år. Din læge vil undersøge din tilstand regelmæssigt for at kontrollere at behandlingen har den ønskede virkning.

Hvis du har taget for meget Sebivo oral opløsning

Hvis du har taget for meget Sebivo oral opløsning, eller hvis andre ved et uheld har taget din orale opløsning, skal du straks tage til lægen eller på hospitalet for at blive vejledt. Tag pakningen med, og vis den til lægen.

Hvis du har glemt at tage Sebivo

- Hvis du glemmer at tage Sebivo, skal du tage det så hurtigt, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid.
- Hvis det er indenfor 4 timer inden næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis til sædvanlig tid.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Det kan øge risikoen for, at du får bivirkninger. Spørg din læge eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du holder op med at tage Sebivo

Din hepatitis B-infektion, kan blive forværret, hvis du stopper behandlingen med Sebivo, f.eks. kan sygdommen udvikle sig og der kan komme unormale prøve resultater (stigning i virus mængde, ALAT stigning). Hold ikke op med Sebivo, medmindre din læge siger det. Sørg for ikke at løbe tør for Sebivo, mens du er i behandling med Sebivo.

Din læge vil holde øje med dit helbred og tage regelmæssige blodprøver for at tjekke din lever, efter du er holdt op med Sebivo-behandlingen, da din hepatitis B-infektion kan blive værre eller blive meget alvorlig efter behandlingen er ophørt. Fortæl straks lægen om ethvert nyt eller usædvanligt symptom, som du har bemærket, efter behandlingen er ophørt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige:

- Vedvarende muskelsvaghed eller muskelsmerte
- Følelsesløshed, prikken, smerte og/eller brændende fornemmelse i armene og/eller benene

Kontakt straks din læge, hvis du oplever nogen af disse symptomer.

Sebivo kan også give følgende andre bivirkninger:

Almindelige (kan forekomme hos 1 ud af 10 patienter)

- Svimmelhed, hovedpine
- Hoste
- Diarré, kvalme, mavesmerter
- Hududslæt
- Træthed
- Blodprøveresultater, der viser højere niveauer af nogle leverenzymmer (f.eks. ALAT, ASAT), amylase, lipase eller kreatinkinase

Ikke almindelige (kan forekomme hos 1 ud af 100 patienter)

- Ledsmærter
- Vedvarende nedsat muskelkraft eller muskelsmerter (myopati/myositis), muskeltkræmper
- Ryg, nakke og smerte i siden
- Følelseløshed, prikken, smerte og/eller brændende fornemmelse i armene og/eller benene eller rundt om munden
- Smerte i nedre del af ryg eller hofte som sommetider kan mærkes ned i benet (iskias)
- Smagsforstyrrelser
- Man føler sig skidt tilpas (utilpashed)

Sjælden (kan forekomme hos 1 ud af 1.000 patienter)

- Forhøjet indhold af mælkesyre i blodet (laktacidose)
- Muskelnedbrydning (rabdomyolyse)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og etiketten. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C. Må ikke nedfryses.

Skal anvendes inden 2 måneder efter, at flasken er åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sebivo indeholder

- Aktivt stof: telbivudin. 30 ml oral opløsning indeholder 600 mg telbivudin.
- Øvrige indholdsstoffer: benzoesyre, saccharinnatrium, passionsfrugtsmagstof, natriumhydroxid, vandfri citronsyre, vand.

Udseende og pakningsstørrelser

Sebivo 20 mg/ml oral opløsning leveres i en 300 ml glasflaske. Opløsningen er en klar, farveløs til svagt gul opløsning i en brun glasflaske med et hvidt børnesikret låg af propylen, inklusiv en forseglingskive af polyethylen og en sikkerhedsring. Pakningen indeholder en oral doseringskop af polypropylen præget med målestreger fra 5 til 30 ml med indelinger på 5 ml samt en polypropylen oral sprøjte med målestreger fra 1 ml til 10 ml med inddelinger på 0,5 ml.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

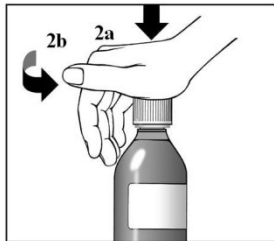
BRUGSANVISNING

Læs disse instruktioner omhyggeligt, så du ved, hvordan du bruger opløsningen korrekt.

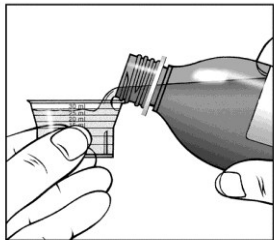


1. Flaske, der indeholder den orale opløsning.
2. Børnesikret skruelåg med en sikkerhedsring. Luk altid flasken med låget efter brug.
3. Oral doseringskop til at udmåle dosis. Sæt altid doseringskoppen tilbage på låget efter brug og rengøring.
4. Oral sprøjte til at udmåle dosis, der ikke kan udmåles præcist med doseringskoppen.

Forberedelse af en dosis af medicinen ved brug af doseringskoppen

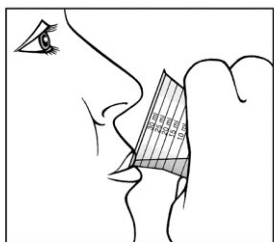


1. Fjern doseringskoppen.
2. Tryk på samme tid ned (2a) og drej det børnesikrede låg (2b) mod venstre for at åbne flasken.

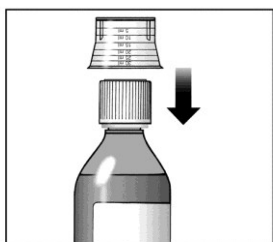


3. For at undgå spild, skal du tjekke, hvor den korrekte målestreg er i doseringskoppen, inden du hælder opløsningen op i koppen. Hold koppen i øjenniveau, mens du forsigtigt og langsomt hælder den ordinerede mængde opløsning fra flasken over i doseringskoppen, indtil opløsningen når toppen af den korrekte målestreg.

Note: Hvis du hælder mere op i koppen end du skal bruge, skal du smide den overflødige opløsning i vasken. Du må ikke hælde det tilbage i flasken.

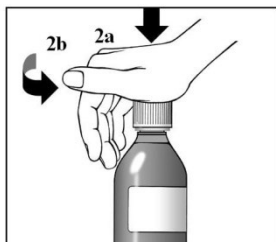


4. Drik opløsningen eller giv den straks til patienten.
5. Luk flasken ved at skrue låget fast på igen.

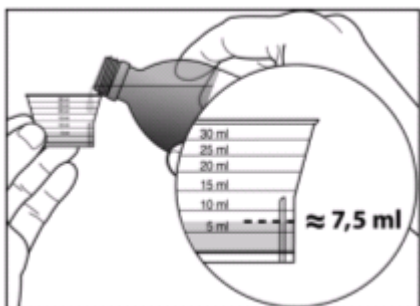


6. Rengør straks doseringskoppen med vand.
7. Hæld vandet fra doseringskoppen, tør den med et rent stykke køkkenrulle og sæt koppen tilbage på låget.

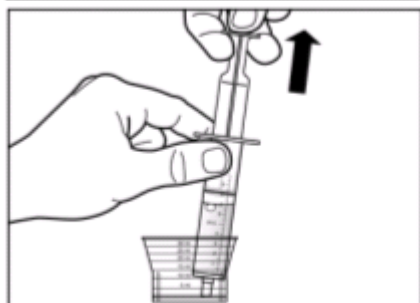
Forberedelse af en 6 ml dosis af medicinen ved brug af den orale sprøjte



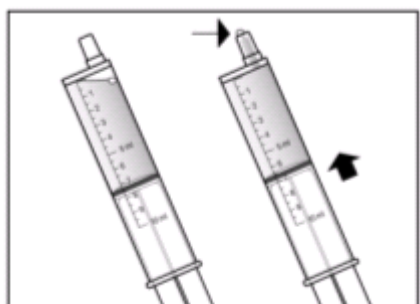
1. Fjern doseringskoppen.
2. Tryk på samme tid ned (2a) og drej det børnesikrede låg (2b) mod venstre for at åbne flasken.



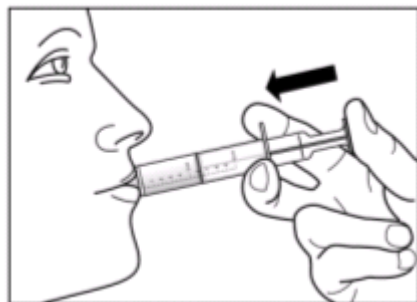
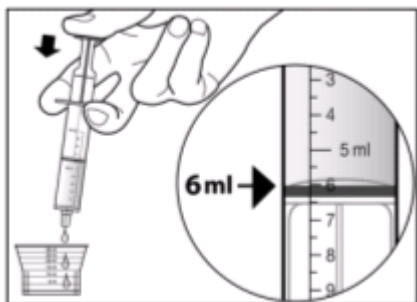
3. For at undgå spild bør du tjekke, hvor målestregerne for 5 ml og 10 ml er på doseringskoppen, inden du hælder opløsningen op i koppen. Hold koppen i øjenniveau, mens du forsigtigt og langsomt hælder opløsningen fra flasken over i doseringskoppen, indtil opløsningen når halvvejs mellem målestregen for 5 ml og målestregen for 10 ml.



4. Træk al opløsningen fra koppen op i sprøjten.



5. Vend sprøjten lodret og hold den let på skrå, så luftboblerne kan stige til toppen.
6. For at fjerne luften, skub forsigtigt og langsomt til stemplet, indtil en dråbe opløsning kommer til syne.



7. Hold sprøjten over doseringskoppen.
8. Skub langsomt og forsigtigt til stemplet, indtil opløsningen når 6 ml mærket.

9. Drik straks opløsningen direkte fra sprøjten.
10. Smid opløsningen fra koppen i vasken. Hæld den ikke tilbage i flasken, da dette kan forurene opløsningen.
11. Luk flasken til.
12. Rengør doseringskoppen og sprøjten med vand.
13. Tør koppen med et rent stykke køkkenrulle og sæt den tilbage på låget.
14. Lad sprøjten lufttørre og opbevar den sammen med flasken.