

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sebivo 600 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur telbivudin 600 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít til lítið eitt gulleit, sporöskjulaga filmuhúðuð tafla, áletruð „LDT“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sebivo er ætlað til meðferðar við langvinnri lifrabólgu B hjá fullorðnum sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem ekki fer versnandi og staðfesta veirufölgum, þóvarandi aukna sermispéttni alanínamínótransferasa (ALT) og vefjafræðilega staðfestingu á verkri bólgu og/eða bandvefsaukningu.

Einungis skal íhuga að hefja meðferð með Sebivo þegar önnur veirulyf með hærri erfðafræðilegan þröskuld gegn ónæmi eru ekki fánleg eða notkun þeirra á ekki við.

Sjá kafla 5.1 hvað varðar ítarlegri upplýsingar um rannsóknina og sértækar upplýsingar um sjúklingana, sem ábendingin grundvallast á.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem er sérfræðingur með reynslu í meðferð langvinnrar lifrabólgu B skal hefja meðferðina.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur Sebivo er 600 mg (ein tafla) einu sinni á dag.

Íhuga má að nota Sebivo mixtúru, lausn handa sjúklingum sem eiga í erfiðleikum með að gleypa töflur.

Þjálfing meðan á meðferð stendur

Þjálfing hefur verið fram á að svörun í 24. viku meðferðarinnar hafi forspárgildi um langtímasvörun (sjá mynd 7 í kafla 5.1). Mæla skal magn HBV DNA í 24. viku meðferðarinnar til að tryggja fullkomna bælingu á veirunni (HBV DNA innan við 300 eintök/ml). Íhuga skal að breyta meðferðinni hjá sjúklingum með mælanlegt magn HBV DNA eftir 24 vikna meðferð.

Mæla skal magn HBV DNA á 6 mánaða fresti til að tryggja áframhaldandi svörun. Ef HBV DNA greinist hjá sjúklingum, á einhverjum tímamarki eftir upphaflega svörun, skal íhuga að breyta meðferðinni. Hafa skal mælingar á ónæmi til hliðsjónar til að ná ákjósanlegustu meðferð.

Lengd meðferðar

Viðeigandi meðferðarlengd er ekki þekkt. Íhuga skal að hætta meðferð í samræmi við eftirfarandi:

- Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum, sem ekki eru með skorpulífur, skal halda meðferð áfram, í að minnsta kosti 6-12 mánuði eftir að mæling á mótefnum gegn HBeAg hefur verið staðfest (HBeAg greinist ekki lengur og HBV DNA greinist ekki lengur en and-HBe greinist) eða þar til mótefni gegn HBsAg mælast eða vísbendingar eru um að lyfið sé hætt að virka. Hafa skal reglulegt eftirlit með þéttni ALT og HBV DNA í sermi eftir að meðferð er hætt til að greina mögulega síðkomna veirufræðilega versnun.
- Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum, sem ekki eru með skorpulífur, skal halda meðferð áfram, að minnsta kosti þar til mótefni gegn HBsAg mælast eða vísbendingar eru um að lyfið sé hætt að virka. Þegar um langvarandi meðferð í meira en 2 ár er að ræða, er mælt með reglulegu endurmati til að staðfesta að viðeigandi sé fyrir sjúklinginn að halda viðkomandi meðferð áfram.

Skammtar sem gleymast

Ef skammtur gleymist má sjúklingurinn einungis taka skammtinn sem gleymdist eftir þess en 4 klst. eru þar til taka á næsta áætlaðan skammt. Taka skal næsta skammt á venjulegum tíma.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar sem styðja sértækar skammtaráðleggingar vegna sjúklinga eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Ráðlagður skammtur telbivudins er hinn sami fyrir sjúklinga með kreatínín úthreinsun ≥ 50 ml/mín. Aðlaga þarf skammta hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 50 ml/mín., þar með talið hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem eru í blóðskilun. Ráðlagt er að minnka sólarhringsskammta með því að nota Sebivo mixtúru, lausn, eins og tilgreint er í töflu 1 hér á eftir. Ef ekki er hægt að nota mixtúru, lausn má nota Sebivo filmuhúðaðar töflur í staðinn og skammtarnir skulu stilltir með því að auka bilið milli skammta, eins og tilgreint er í töflu 1.

Tafla 1 Aðlögun skömmtunar Sebivo hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Kreatínín úthreinsun (ml/mín.)	Telbivudin 20 mg/ml mixtúra, lausn Aðlögun sólarhringsskammta	Telbivudin 600 mg filmuhúðaðar töflur Valkostur** við skammtaaðlögun með auknu bili milli skammta
≥ 50	600 mg (30 ml) einu sinni á dag	600 mg einu sinni á dag
30-49	400 mg (20 ml) einu sinni á dag	600 mg einu sinni á 48 klst. fresti
< 30 (ekki í skilun)	200 mg (10 ml) einu sinni á dag	600 mg einu sinni á 72 klst. fresti
ESRD*	120 mg (6 ml) einu sinni á dag	600 mg einu sinni á 96 klst. fresti

* Nýrnasjúkdómur á lokastigi.

** Ef ekki er hægt að nota mixtúru, lausn

Skammtabreytingarnar sem lagðar eru til, grundvallast á framreikningi og eru ekki endilega þær sem þess eiga við. Ekki hefur verið lagt klínískt mat á öryggi og verkun með tilliti til leiðbeininga um aðlögun skammta. Þess vegna er ráðlagt að hafa náð klínískt eftirlit með þessum sjúklingum.

Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi

Þegar um er að ræða sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi skal gefa Sebivo að blóðskilun lokinni (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ráðlagður skammtur Sebivo er hinn sami fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Sebivo hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Sebivo er til inntöku, með mat eða án matar. Ekki má tyggja, kljúfa eða mylja töfluna.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun telbivudins og pegyltengds eða hefðbundins interferon alfa (sjá kafla 4.4 og 4.5)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarleg, bráð versnun langvinnrar lifrabólgu B er tiltölulega algeng og einkennist af tímaþundinni hækkun sermispéttni ALT. Eftir að veirueyðandi meðferð hefst getur sermispéttni ALT tengist hjá sumum sjúklingum en sermispéttni HBV DNA minnkað (sjá kafla 4.8). Að meðaltali líta 4-5 vikur áður en sjúkdómurinn tók að versna hjá sjúklingum í meðferð með telbivudini. Á meðfarið lituð blossaði ALT oftast hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum en hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum. Hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem ekki fer versnandi fylgir þessari hækkun á sermispéttni ALT yfirleitt ekki hækkun sermispéttni bilirubins eða önnur einkenni versnandi lifrarstarfsemi. Vera má að hætta á versnandi lifrarstarfsemi, og hætta á versnun lifrabólgu B meðalferð, sé meiri hjá sjúklingum með skorpulífur. Því þarf að fylgjast náið með slíkum sjúklingum.

Einnig hefur verið greint frá versnun lifrabólgu hjá sjúklingum sem hafa hætt í meðferð við lifrabólgu B. Skyndihækkun ALT eftir að meðferð er hætt tengist yfirleitt aukinni sermispéttni HBV DNA og meirihluti slíkra tilvika hefur gengið til baka af sjálfu sér. Engu að síður hefur einnig verið greint frá alvarlegri og stundum banvænni versnun sjúkdómsins eftir að meðferð er hætt. Því skal fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi, bæði með klínískum rannsóknum og síðan með blóðrannsóknum, í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð við lifrabólgu B hefur verið hætt.

Mjólkursýrublóðsýring

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum mjólkursýrublóðsýringar í tengslum við telbivudin. Tilvikin eru oftast afleiðing annarra alvarlegra sjúkdóma (t.d. rákvöðvalýsu) og/eða í tengslum við vöðva-tengd tilvik (t.d. vöðvakvilla, vöðvabólgu). Þegar um var að ræða afleiðingu annarra sjúkdóma tengdust sum tilvik einnig brisbólgu, lifrabílun/fítuhrörnun í lifur og nýrnabilun. Í sumum tilvikum var greint frá banvænum tilvikum þegar mjólkursýrublóðsýring var afleiðing af rákvöðvalýsu. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum.

Hætta skal meðferð með telbivudini ef efnaskipta-/mjólkursýrublóðsýring af óþekktum orsökum kemur fram. Vera má að góðkynja einkenni sem tengjast meltingarvegi, t.d. ógleði, uppköst og kvíðveiki, geti bent til þess að mjólkursýrublóðsýring sé að koma fram.

Ástæða á vöðva

Greint hefur verið frá vöðvakvilla og vöðvaverkjum í tengslum við notkun telbivudins, nokkrum tilvikum eða mánuðum eftir að meðferð hófst (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá tilvikum um rákvöðvalýsu eftir markaðssetningu telbivudins (sjá kafla 4.8).

Íhuga skal hvort um vöðvakvilla, skilgreindur sem þrálátir óútskýrðir vöðvaverkir og/eða vöðvamáttleysi án tillits til þess hve mikið hækkuð þéttni kreatínínasa (CK) er, geti verið að ræða hjá sérhverjum sjúklingi sem fær útbreidda óútskýrða vöðvaverki, vöðvaeymsli, máttleysi í vöðva eða vöðvabólgu (skilgreind sem vöðvakvilli með vefjafræðilegum vísbendingum um vöðvaskemmdir). Ráðleggja skal sjúklingum að láta strax vita af öllum þrálátum óútskýrðum verkjum, sársauka, eymslum eða máttleysi í vöðvum. Sé greint frá einhverju af þessum einkennum, skal framkvæma

ítarlega skoðun á vöðvum til að meta vöðvastarfsemi. Hætta skal meðferð með telbivudini ef vöðvakvilli greinist.

Ekki er þekkt hvort hætta á vöðvakvilla í tengslum við meðferð með telbivudini eykst við samhliða notkun annarra lyfja sem tengjast vöðvakvilla (t.d. statin, fibröt eða ciclosporin). Læknar sem íhuga samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem tengjast vöðvakvilla eiga að meta vel og vandlega hugsanlegan ávinning á móti áhættu og fylgjast á með sjúklingum með tilliti til sérhverra einkenna sem benda til vöðvakvilla.

Úttaugakvilli

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá úttaugakvilla hjá sjúklingum í meðferð með telbivudini. Ef grunur er um úttaugakvilla, skal endurskoða meðferð með telbivudini (sjá kafla 4.8).

Aukin hætta á úttaugakvilla hefur komið fram í einni rannsókn við samhliða notkun telbivudins og pegyltengds interferon alfa-2a (sjá kafla 4.5). Ekki er hægt að útiloka samsvarandi hættu fyrir annarskonar interferon alfa (pegyltengt eða hefðbundið). Ennfremur hefur ávinningur af samhliða notkun telbivudins og interferon alfa (pegyltengds eða hefðbundins) ekki verið ákvrðaður. Því má ekki nota telbivudin samhliða pegyltengdu eða hefðbundnu interferon alfa (sjá kafla 4.3).

Nýrnastarfsemi

Vegna þess að brotthvarf telbivudins verður aðallega með útskilningum nýru er mælt með viðeigandi breytingu á tíma milli skammta hjá sjúklingum með úthreinsun kreatínins <50 ml/mín., þ.m.t. hjá sjúklingum í blóðskilun. Ekki hefur verið lagt klínískt mat á árangur af aðlögun tíma milli skammta. Því ætti að fylgjast náið með veirufræðilegri svörun hjá sjúklingum sem nota lyfið með lengra tímabili milli skammta (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með skorpulifur sem ekki fer versnandi

Vegna þess hve fyrirliggjandi upplýsingar eru takmarkaðar (um það bil 3% sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni voru með skorpulifur) skal nota telbivudin með sérstakri varúð handa sjúklingum með skorpulifur. Meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð er hætt skal fylgjast náið með þessum sjúklingum með tilliti til klínískra, líffræðilegra og veirufræðilegra þátta sem tengjast lifrabólgu B.

Sjúklingar með skorpulifur sem fer versnandi

Ekki liggja fyrir neinr fullnægjandi upplýsingar um öryggi og verkun hjá sjúklingum með versnandi skorpulifur.

Sjúklingar sem hafa áður notað núklesíð-/núkleótíðhliðstæður

In vitro var telbivudin ekki virkt gegn HBV stofnum með rtM204V/rtL180M eða rtM204I stökkbreytingar (sjá kafla 5.1). Meðferð með telbivudini einu sér er ekki valmöguleiki fyrir sjúklinga með staðfesta lamivudinónæma lifrabólgu B veirusýkingu. Ólíklegt er að sjúklingar sem ekki hafa áður veirufræðilegri svörun eftir meðferð með lamivudini sem hefur staðið yfir í meira en 24 vikur, hafi ávinning af meðferð með telbivudini einu sér. Sem stendur eru engar klínískar upplýsingar fyrir hendi til að hægt sé að leggja nægjanlegt mat á ávinning og áhættu sem fylgir því að skipta yfir á meðferð með telbivudini hjá sjúklingum sem eru á meðferð með lamivudini og ná fullkominni bælingu á veirunni með lamivudini.

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með telbivudini hjá sjúklingum með staðfesta adefovirónæma lifrabólgu B veiru með stakar rtN236T eða A181V stökkbreytingar. Niðurstöður úr frumurannsóknum sýndu að A181V útskiptingin sem tengist ónæmi fyrir adefoviri hafði 1,5- til um það bil 4-falt minna næmi fyrir telbivudini.

Lifrabegar

Öryggi og verkun telbivudins hvað varðar notkun handa lifrabegum, er ekki þekkt.

Aldraðir

Ekki tóku nægilega margir sjúklingar ≥ 65 ára þátt í klínískum rannsóknum á telbivudini til að hægt væri að meta hvort svörun þeirra er frábrugðin því sem gerist hjá þeim sem yngri eru. Vegna hærri tíðni skertrar nýrnastarfsemi, af völdum sjúkdóma eða vegna samhliða notkunar á öðrum lyfjum, skal almennt gæta varúðar þegar Sebivo er ávísað handa öldruðum sjúklingum.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sebivo hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lifrabólgu B sem einnig eru með aðra sýkingar (t.d. sjúklingar sem einnig eru sýktir af alnæmisveiru [HIV], lifrabólgu C veiru [HCV] eða lifrabólgu D veiru [HDV]).

Almennar upplýsingar

Upplýsa skal sjúklinga um að ekki hafi verið sýnt fram á að meðferð með Sebivo dægi úr hættu á að smita aðra af HBV með kynmökum eða blóðblöndun.

Ekki er mælt með notkun telbivudins samhliða lamivudini, því í klínískri rannsókn kom fram minni svörun við samsettri meðferð með telbivudini og lamivudini, en við telbivudini einu sér.

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um verkun og öryggi varðandi notkun telbivudins með öðrum veirulyfjum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna þess að brotthvarf telbivudins verður enskum með útskilnaði um nýru getur samhliða notkun Sebivo og annarra lyfja sem hafa áhrif á nýrnastarfsemi (t.d. amínóglýkósíð, kröftug (loop) þvagræsilyf, platínusambönd, vancomycin, sulfametericin B) haft áhrif á plasmáþétti telbivudins og/eða hinna lyfjanna. Gæta skal varúðar við samhliða notkun telbivudins og þessara lyfja. Lyfjahvörf telbivudins við jafnvægi breyttus ekki við endurtekna skammta samhliða lamivudini, adefoviri, dipivoxili, tenofovir disoproxil fumarati, ciclosporini eða pegyltengdu interferon alfa-2a. Að auki hefur telbivudin ekki áhrif á lyfjahvörf lamivudins, adefovir dipivoxils, tenofovir disoproxil fumarats eða ciclosporins. Ekki er mælt unnt að draga neina afgerandi ályktun varðandi áhrif telbivudins á lyfjahvörf pegyltengds interferons vegna þess hve þétti pegyltengds interferon alfa-2a var breytileg milli einstaklinga. Klínísk rannsókn á samhliða notkun telbivudins 600 mg á sólahring og 180 µg af pegyltengdu interferon alfa-2a gefnu einu sinni í viku undir húð, bendir til þess að slík samhliða notkun tengist aðrirni hættu á úttaugakvilla. Ástæða þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4). Ekki má nota telbivudin samhliða lyfjum sem innihalda interferon alfa (sjá kafla 4.3).

Telbivudin er hvorki hvarfefni cytokrom P450 (CYP450) ensímkerfisins, hemill þess né hvati (sjá kafla 5.2). Því er lítil hættu á CYP450 miðluðum milliverkunum Sebivo við lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Dýrarannsóknir benda ekki til beinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Rannsóknir á unगाfullum rottum og kaninum sýna að telbivudin fer yfir fylgju. Rannsóknir á unगाfullum kaninum leiddu í ljós ótímabært got og/eða fósturlát vegna eitruverkana á móðurina.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar (innan við 300 niðurstöður þungana) eftir útsetningu fyrir telbivudini á fyrsta þriðjungi meðgöngu benda ekki til eiturverkana sem valda vansköpun og mikið magn upplýsinga (fleiri en 1000 niðurstöður þungana) eftir útsetningu á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu benda ekki til eiturverkana á fóstur/nýbura.

Aðeins skal nota Sebivo á meðgöngu ef ávinningur móðurinnar vegur þyngra en áhætta fyrir fóstrið.

Birtar heimildir sýna að útsetning fyrir telbivudini á öðrum og/eða síðasta þriðjungi meðgöngu hefur dregið úr hættu á HBV smiti frá móður til barns ef telbivudin er gefið til viðbótar við lifrabólgu B ímmúnóglóbúlín og lifrabólgu B bóluefni.

Brjóstgjöf

Telbivudin skilst út í mjólk hjá rottum. Ekki er þekkt hvort telbivudin skilst út í brjóstamjólk. Konur mega ekki hafa barn á brjósti á meðan þær nota Sebivo.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um áhrif telbivudins á frjósemi karla eða kvenna. Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun hjá fullorðnum dýrum var frjósemi lítillega skert þegar bæði karlkyns og kvenkyns rottur fengu telbivudin. Aukaverkanir á frjósemi voru meiri í annarri rannsókn, sem gerð var hjá ungum dýrum, þegar bæði kynin fengu telbivudin (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sebivo hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Mat á aukaverkunum er að mestu byggt á tveimur rannsóknum, NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015, þar sem 1.699 sjúklingar með langvinna lifrabólgu B fengu tvíblinda meðferð með telbivudini 600 mg/sólarhring (n = 847) eða lamivudini (n = 852) í 104 vikur.

Í klínísku rannsóknunum sem stóð yfir í 104 vikur voru aukaverkanir sem greint var frá yfirleitt flokkaðar sem vægar eða í meðallagi alvarlegar. Algengustu aukaverkanirnar voru 3. eða 4. stigs hækkun kreatínfosfókínasa í blóði (6,8%), þreyta (4,4%), höfuðverkur (3,0%) og ógleði (2,6%).

Aukaverkanir settar fram í töflu

Í töflu 2 eru aukaverkanir flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfi og tíðni, samkvæmt eftirfarandi flokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Aukaverkanir

Efnaskipti og næring	
Mjög sjaldgæfar*	Mjólkursýrublóðsýring.
Taugakerfi	
Algengar	Sundl, höfuðverkur.
Sjaldgæfar	Úttaugakvilli, breytt bragðskyn, skert snertiskyn, máláðafi, settaugarbólga.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	Hósti.
Meltingarfæri	
Algengar	Niðurgangur, aukinn lípasi í blóði, óþæg, kviðverkir.
Húð og undirhúð	
Algengar	Útbrot.
Stoðkerfi og stoðvefur	
Sjaldgæfar	Vöðvakvilli/vöðvabólga, kviðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum, bakverkir, vöðvakvilli, verkir í hálsi, verkir í síðu.
Mjög sjaldgæfar*	Rákvöðvalýsa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Breyta
Sjaldgæfar	Lasteiki.
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	Aukinn kreatínfosfokínasi í blóði, aukinn alanínamínótransferasi í blóði, aukinn amýlasi í blóði.
Sjaldgæfar	Aukinn aspartat amínótransferasi.

* Greint var frá þessari aukaverkun eftir markaðssetningu lyfsins en hún kom ekki fram í klínískum samanburðarrannsóknum. Tíðniflokkunin var ákvörðuð út frá tölfræðilegum útreikningum sem byggðust á heildarfjölda sjúklinga sem fengu meðferð með telbivudini í klínískum rannsóknum (n = 8.914).

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Hækkun kreatínkínasa

Eftir 10+ vikna meðferð hafði komið fram 3. eða 4. stigs hækkun ($> 7x$ ULN) kreatínkínasa (CK) hjá 12,6% sjúklinga sem fengu meðferð með telbivudini (n = 847) og hjá 4,0% sjúklinga sem fengu meðferð með lamivudini (n = 846) samkvæmt samanlögðum niðurstöðum úr NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015. Í flestum tilvikum var aukning kreatínkínasa án einkenna og gildi kreatínkínasa hófou yfirleitt lækkað þegar kom að næstu heimsókn, við áframhaldandi meðferð.

Skýndihækkun ALT

Tíðni skýndihækkunar alanínámínótransferasa (ALT), í báðum meðferðarhópunum, meðan á meðferð stóð, samkvæmt skilgreiningu AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (hækkun ALT >2x upphafsgildi og >10x ULN) er tilgreind nánar í töflu 3 hér á eftir.

Tafla 3 Samantekt á skýndihækkunum ALT meðan á meðferð stóð – Rannsóknir NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015 teknar saman

Skýndihækkun ALT: Hækkun ALT >2x upphafsgildi og >10x ULN	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Á heildina litið	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Frá upphafi að 24. viku	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Frá 24. viku til loka rannsóknarinnar	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Mælt er með reglulegu eftirliti með lifrarstarfsemi meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Versnun lifrabólgu B eftir að meðferð hefur verið hætt

Greint hefur verið frá bráðri versnun lifrabólgu B hjá sjúklingum eftir að meðferð við lifrabólgu B, þar með talið með telbivudini, er hætt (sjá kafla 4.4).

Tíðni skýndihækkunar alanínámínótransferasa (ALT) eftir að meðferð lauk, í báðum meðferðarhópunum, er tilgreind nánar í töflu 4 hér á eftir.

Tafla 4 Samantekt á skýndihækkun ALT eftir að meðferð lauk –Rannsóknir NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015 teknar saman

	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Skýndihækkun ALT	n/N (%)	n/N (%)
Hækkun ALT >2x upphafsgildi og >10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Niðurstöður í 208 viku

Eftir meðferð með telbivudini í 104 vikur voru 78% sjúklinganna (530/680) úr rannsókn NV-02B-007 (GLOBE) og 82% (137/167) sjúklinganna úr rannsókn NV-02B-015 skráðir í framhaldsrannsóknina CLDT600A2303 (sjá kafla 5.1) til að halda meðferð áfram í allt að 208 vikur. Langtímaöryggishópurinn samanstóð af 635 sjúklingum, þar með talið 518 úr NV-02B-007 (GLOBE) og 137 úr NV-02B-015. Heildaöryggi úr samanteknum greiningum fram að 104 og 208 viku var sambærilegt. 3. eða 4. stigs hækkanir kreatínínasa kom fram að nýju hjá 15,9% sjúklinga sem fengu meðferð með telbivudini í 208 vikur. Flestar 3. eða 4. stigs hækkanir kreatínínasa voru einkennalausar og tímabundnar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um viljandi ofskömmun með telbivudini, en einum einstaklingi var fyrir slysi gefinn of stór skammtur, án þess að einkenni kæmu fram. Skammtar sem hafa verið rannsakaðir, allt að 1.800 mg/sólarhring, sem er þrefaldur ráðlagður sólarhringsskammtur, hafa þólast vel. Hámarksskammtur sem þolist hefur ekki verið ákvarðaður. Eigi ofskömmun sér stað skal hætta notkun Sebivo og veita viðeigandi almenna stuðningsmeðferð eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar verkunar, núkleósíða og núkleótíða bakriðahemlar, ATC-flokkur: J05AF11.

Verkunarháttur

Telbivudin er samtengd tymidinnúkleósíðhliðstæða sem er virk gegn HBV DNA pólýmerasa. Fyrir tilstilli kína innanfrumna fosfórtengist lyfið nægilega mikið til að mynda virkt þrífosfat, sem hefur helmingunartímann 14 klst. í frumunum. Telbivudin-5'-þrífosfat hamlar HBV DNA pólýmerasa (reverse transcriptasi) með samkeppni við náttúrulega hvarfefnið tymidin-5'-þrífosfat. Innlimun telbivudin-5'-þrífosfats í veiru DNA veldur stöðvun (termination) af DNA keðju, sem leiðir til hömlunar á afritun HBV.

Lyfhrif

Telbivudin hamlar eftirmyndun á bæði fyrri þætti ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) og seinni þætti ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) HBV og hamlar greinilega frekar eftirmyndun seinni þáttarins en hins fyrri. Á hinn bóginn hamlaði telbivudin-5'-þrífosfat, í þéttum allt að $100 \mu M$, ekki α , β , eða γ DNA pólýmerasa í frumum. Í rannsóknum á byggingu, starfsemi og DNA innihaldi hvatbera, hafði telbivudin ekki umtalsverðar eiturverkanir við þéttu allt að $100 \mu M$ og jók ekki mjólkursýrumyndun *in vitro*.

Veirueyðandi verkun telbivudins *in vivo* var metin í lifraræxlisfrumulínu 2.2.15 úr mönnum, sem tjáir HBV. Sú þéttu telbivudins sem með virkum hætti hamlaði veirumyndun um 50% (EC_{50}) var u.þ.b. $0,2 \mu M$. Veirueyðandi verkun telbivudins er sértæk fyrir lifrabólgu B veiruna og skyldar hepadnaveirur. Telbivudin var ekki virkt gegn HIV *in vitro*. Ekki hefur verið lagt mat á skort telbivudins á virkni gegn HIV í klínískum rannsóknum. Greint hefur verið frá tímabundinni minnkun á HIV-1 RNA hjá fátínum sjúklingum eftir gjöf telbivudins þegar ekki var gefin andretróveirumeðferð. Klínískt mikilvægi þessarar minnkunar hefur ekki verið ákvarðað.

Klínísk reynsla

Lagt var mat á öryggi og verkun langtímameðferðar (104 vikur) með Sebivo í tveimur klínískum samantvöðarrannsóknum með virku efni, sem 1.699 sjúklingar með langvinna lifrabólgu B tóku þátt í (NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015).

Rannsókn NV-02B-007 (GLOBE)

NV-02B-007 (GLOBE) rannsóknin er slembuð, tvíblind, fjölþjóðleg III. stigs rannsókn þar sem telbivudin er borið saman við lamivudin, í 104 vikna meðferð hjá 1.367 sjúklingum með langvinna HBeAg-jákvæða eða HBeAg-neikvæða lifrabólgu B sem ekki höfðu áður fengið meðferð með nukleósíðum. Flestir sjúklinganna, sem þátt tóku í rannsókninni, voru af asíska kynstofninum. Algengasta HBV arfgerðin var B (26%) og C (51%). Nokkrir (alls 98) sjúklingar af hvíta kynstofninum fengu meðferð með telbivudini. Frumgreining upplýsinga fór fram þegar allir sjúklingarnir höfðu náð 52 vikna meðferð.

HBeAg-jákvæðir sjúklingar: Meðalaldur sjúklinganna var 32 ár, 74% voru karlar, 82% af asíska kynstofninum, 12% af hvíta kynstofninum og 6% höfðu áður fengið meðferð með alfa-interferoni.

HBeAg-neikvæðir sjúklingar: Meðalaldur sjúklinganna var 43 ár, 79% voru karlar, 65% af asíska kynstofninum, 23% af hvíta kynstofninum og 11% höfðu áður fengið meðferð með alfa-interferoni.

Klínískar niðurstöður í viku 52

Klínískir og veirufræðilegir endapunktur verkunar voru metnir hjá hvorum hópnum kynsins, þ.e. hjá HBeAg-jákvæða og HBeAg-neikvæða sjúklingaþýðinu. Fyrsti endapunktur meðferðarsvörunar var samsettur úr ónæmisfræðilegum endapunkti þ.e. bæling á HBV DNA í $<5 \log_{10}$ eintök/ml auk þess sem annaðhvort þurfti HBeAg að hverfa úr sermi eða gildi ALT að verða eðlilegt. Aðrir (secondary) endapunktur voru vefjafræðileg svörun, endurheimt eðlilegs gildis ALT og ýmsar mælingar á veiru-eyðandi verkun.

Óháð upphaflegu ástandi sýndu flestir sjúklingar sem fengu Sebivo vefjafræðilega, veirufræðilega, lífefnafræðilega og ónæmisfræðilega svörun við meðferðinni. Gildi ALT sem í upphafi voru $>2x$ ULN og gildi HBV DNA sem í upphafi voru $<9 \log_{10}$ eintök/ml sýndust hærra hlutfalli mótefnavendingar gegn HBeAg hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum. Sjúklingar sem í 24. viku höfðu náð HBV DNA þéttni $<3 \log_{10}$ eintök/ml svöruðu meðferð best. Hjá sjúklingum með HBV DNA þéttni $>4 \log_{10}$ eintök/ml í 24. viku var útkoman hinsvegar óhagstæðari eftir 52 vikna meðferð.

Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum hafði telbivudin yfirburði á lamivudin hvað varðar meðferðarsvörun (75,3% samanborið við 67,0% sem svöruðu meðferð; $p = 0,0047$). Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum gaf telbivudin ekki betri svörun en lamivudin (75,2% og 77,2% sem svöruðu meðferð; $p = 0,6187$). Hjá sjúklingum af hvíta kynstofninum kom fram lakari svörun við báðum veirulyfjunum sem voru notuð í NV-02B-007 (GLOBE) rannsókninni. Hinsvegar tóku mjög fáir sjúklingar af hvíta kynstofninum þátt í rannsókninni ($n = 98$).

Í viku 24 var þéttni HBV DNA ekki lengur greinanleg hjá 203 HBeAg-jákvæðum og hjá 177 HBeAg-neikvæðum sjúklingum. Átt HBeAg-jákvæðu sjúklingunum var HBV DNA ekki lengur greinanlegt hjá 95%, hjá 39% kom fram mótefnavending gegn HBeAg, 90% endurheimtu eðlilegt gildi ALT eftir viku 52 og hjá 65% kom fram ónæmi í viku 48. Hjá HBeAg-neikvæðu sjúklingunum var HBV DNA ekki lengur greinanleg hjá 96%, 79% endurheimtu eðlilegt gildi ALT eftir viku 52 og hjá 0% kom fram ónæmi í viku 48.

Veirufræðilegar, lífefnafræðilegar og ónæmisfræðilegrar niðurstöður eru tilgreindar í töflu 5 og vefjafræðileg svörun í töflu 6.

Tafla 5 Veirufræðilegir, lífefnafræðilegir og ónæmisfræðilegir endapunktur eftir viku 52 í NV-02B-007 (GLOBE) rannsókninni

Svörunarbreyta	HBeAg-jákvæðir (n = 921)		HBeAg-neikvæðir (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Meðaltal HBV DNA lækkunar miðað við upphafsgildi (\log_{10} eintök/ml) \pm SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11)*	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13)*	-4,40 (0,13)
% sjúklinga með ógreinanlegt HBV DNA samkvæmt kjarnsýrumögnun (PCR)	60%*	40%	88%*	71%
Endurheimt eðlilegs gildis ALT ⁴	77%	75%	74%	79%
HBeAg mótefnasvör ⁴	23%	22%	-	-
Hvarf HBeAg ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Staðalskekkja meðaltals (standard error of mean).

² Roche COBAS Amplicor® PCR mæling (neðri næmismörk \leq 300 eintök/ml).

³ HBeAg-jákvæðir n = 443 og 444, HBeAg-neikvæðir n = 219 og 219, fyrir bæði telbivudin og lamivudin hópana, tilgreint í sömu röð. Þýðismismunur er vegna þess að sjúklingar hættu háttu í rannsókninni eða að ekki lá fyrir mat á HBV DNA eftir 52. viku.

⁴ HBeAg-jákvæðir n = 440 og 446, HBeAg-neikvæðir n = 203 og 207, fyrir telbivudin og lamivudin hópana, tilgreint í sömu röð. Endurheimt eðlilegs gildis ALT var einungis metin hjá sjúklingum sem í upphafi rannsóknar voru með ALT > ULN.

⁵ n = 432 og 442, fyrir telbivudin og lamivudin hópana, tilgreint í sömu röð. HBeAg mótefnasvör og hvarf, var einungis metið hjá sjúklingum sem í upphafi rannsóknar voru með greinanlegt HBeAg.

* p < 0,0001

Tafla 6 Vefjafraeðilegur ávinningur og breyting á Ishak trefjunarskori eftir viku 52 í NV-02B-007 (GLOBE) rannsókninni

	HBeAg-jákvæðir (n = 921)		HBeAg-neikvæðir (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
Vefjafraeðileg svörun²				
Ávinningur	71%*	61%	71%	70%
Enginn ávinningur	17%	24%	21%	24%
Ishak trefjunarskor³				
Ávinningur	42%	47%	49%	45%
Enginn ávinningur	39%	32%	34%	43%
Versnan	8%	7%	9%	5%
Vefjasýni frá viku 52 ekki fyrirleggjandi	12%	15%	9%	7%

¹ Sjúklingar sem fengu \geq einn skammt af rannsóknarlyfinu, fyrirleggjandi lifrarsýni frá því í upphafi meðferðar sem þátt var að leggja mat á og Knodell HAI (histological activity index) skor sem í upphafi meðferðar var $>$ 3.

² Vefjafraeðileg svörun skilgreind sem \geq 2 stiga minnkun á Knodell dreþbóluskori, miðað við upphaflegt gildi án nokkurrar versunar á Knodell trefjunarskori.

³ Hvað varðar Ishak trefjunarskor, var ávinningur metinn sem \geq 1 stigs minnkun á Ishak trefjunarskori, frá upphaflegu gildi til gildis í viku 52.

* p = 0,0024

Klínískar niðurstöður í viku 104

Á heildina lítið voru klínískar niðurstöður í viku 104, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með telbivudini, í samræmi við niðurstöðurnar í viku 52 og sýndu að virknisvörðun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með telbivudini hélst við áframhaldandi meðferð.

Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum var aukinn munur milli telbivudins og lamivudins í viku 104 á meðferðarsvörðun (63% samanborið við 48%; $p < 0,0001$) og öðrum grundvallar (key secondary) endapunktum (meðaltal \log_{10} lækkunar HBV DNA: -5,74 samanborið við -4,42; $p < 0,0001$, HBV DNA ógreinanlegt: 56% samanborið við 39%; $p < 0,0001$ og endurheimt eðlilegs gildis ALT sem var 70% í stað 62%). Einnig kom fram tilhneiging til aukins hlutfalls HBeAg hvarfs (35% samanborið við 29%) og mótefnavendingar (30% samanborið við 25%) hjá þeim sem fengu telbivudin. Ennfremur náði marktækt herra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með telbivudini en sjúklinga sem fékk meðferð með lamivudini, HBeAg mótefnavendingu í viku 104 (36% samanborið við 28%, tilgreint í sömu röð), í undirhópi sjúklinga með upphafsgildi ALT $>2 \times$ ULN (320).

Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum var meiri munur á meðferðarsvörðun (78% samanborið við 66%) og öðrum grundvallar (key secondary) endapunktum (meðal \log_{10} minnkun HBV DNA: -5,00 samanborið við -4,17 og HBV DNA ógreinanlegt: 82% samanborið við 57%; $p < 0,0001$) hjá þeim sem fengu telbivudin allt til viku 104. Hlutfall endurheimts eðlilegs gildis ALT (70% samanborið við 70%) var áfram herra í viku 104.

Forspárgildi í viku 24

Í viku 24, náðu 203 HBeAg-jákvæðir (44%) og 177 HBeAg-neikvæðir (80%) einstaklingar sem fengu meðferð með telbivudini, því að vera með ógreinanlega þéttni HBV DNA.

Fyrir bæði HBeAg-jákvæða og HBeAg-neikvæða sjúklinga reyndust niðurstöður HBV DNA í viku 24 spá fyrir um jákvæðar niðurstöður til langs tíma. Sjúklingar sem fengu meðferð með telbivudini, og voru með ógreinanlega þéttni HBV DNA samkvæmt PCR mælingu í viku 24 voru með hæsta hlutfall ógreinanlegs HBV DNA og HBeAg mótefnavendingu (meðal HBeAg-jákvæðra sjúklinga) og í heildina lægsta hlutfall veirugegnumbrots (virological breakthrough) í viku 104.

Niðurstöðurnar í viku 104, byggðar á þéttni HBV DNA í viku 24, hjá HBeAg-jákvæðum og HBeAg-neikvæðum sjúklingum eru tilgreindar í töflu 7.

Tafla 7 Grundvallarendapunktur m.t.t. virkni í viku 104 samkvæmt þéttni HBV DNA í sermi í viku 24 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með telbivudini í NV-02B-007 (GLOBE) rannsókninni

HBV DNA í viku 24	Niðurstöður grundvallarendapunkta í viku 104 byggðar á niðurstöðum í viku 24				
	Meðferðar-svörun n/N (%)	HBV DNA ógreinanlegt n/N (%)	HBeAg mótefnavending n/N (%)	Endurheimt eðlilegs gildis ALT n/N (%)	Veirugegnumbrot (virological breakthrough) n/N (%)
HBeAg-jákvæðir					
<300 eintök/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 eintök/ml til <3 log ₁₀ eintök/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ eintök/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-neikvæðir					
<300 eintök/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	51/155 (82)	11/177 (6)
300 eintök/ml til <3 log ₁₀ eintök/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ eintök/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = Á ekki við

* Veirugegnumbrot (virological breakthrough): „1 log fyrir ofan lágsta gildi“ skilgreining metin í viku 104

Rannsókn NV-02B-015

Niðurstöður NV-02B-007 (GLOBE) rannsókninnar hvar varðar virkni og öryggi voru staðfestar í NV-02B-015. Sú rannsókn er III. stigs, slémbúð, tvíblind rannsókn þar sem telbivudin 600 mg einu sinni á sólarhring er borið saman við lanivudin 100 mg einu sinni á sólarhring í 104 vikna meðferð hjá 332 kínverskum sjúklingum með langvinnna HBeAg-jákvæða eða HBeAg-neikvæða lifrabólgu B, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með nukleosíðum.

Rannsókn CLDT600A2303 – Klínískar niðurstöður í 208 vikur

Rannsókn CLDT600A2303 var opin 104 vikna framhaldsrannsókn hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B, sem ekki fer versnandi, sem höfðu fengið meðferð með telbivudini í 2 ár, þar með talið sjúklingum úr rannsóknum NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015. Rannsóknin veitti upplýsingar um verkun og öryggi eftir samfellda meðferð með telbivudini í 156 og 208 vikur. Hjá sjúklingum með ógreinanlegt HBV DNA í viku 24 var útkoman betri í viku 156 og viku 208 (tafla 8).

Tafla 8 Virknigreining á samanteknum niðurstöðum úr NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 og CLDT600A2303 rannsóknunum

	Vika 52	Vika 104	Vika 156	Vika 208
HBsAg-jákvæðir sjúklingar (n = 293*)				
Ógreinanlegu HBV DNA viðhaldið (<300 eintök/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	70,9% (153/214)
Ógreinanlegu HBV DNA viðhaldið (<300 eintök/ml) ásamt því að HBV DNA er ógreinanlegt í viku 24	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Samanlagt hlutfall mótefnavendingar HBsAg (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Samanlagt hlutfall mótefnavendingar HBsAg hjá sjúklingum með ógreinanlegt HBV DNA í viku 24 (%)	40,1% (65/162)	52,5% (81/153)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Eðlilegu gildi ALT viðhaldið	81,4% (228/280)	81,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
HBsAg-neikvæðir sjúklingar (n = 209*)				
Ógreinanlegu HBV DNA viðhaldið (<300 eintök/ml)	95,7% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Ógreinanlegu HBV DNA viðhaldið (<300 eintök/ml) ásamt því að HBV DNA er ógreinanlegt í viku 24	97,6% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Eðlilegu gildi ALT viðhaldið	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Hópurinn sem var án ónæmis gegn veirum þegar rannsókn CLDT600A2303 hófst samanstóð af 502 sjúklingum (293 HBsAg-jákvæðum og 209 HBsAg-neikvæðum).

Rannsókn CLDT600A2303 – Áhrif meðferðar á vefjafræði lifrar

Í rannsókn CLDT600A2303 voru 57 sjúklingar með tiltæk þöruð vefjasýni úr lifur, sem tekin voru í upphafi og eftir meðferð í að meðaltali 260,8 vikur, metnir með tilliti til breytinga á vefjafræði lifrar (38 HBsAg-jákvæðir og 19 HBsAg-neikvæðir sjúklingar).

- Lækkun varð á meðalgildi Knodell bólgudrepsgildis sem var 7,6 (staðalfrávik 2,9) í upphafi ($p < 0,0001$), en varð 1,4 (staðalfrávik 0,9) og var meðalbreytingin -6,3 (staðalfrávik 2,8). Knodell bólgudrepsgildi ≤ 3 (bólgudrep ekkert eða í lágmarki) kom fram hjá 98,2% (56/57) sjúklinga.

- Lækkun varð á meðalgildi Ishak gildis sem var 2,2 (staðalfrávik 1,1) í upphafi ($p < 0,0001$), en varð 0,9 (staðalfrávik 1,0) og var meðalbreytingin -1,3 (staðalfrávik 1,3). Ishak bandvefsmýndunargildi ≤ 1 (bandvefsmýndun engin eða í lágmarki) kom fram hjá 84,2% (48/57) sjúklinga.

Breytingar á Knodell bólgudrepsgildi og Ishak gildi voru sambærilegar hjá HBsAg-jákvæðum og HBsAg-neikvæðum sjúklingum.

CLDT600A2303 – Ending HBeAg svörunar eftir að meðferð er hætt

HBeAg-jákvæðir sjúklingar úr rannsóknum NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015 tóku þátt í rannsókn CLDT600A2303 þar sem sjúklingunum var fylgt eftir þegar þeir voru hættir á meðferð. Þessir sjúklingar höfðu lokið ≥ 52 vikna meðferð með telbivudini og höfðu sýnt hvarf HBeAg í ≥ 24 vikur og var HBV DNA $< 5 \log_{10}$ eintök/ml í síðustu heimsókn meðan þeir voru á meðferð. Miðgildi meðferðarlengdar var 104 vikur. Eftir eftirfylgnitímabil án meðferðar, miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 120 vikur, sýndi meirihluti HBeAg-jákvæðra sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með telbivudini viðvarandi hvarf HBeAg (83,3%; 25/30) og viðvarandi HBeAg mótefnavendingu (79,2%; 19/24). Sjúklingar með viðvarandi HBeAg mótefnavendingu höfðu að meðaltali HBV DNA $3,3 \log_{10}$ eintök/ml; og 73,7% höfðu HBV DNA $< 4 \log_{10}$ eintök/ml.

Klínískt ónæmi

Prófun á arfgerðarbundnu ónæmi var gerð í rannsókn NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) hjá sjúklingum með veirufræðilega versnun (staðfesta aukningu á HBV DNA um $\geq 1 \log_{10}$ eintök/ml frá lögta gildi).

Í viku 48 voru 5% (23/458) HBeAg-jákvæðra og 2% (5/222) HBeAg-neikvæðra sjúklinga með veirufræðilega versnun með greinanlegum stökkbreytingum sem ollu HBV ónæmi.

Rannsóknir NV-02B-007 (GLOBE) og CLDT600A2303 – heildarhlutfall arfgerðarbundins ónæmis

Upprunalega greiningin á heildarhlutfalli arfgerðarbundins ónæmis í viku 104 og viku 208 byggðist á ITT hópnum og tók til allra sjúklinga sem héldu meðferð áfram í 4 ár, óháð magni HBV DNA. Af þeim 680 sjúklingum sem fengu telbivudin og tóku þátt í lykilrannsókninni NV-02B-007 (GLOBE), voru 517 (76%) teknir inn í rannsókn CLDT600A2303 og fengu áfram haldandi meðferð með telbivudini í allt að 208 vikur. Af þessum 517 sjúklingum voru 139 sjúklingar (HBeAg-jákvæðir=135, HBeAg-neikvæðir=24) með greinanlegt HBV DNA.

Heildararfgerðarhlutfall í viku 104, var 25,1% (115/458) hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum og 10,8% (24/222) hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum.

Hjá ITT hópnum í heild er heildarhlutfall ónæmis á 4. ári 40,8% (131/321) hjá HBeAg-jákvæðum og 18,9% (37/196) hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum.

Heildarhlutfall arfgerðarbundins ónæmis var einnig metið með því að nota stærðfræðilíkan þar sem einungis sjúklingar með ógreinanlegt HBV DNA í upphafi viðkomandi árs eru teknir inn í matið. Heildarhlutfall ónæmis á 4. ári var 22,3% hjá HBeAg-jákvæðum og 16,0% hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum í þessari greiningu.

Þegar skoðaðir eru sjúklingar með veirugegnumbrot (viral breakthrough) eftir 104 vikur í NV-02B-007 (GLOBE), er tíðni ónæmis lægri hjá sjúklingum með HBV DNA < 300 eintök/ml í viku 24 en hjá sjúklingum með HBV DNA ≥ 300 eintök/ml í viku 24. Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum með HBV DNA < 300 eintök/ml í viku 24 var ónæmi 1% (3/203) í viku 48 og 9% (18/203) í viku 104, en hjá sjúklingum með HBV DNA ≥ 300 eintök/ml í viku 24 var ónæmi 8% (20/247) í viku 48 og 33% (97/247) í viku 104. Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum með HBV DNA < 300 eintök/ml í viku 24 var ónæmi 0% (0/177) í viku 48 og 5% (9/177) í viku 104, en hjá sjúklingum með HBV DNA ≥ 300 eintök/ml var ónæmi 11% (5/44) í viku 48 og 34% (15/44) í viku 104).

Arfgerðarbundnar stökkbreytingar og krossónæmi

Arfgerðargreining á 203 greinanlegum úrtakspörum með HBV DNA ≥ 1.000 eintök/ml í viku 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) sýndi að sú stökkbreyting sem helst tengdist ónæmi fyrir telbivudini var rtM204I, en hún tengdist oft stökkbreytingunum rtL108M og rtL801/V og sjaldan rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I og rtA200V. Upphafspættir sem tengdust myndun á arfgerðarónæmi voru: meðferð með lamivudini, aukið HBV DNA í upphafi, minna magn ALT í sermi í upphafi og aukin líkamsþyngd/BMI. Svörunarbreytur í 24. viku meðferðarinnar sem spáðu fyrir um uppkomu lyfjaónæmrar veiru í 104. viku voru HBV DNA > 300 eintök/ml og hækkun á ALT í sermi.

Arfgerðargreining á 50 HBV stofnum frá sjúklingum á meðferð með telbivudini í viku 208 (CLDT600A2303) leiddi í ljós svipaða ónæmismynd og greint var frá í 104. viku. Vending í stöðum 80, 180 og fjölbrigðastöðum 91, 229 kom alltaf fram í röðum með M204I stökkbreytinguna sem veldur arfgerðarbundnu ónæmi. Þessar stökkbreytingar eru líklegast uppbótarstökkbreytingar. Greint var frá einni einangraðri rtM204V stökkbreytingu og tveimur rtM204I/V/M stökkbreytingum hjá sjúklingum á meðferð með telbivudini með veirugegnubrot fyrir viku 208. Ekki var greint frá neinni nýrri stökkbreytingu.

Krossónæmi hefur komið fram meðal HBV nukleósíðhliðstæðna (sjá kafla 4.4). Í frumurannsóknum höfðu lamivudinónæmir HBV stofnar, með annaðhvort rtM204I stökkbreytingu eða tvöföldu rtL180M/rtM204V stökkbreytinguna ≥ 1.000 -falt minna næmi fyrir telbivudini. HBV sem kóðar rtN236T eða rtA181V útskiptinguna, sem tengist ónæmi fyrir adefoviri, var með um það bil 0,3- og 4-falda breytingu á næmi fyrir telbivudini í frumurækt, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.4).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf telbivudins eftir staka og endurtekna skammta voru metin hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B. Ekki var lagt mat á lyfjahlvörf telbivudins, í ráðlagða 600 mg skammtinum, hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B. Hinsvegar eru lyfjahlvörf telbivudins svipuð hjá báðum hópunum.

Frásög

Eftir að heilbrigðir einstaklingar ($n = 42$) tóku inn stakan 600 mg skammt af telbivudini var hámarksþéttni telbivudins í plasma (C_{max}) $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (meðaltal \pm SD) og miðgildi þess tíma sem leið þar til þéttin náðist var 3,0 klst. eftir inntöku. Flatarmál undir plasmáþéttni-tímaferli ($AUC_{0-\infty}$) var $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ (meðaltal \pm SD). Breytileiki milli einstaklinga (CV%) í mælingum á almennri (systemic) útsetningu (C_{max} , AUC) var yfirleitt um það bil 30%.

Áhrif fæðu á frásög eftir inntöku

Þegar gefinn var stakur 600 mg skammtur með mat komu ekki fram nein áhrif á frásög og útsetningu fyrir telbivudini.

Dreifing

Binding telbivudins *in vitro* við plasmaprótein í mönnum er óveruleg (3,3%).

Umbrot

Eftir gjöf ^{14}C -telbivudins handa mönnum greindust engin umbrotsefni telbivudins. Telbivudin er hvorki hvarfefni né hvati cytokrom P450 (CYP450) ensímkerfisins.

Brotthvari

Eftir að hámarksþéttin náðist féll plasmáþéttin telbivudins í tveggja þrepa veldisfalli og loka-ferningunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) var $41,8 \pm 11,8$ klst. Brotthvarf telbivudins verður einkum með útskilnaði óbreytts telbivudins í þvagi. Nýrnaúthreinsun telbivudins er nálægt eðlilegum hraða auklasíunar, sem bendir til að síun sé helsta útskilnaðarleiðin. Um það bil 42% af stökum 600 mg skammti telbivudins endurheimtast á 7 dögum í þvagi. Vegna þess að útskilnaður um nýru er helsta brotthvarfsleiðin þarf að aðlaga tímabil milli skammta hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta nýrnastarfsemi og hjá þeim sem eru í blóðskilun (sjá kafla 4.2).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf telbivudins eru í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 25 til 1.800 mg. Jafnvægi náðist eftir 5 til 7 daga þegar lyfið var gefið einu sinni á dag og uppsöfnun almennrar útsetningar var u.þ.b. 1,5-föld, sem bendir til þess að raunverulegur helmingunartími uppsöfnunar sé u.þ.b. 15 klst. Eftir notkun 600 mg skammts af telbivudini einu sinni á dag var lægsta plasmabéttni við jafnvægi u.þ.b. 0,2-0,3 µg/ml.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Enginn marktækur kynbundinn munur er á lyfjahlvörfum telbivudins.

Kynþáttur

Enginn marktækur kynþáttabundinn munur er á lyfjahlvörfum telbivudins.

Börn og aldraðir (65 ára og eldri)

Ekki hafa farið fram rannsóknir á lyfjahlvörfum hjá börnum og öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi

Lagt hefur verið mat á lyfjahlvörf telbivudins eftir stakan skammt (200, 400 og 600 mg) hjá sjúklingum (sem ekki eru með langvinna lifrabólgu B) með mismikið skerta nýrnastarfsemi (metið samkvæmt úthreinsun kreatínins). Á grundvelli upplýsinga sem fram koma í tafla 9 er mælt með breytingu á tíma milli skammta telbivudins hjá sjúklingum með úthreinsun kreatínins < 30 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tafla 9 Lyfjahlvarfagildi (meðaltal ± SD) telbivudins hjá einstaklingum með mismikið skerta nýrnastarfsemi

	Nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins í ml/mín.)				
	Eðlileg (>80) (n = 6) 600 mg	Væg skerðing (50-80) (n = 8) 600 mg	Í meðallagi mikil skerðing (30-49) (n = 8) 400 mg	Alvarleg skerðing (<30) (n = 6) 200 mg	Nýrnasjúkdómur á lokastigi/blóðskilun (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·klst./ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL _{RENAL} (ml/mín.)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi sem eru í blóðskilun

Blóðskilun (í allt að 4 klst.) dregur úr útsetningu fyrir telbivudini um u.þ.b. 23%. Eftir að tímabil milli skammta hefur verið aðlagð með tilliti til úthreinsunar kreatínins er ekki þörf fyrir frekari skammtabreytingu í tengslum við venjulega blóðskilun (sjá kafla 4.2). Gefa á telbivudin að blóðskilun lokinni.

Skert lifrarstarfsemi

Lagt hefur verið mat á lyfjahlvörf telbivudins hjá sjúklingum (sem ekki eru með langvinna lifrabólgu B) með mismikið skerta lifrarstarfsemi og hjá nokkrum sjúklingum með vantempraðan (decompensated) lifrarsjúkdóm. Enginn marktækur munur var á lyfjahlvörfum telbivudins hjá þeim sem eru með skerta lifrarstarfsemi og þeim sem eru ekki með skerta lifrarstarfsemi. Niðurstöður þessara rannsókna gefa til kynna að engar skammtaáðlögunar sé þörf hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni. Þess varð ekki vart að telbivudin hefði nokkra krabbameinsvaldandi eiginleika. Í hefðbundnum rannsóknum á eiturverkunum á æxlun komu ekki fram neinar vísbendingar um beinar eiturverkanir telbivudins. Þegar kanínum voru gefnir skammtar telbivudins sem leiða til 37 sinnum meiri útsetningar en þeirrar sem kemur fram hjá mönnum eftir ráðlagðan skammt (600 mg) tengdist slíkt auknu fósturláti og ótímabæru goti. Þessi áhrif voru talin stafa af eiturverkunum á móðurina.

Frjósemi var metin í hefðbundnum rannsóknum sem gerðar voru hjá fullorðnum rottum og sem hluti af rannsókn á eiturverkunum hjá ungum dýrum.

Hjá fullorðnum rottum minnkaði frjósemi þegar bæði karlkyns og kvenkyns rottur fengu meðferð með telbivudini í skömmtum sem voru 500 eða 1000 mg/kg/sólarhring (frjósemisstuðull var lagður samkvæmt samhliða samanburði). Enginn afbrigðileiki kom fram hvað varðar formgerð eða virkni sæðis og óverulegar vefjafræðilegar breytingar komu fram í eistum og eggjastokkum.

Engar vísbendingar um minni frjósemi komu fram í öðrum rannsóknum þegar um söðuvort karlkyns eða kvenkyns rottur fengu meðferð með skömmtum sem námu allt að 2000 mg/kg/sólarhring og þær mökuðust við rottur sem ekki höfðu fengið meðferð (almenn útsetning frá kyninu var um það bil 6-14 falt meiri en útsetning hjá mönnum).

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá ungum dýrum fengu rottur meðferð frá 14. degi til 70. dags eftir fæðingu og voru þær makaðar við rottur sem fengið höfðu söðuvort meðferð (systkini voru ekki mökuð saman). Frjósemi minnkaði hjá þörum sem fengu ≥ 1000 mg/kg/sólarhring samkvæmt lækun á frjósemis- og mökunarstuðlum og lækkaðri getnaðartíðni. Hins vegar hafði þetta ekki áhrif á mæligildi fyrir eggjastokka og leg hjá þeim kvenkyns rottum þar sem mökun var árangursrík.

NOAEL (no observed adverse effect level) var 250 mg/kg/sólarhring, hvað varðar áhrif á frjósemi og mökunarstuðla, en þar var útsetning 2,5 til 2,8 falt meiri en útsetning hjá mönnum með eðlilega nýrnastarfsemi við ráðlagða skammta.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristölluð selúlósa
Povidon
Natríumstíkjuglykólat
Vatnsfrjósniðvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Títantvíoxíð (E171)
Makrogol
Talkúm
Hýprómellósa

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/álþynnur.

Pakkningarstærðir: 28 eða 98 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. apríl 2007
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. desember 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

7. Lauslegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

1. HEITI LYFS

Sebivo 20 mg/ml mixtúra, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml inniheldur telbivudín 20 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun: 600 mg skammtur (30 ml) af mixtúru, lausn inniheldur um það bil 47 mg af natríumi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Tær, litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sebivo er ætlað til meðferðar við langvinnri lifrabólgu B hjá fullorðnum sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem ekki fer versnandi og staðfesta veirusölgun, viðvarandi aukna sermispéttni alanínamínótransferasa (ALT) og vefjafræðilega staðfestingu á virkri bólgu og/eða bandvefsaukningu.

Einungis skal íhuga að hefja meðferð með Sebivo þegar önnur veirulyf með hærri erfðafræðilegan þröskuld gegn ónæmi eru ekki fáanleg eða nokkun þeirra á ekki við.

Sjá kafla 5.1 hvað varðar ítarlegri upplýsingar um rannsóknina og sértækar upplýsingar um sjúklingana, sem ábendingin er undirbúin á.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem er sérfræðingur með reynslu í meðferð langvinnrar lifrabólgu B skal hefja meðferðina.

Skammtar

Fullorðni

Ráðlagður skammtur Sebivo er 30 ml, sem jafngildir 600 mg skammti, einu sinni á dag.

Þjálflit meðan á meðferð stendur

Þjálflit hefur verið fram á að svörun í 24. viku meðferðarinnar hafi forspárgildi um langtímasvörun (sjá gáttu 7 í kafla 5.1). Mæla skal magn HBV DNA í 24. viku meðferðarinnar til að tryggja fullkomna bælingu á veirunni (HBV DNA innan við 300 eintök/ml). Íhuga skal að breyta meðferðinni hjá sjúklingum með mælanlegt magn HBV DNA eftir 24 vikna meðferð.

Mæla skal magn HBV DNA á 6 mánaða fresti til að tryggja áframhaldandi svörun. Ef HBV DNA greinist hjá sjúklingum, á einhverjum tímamarki eftir upphaflega svörun, skal íhuga að breyta meðferðinni. Hafa skal mælingar á ónæmi til hliðsjónar til að ná ákjósanlegustu meðferð.

Lengd meðferðar

Víðeigandi meðferðarlengd er ekki þekkt. Íhuga skal að hætta meðferð í samræmi við eftirfarandi:

- Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum, sem ekki eru með skorpulífur, skal halda meðferð áfram, í að minnsta kosti 6-12 mánuði eftir að mæling á mótefnum gegn HBeAg hefur verið staðfest (HBeAg greinist ekki lengur og HBV DNA greinist ekki lengur en and-HBe greinist) eða þar til mótefni gegn HBsAg mælast eða vísbendingar eru um að lyfið sé hætt að virka. Hafa skal reglulegt eftirlit með þéttni ALT og HBV DNA í sermi eftir að meðferð er hætt til að greina mögulega síðkomna veirufræðilega versnun.
- Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum, sem ekki eru með skorpulífur, skal halda meðferð áfram, að minnsta kosti þar til mótefni gegn HBsAg mælast eða vísbendingar eru um að lyfið sé hætt að virka. Þegar um langvarandi meðferð í meira en 2 ár er að ræða, er mælt með reglulegu endurmati til að staðfesta að víðeigandi sé fyrir sjúklinginn að halda viðkomandi meðferð áfram.

Skammtar sem gleymast

Ef skammtur gleymist má sjúklingurinn einungis taka skammtinn sem gleymdist ef meira en 4 klst. eru þar til taka á næsta áætlaðan skammt. Taka skal næsta skammt á venjulegum tíma.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar sem styðja sértækar skammtaráðleggingar vegna sjúklinga eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Ráðlagður skammtur telbivudins er hinn sami fyrir sjúklinga með kreatínín úthreinsun ≥ 50 ml/mín. Aðlaga þarf skammta hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín., þar með talið hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem eru í blóðskilun. Ráðlagt er að minnka sólarhringsskammta með því að nota Sebivo mixtúru, lausn, eins og tilgreint er í töflu 1 hér á eftir. Ef ekki er hægt að nota mixtúru, lausn má nota Sebivo filmuhúðaðar töflur í staðinn og skammtarnir skulu stilltir með því að auka bilið milli skammta, eins og tilgreint er í töflu 1.

Tafla 1 Aðlögun skömmtunar Sebivo hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Kreatínín úthreinsun (ml/mín.)	Telbivudin 30 mg/ml mixtúra, lausn Aðlögun sólarhringsskammta	Telbivudin 600 mg filmuhúðaðar töflur Valkostur** við skammtaaðlögun með auknu bili milli skammta
≥ 50	600 mg (30 ml) einu sinni á dag	600 mg einu sinni á dag
30-49	400 mg (20 ml) einu sinni á dag	600 mg einu sinni á 48 klst. fresti
< 30 (ekki í skilun)	200 mg (10 ml) einu sinni á dag	600 mg einu sinni á 72 klst. fresti
ESRD*	120 mg (6 ml) einu sinni á dag	600 mg einu sinni á 96 klst. fresti

* Nýrnasjúkdómur á lokastigi.

** Ef ekki er hægt að nota mixtúru, lausn

Skammta breytingarnar sem lagðar eru til, grundvallast á framreikningi og eru ekki endilega þær sem best eignað. Ekki hefur verið lagt klínískt mat á öryggi og verkun með tilliti til leiðbeininga um aðlögun skammta. Þess vegna er ráðlagt að hafa náð klínískt eftirlit með þessum sjúklingum.

Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi

Þegar um er að ræða sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi skal gefa Sebivo að blóðskilun lokinni (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ráðlagður skammtur Sebivo er hinn sami fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Sebivo hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Sebivo er til inntöku, með mat eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun telbivudins og pegyltengds eða hefðbundins interferon alfa (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarleg, bráð versnun langvinnrar lifrabólgu B er tiltölulega algeng og einkennist af tímabundinni hækkun sermispéttni ALT. Eftir að veirueyðandi meðferð hefst getur sermispéttni ALT aukist hjá sumum sjúklingum en sermispéttni HBV DNA minnkað (sjá kafla 4.8). Að meðaltali liður af sjúklingum áður en sjúkdómurinn tók að versna hjá sjúklingum í meðferð með telbivudini. Á heildina til blosaði ALT oftast hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum en hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum. Hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem ekki fer versnandi fylgir þessari hækkun á sermispéttni ALT yfirleitt ekki hækkun sermispéttni bilirubins eða önnur einkenni versnandi lifrarstarfsemi. Vera má að hætta á versnandi lifrarstarfsemi, og hætta á versnun lifrabólgu í kjölfarið, sé meir hjá sjúklingum með skorpulifur. Því þarf að fylgjast náið með slíkum sjúklingum.

Einnig hefur verið greint frá versnun lifrabólgu hjá sjúklingum sem hafa hætt í meðferð við lifrabólgu B. Skyndihækkun ALT eftir að meðferð er hætt tengist yfirleitt aukinni sermispéttni HBV DNA og meirihluti slíkra tilvika hefur gengið til baka á stöðu sér. Engu að síður hefur einnig verið greint frá alvarlegri og stundum banvænni versnun sjúkdómsins eftir að meðferð er hætt. Því skal fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi, bæði með klínískum rannsóknum og síðan með blóðrannsóknunum, í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð við lifrabólgu B hefur verið hætt.

Mjólkursýrublóðsýring

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum mjólkursýrublóðsýringar í tengslum við telbivudin. Tilvikin voru óháð afleiðing annarra alvarlegra sjúkdóma (t.d. rákvöðvalýsu) og/eða í tengslum við vöðva-tengd tilvik (t.d. vöðvakvilla, vöðvabólgu). Þegar um var að ræða afleiðingu annarra sjúkdóma tengdust sum tilvik einnig brisbólgu, lifrabilun/fituhrörnun í lifur og nýrnabilun. Í sumum tilvikum var greint frá banvænum tilvikum þegar mjólkursýrublóðsýring var afleiðing af rákvöðvalýsu. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum.

Hætta skal meðferð með telbivudini ef efnaskipta-/mjólkursýrublóðsýring af óþekktum orsökum kemur fram. Vera má að göðkynja einkenni sem tengjast meltingarvegi, t.d. ógleði, uppköst og kviðverkir, geti bent til þess að mjólkursýrublóðsýring sé að koma fram.

Áhrif á vöðva

Greint hefur verið frá vöðvakvilla og vöðvaverkjum í tengslum við notkun telbivudins, nokkrum tilvikum eða mánuðum eftir að meðferð hófst (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá tilvikum um rákvöðvalýsu eftir markaðssetningu telbivudins (sjá kafla 4.8).

Íhuga skal hvort um vöðvakvilla, skilgreindur sem þrálátir óútskýrðir vöðvaverkir og/eða vöðvamáttleysi án tillits til þess hve mikið hækkun þéttni kreatínínasa (CK) er, geti verið að ræða hjá sérhverjum sjúklingi sem fær útbreidda óútskýrða vöðvaverki, vöðvaeymsli, máttleysi í vöðva eða vöðvabólgu (skilgreind sem vöðvakvilli með vefjafræðilegum vísbendingum um vöðvaskemmdir). Ráðleggja skal sjúklingum að láta strax vita af öllum þrálátum óútskýrðum verkjum, sársauka, eymslum eða máttleysi í vöðvum. Sé greint frá einhverju af þessum einkennum, skal framkvæma ítarlega skoðun á vöðvum til að meta vöðvastarfsemi. Hætta skal meðferð með telbivudini ef vöðvakvilli greinist.

Ekki er þekkt hvort hætta á vöðvakvilla í tengslum við meðferð með telbivudini eykst við samhliða notkun annarra lyfja sem tengjast vöðvakvilla (t.d. statin, fibröt eða ciclosporin). Læknar sem íhuga samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem tengjast vöðvakvilla eiga að meta vel og vandlega hugsanlegan ávinning á móti áhættu og fylgjast á með sjúklingum með tilliti til sérhverra einkenna sem benda til vöðvakvilla.

Úttaugakvilli

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá úttaugakvilla hjá sjúklingum í meðferð með telbivudini. Ef grunur er um úttaugakvilla, skal endurskoða meðferð með telbivudini (sjá kafla 4.8).

Aukin hætta á úttaugakvilla hefur komið fram í einni rannsókn við samhliða notkun telbivudins og pegyltengds interferon alfa-2a (sjá kafla 4.5). Ekki er hægt að útiloka samsvarandi hættu fyrir annarskonar interferon alfa (pegyltengt eða hefðbundið). Ennfremur hefur ávinningur af samhliða notkun telbivudins og interferon alfa (pegyltengds eða hefðbundins) ekki verið ákvarðaður. Því er ekki nota telbivudin samhliða pegyltengdu eða hefðbundnu interferon alfa (sjá kafla 4.7).

Nýrnastarfsemi

Vegna þess að brotthvarf telbivudins verður aðallega með útskilnaði um nýrnir er mælt með viðeigandi breytingu á tíma milli skammta hjá sjúklingum með úthreinsun kreatínín < 50 ml/mín., þ.m.t. hjá sjúklingum í blóðskilun. Ekki hefur verið lagt klínískt mat á árangur af aðlögun tíma milli skammta. Því ætti að fylgjast náið með veirufræðilegri svörun hjá sjúklingum sem nota lyfið með lengra tímabili milli skammta (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með skorpulifur sem ekki fer versnandi

Vegna þess hve fyrirbyggjandi upplýsingar eru takmarkaðar (um það bil 3% sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni voru með skorpulifur) skal nota telbivudin með sérstakri varúð handa sjúklingum með skorpulifur. Meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð er hætt skal fylgjast náið með þessum sjúklingum með tilliti til klínískra, lífefnafræðilegra og veirufræðilegra þátta sem tengjast lifrabólgu B.

Sjúklingar með skorpulifur sem fer versnandi

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um öryggi og verkun hjá sjúklingum með versnandi skorpulifur.

Sjúklingar sem hafa áður notað núkleósíð-/núkleótíðhliðstæður

In vitro var telbivudin ekki virkt gegn HBV stofnum með rtM204V/rtL180M eða rtM204I stökkbreytingar (sjá kafla 5.1). Meðferð með telbivudini einu sér er ekki valmöguleiki fyrir sjúklinga með staðfesta lamivudinónæma lifrabólgu B veirusýkingu. Ólíklegt er að sjúklingar sem ekki hafa náð veirufræðilegri svörun eftir meðferð með lamivudini sem hefur staðið yfir í meira en 24 vikur, hafi ávinning af meðferð með telbivudini einu sér. Sem stendur eru engar klínískar upplýsingar fyrir hendi um hægt sé að leggja nægjanlegt mat á ávinning og áhættu sem fylgir því að skipta yfir á meðferð með telbivudini hjá sjúklingum sem eru á meðferð með lamivudini og ná fullkominni bælingu á veirunni með lamivudini.

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með telbivudini hjá sjúklingum með staðfesta adefovir-ónæma lifrabólgu B veiru með stakar rtN236T eða A181V stökkbreytingar. Niðurstöður úr frumurannsóknum sýndu að A181V útskiptingin sem tengist ónæmi fyrir adefoviri hafði 1,5- til um það bil 4-falt minna næmi fyrir telbivudini.

Lifrarþegar

Öryggi og verkun telbivudins hvað varðar notkun handa lifrarþegum, er ekki þekkt.

Aldraðir

Ekki tóku nægilega margir sjúklingar ≥ 65 ára þátt í klínískum rannsóknum á telbivudini til að hægt væri að meta hvort svörun þeirra er frábrugðin því sem gerist hjá þeim sem yngri eru. Vegna hærri tíðni skertrar nýrnastarfsemi, af völdum sjúkdóma eða vegna samhliða notkunar á öðrum lyfjum, skal almennt gæta varúðar þegar Sebivo er ávísað handa öldruðum sjúklingum.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sebivo hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lifrabólgu B sem einnig eru með aðra sýkingar (t.d. sjúklingar sem einnig eru sýktir af alnæmisveiru [HIV], lifrabólgu C veiru [HCV] eða lifrabólgu D veiru [HDV]).

Almennar upplýsingar

Upplýsa skal sjúklinga um að ekki hafi verið sýnt fram á að meðferð með Sebivo dægi úr hættu á að smita aðra af HBV með kynmökum eða blóðblöndun.

Ekki er mælt með notkun telbivudins samhliða lamivudini, því í klínískri rannsókn kom fram minni svörun við samsettri meðferð með telbivudini og lamivudini, en við telbivudini einu sér.

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um verkun og öryggi varðandi notkun telbivudins með öðrum veirulyfjum.

Hjálparefni

Sebivo mixtúra, lausn inniheldur um það bil 47 mg af natríumi í hverjum 600 mg skammti (30 ml), sem skal hafa í huga hjá sjúklingum á natúrunæktu mataræði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna þess að brotthvarf telbivudins verður einkum með útskilnaði um nýru getur samhliða notkun Sebivo og annarra lyfja séð hafa áhrif á nýrnastarfsemi (t.d. amínóglýkósíð, kröftug (loop) þvagræsilyf, platínusambönd, vancomycin, amfotericin B) haft áhrif á plasmáþéttni telbivudins og/eða hinna lyfjanna. Gæta skal varúðar við samhliða notkun telbivudins og þessara lyfja. Lyfjahvörf telbivudins við jafn og breyttust ekki við endurtekna skammta samhliða lamivudini, adefoviri, dipivoxili, tenofovir disoproxil fumarati, ciclosporini eða pegyltengdu interferon alfa-2a. Að auki hefur telbivudin ekkert áhrif á lyfjahvörf lamivudins, adefovir dipivoxils, tenofovir disoproxil fumarats eða ciclosporins. Ekki reyndist unnt að draga neina afgerandi ályktun varðandi áhrif telbivudins á lyfjahvörf pegyltengds interferons vegna þess hve þéttni pegyltengds interferon alfa-2a var breytileg milli einstaklinga. Klínísk rannsókn á samhliða notkun telbivudins 600 mg á sólahring og 180 µg af pegyltengdu interferon alfa-2a gefnu einu sinni í viku undir húð, bendir til þess að slík samhliða notkun tengist aukinni hættu á úttaugakvilla. Ástæða þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4). Ekki má nota telbivudin samhliða lyfjum sem innihalda interferon alfa (sjá kafla 4.3).

Telbivudin er hvorki hvarfefni cytokrom P450 (CYP450) ensímkerfisins, hemill þess né hvati (sjá kafla 5.2). Því er lítil hættu á CYP450 miðluðum milliverkunum Sebivo við lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Dýrarannsóknir benda ekki til beinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Rannsóknir á ungafullum rottum og kanínum sýna að telbivudin fer yfir fylgju. Rannsóknir á ungafullum kanínum leiddu í ljós ótímabært got og/eða fósturlát vegna eiturverkana á móðurina.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar (innan við 300 niðurstöður þungana) eftir útsetningu fyrir telbivudini á fyrsta þriðjungi meðgöngu benda ekki til eiturverkana sem valda vansköpun og mikið magn upplýsinga (fleiri en 1000 niðurstöður þungana) eftir útsetningu á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu benda ekki til eiturverkana á fóstur/nýbura.

Aðeins skal nota Sebivo á meðgöngu ef ávinningur móðurinnar vegur þyngra en áhætta fyrir fósturið.

Birtar heimildir sýna að útsetning fyrir telbivudini á öðrum og/eða síðasta þriðjungi meðgöngu hefur dregið úr hættu á HBV smiti frá móður til barns ef telbivudin er gefið til viðbótar við lifrabólgu B ímúnóglóbúlín og lifrabólgu B bóluefni.

Brjóstgjöf

Telbivudin skilst út í mjólk hjá rottum. Ekki er þekkt hvort telbivudin skilst út í brjóstamjólk. Konur mega ekki hafa barn á brjósti á meðan þær nota Sebivo.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um áhrif telbivudins á frjósemi karla eða kvenna. Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun hjá fullorðnum dýrum var frjósemi lítillega skert þegar bæði karlkyns og kvenkyns rottur fengu telbivudin. Aukaverkanir á frjósemi voru meiri í annarri rannsókn, sem gerð var hjá ungum dýrum, þegar bæði kynin fengu telbivudin (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sebivo hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Mat á aukaverkunum er að mestu byggt á tveimur rannsóknum, NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015, þar sem 1.699 sjúklingar með langvinna lifrabólgu B fengu tvíblindu meðferð með telbivudinu 600 mg/sólarhring (n = 847) eða lamivudini (n = 852) í 104 vikur.

Í klínísku rannsóknunum sem stóðu yfir í 104 vikur voru aukaverkanir sem greint var frá yfirleitt þökkvaðar sem vægar eða í meðallagi alvarlegar. Algengustu aukaverkanirnar voru 3. eða 4. stigs þekkingun kreatínfosfókínasa í blóði (6,8%), þreyta (4,4%), höfuðverkur (3,0%) og ógleði (2,6%).

Aukaverkanir settar fram í töflu

Í töflu 2 eru aukaverkanir flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfi og tíðni, samkvæmt eftirfarandi flokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Aukaverkanir

Efnaskipti og næring	
Mjög sjaldgæfar*	Mjólkursýrublóðsýring.
Taugakerfi	
Algengar	Sundl, höfuðverkur.
Sjaldgæfar	Úttaugakvilli, breytt bragðskyn, skert snertiskyn, máláðafi, settaugarbólga.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	Hósti.
Meltingarfæri	
Algengar	Niðurgangur, aukinn lípasi í blóði, óþægir, kviðverkir.
Húð og undirhúð	
Algengar	Útbrot.
Stoðkerfi og stoðvefur	
Sjaldgæfar	Vöðvakvilli/vöðvabólga, kviðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum, bakverkir, vöðvakvilli, verkir í hálsi, verkir í síðu.
Mjög sjaldgæfar*	Rákvöðvalýsa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Breyta
Sjaldgæfar	Lasteiki.
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	Aukinn kreatínfosfokínasi í blóði, aukinn alanínamínótransferasi í blóði, aukinn amýlasi í blóði.
Sjaldgæfar	Aukinn aspartat amínótransferasi.

* Greint var frá þessari aukaverkun eftir markaðssetningu lyfsins en hún kom ekki fram í klínískum samanburðarrannsóknum. Tíðniflokkunin var ákvörðuð út frá tölfræðilegum útreikningum sem byggðust á heildarfjölda sjúklinga sem fengu meðferð með telbivudini í klínískum rannsóknum (n = 8.914).

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Hækkun kreatínkínasa

Eftir 10+ vikna meðferð hafði komið fram 3. eða 4. stigs hækkun ($> 7x$ ULN) kreatínkínasa (CK) hjá 12,6% sjúklinga sem fengu meðferð með telbivudini (n = 847) og hjá 4,0% sjúklinga sem fengu meðferð með lamivudini (n = 846) samkvæmt samanlögðum niðurstöðum úr NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015. Í flestum tilvikum var aukning kreatínkínasa án einkenna og gildi kreatínkínasa hófðu yfirleitt lækkað þegar kom að næstu heimsókn, við áframhaldandi meðferð.

Skýndihækkun ALT

Tíðni skýndihækkunar alanínaminótransferasa (ALT), í báðum meðferðarhópunum, meðan á meðferð stóð, samkvæmt skilgreiningu AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (hækkun ALT >2x upphafsgildi og >10x ULN) er tilgreind nánar í töflu 3 hér á eftir.

Tafla 3 Samantekt á skýndihækkunum ALT meðan á meðferð stóð – Rannsóknir NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015 teknar saman

Skýndihækkun ALT: Hækkun ALT >2x upphafsgildi og >10x ULN	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Á heildina litið	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Frá upphafi að 24. viku	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Frá 24. viku til loka rannsóknarinnar	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Mælt er með reglulegu eftirliti með lifrarstarfsemi meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Versnun lifrabólgu B eftir að meðferð hefur verið hætt

Greint hefur verið frá bráðri versnun lifrabólgu B hjá sjúklingum eftir að meðferð við lifrabólgu B, þar með talið með telbivudini, er hætt (sjá kafla 4.4).

Tíðni skýndihækkunar alanínaminótransferasa (ALT) eftir að meðferð lauk, í báðum meðferðarhópunum, er tilgreind nánar í töflu 4 hér á eftir.

Tafla 4 Samantekt á skýndihækkun ALT eftir að meðferð lauk –Rannsóknir NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015 teknar saman

	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Skýndihækkun ALT	n/N (%)	n/N (%)
Hækkun ALT >2x upphafsgildi og >10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Niðurstöður í 208 viku

Eftir meðferð með telbivudini í 104 vikur voru 78% sjúklinganna (530/680) úr rannsókn NV-02B-007 (GLOBE) og 82% (137/167) sjúklinganna úr rannsókn NV-02B-015 skráðir í framhaldsrannsóknina CLDT600A2303 (sjá kafla 5.1) til að halda meðferð áfram í allt að 208 vikur. Langtímaöryggishópurinn samanstóð af 635 sjúklingum, þar með talið 518 úr NV-02B-007 (GLOBE) og 137 úr NV-02B-015. Heildaöryggi úr samanteknum greiningum fram að 104 og 208 viku var sambærilegt. 3. eða 4. stigs hækkanir kreatínínasa kom fram að nýju hjá 15,9% sjúklinga sem fengu meðferð með telbivudini í 208 vikur. Flestar 3. eða 4. stigs hækkanir kreatínínasa voru einkennalausar og tímabundnar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um viljandi ofskömmun með telbivudini, en einum einstaklingi var fyrir slysi gefinn of stór skammtur, án þess að einkenni kæmu fram. Skammtar sem hafa verið rannsakaðir, allt að 1.800 mg/sólarhring, sem er þrefaldur ráðlagður sólarhringsskammtur, hafa þólast vel. Hámarksskammtur sem þolist hefur ekki verið ákvarðaður. Eigi ofskömmun sér stað skal hætta notkun Sebivo og veita viðeigandi almenna stuðningsmeðferð eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar verkunar, núkleósíða og núkleótíða bakriahemlar, ATC-flokkur: J05AF11.

Verkunarháttur

Telbivudin er samtengd tymidinnúkleósíðhliðstæða sem er virk gegn HBV DNA pólýmerasa. Fyrir tilstilli kína innfrumna fosfórtengist lyfið nægilega mikið til að mynda nukleósíðfosfat, sem hefur helmingunartímann 14 klst. í frumunum. Telbivudín-5'-þrífosfat hamlar HBV DNA pólýmerasa (reverse transcriptasi) með samkeppni við náttúrulega hvarfefnið tymidín-5'-þrífosfat. Innlimun telbivudín-5'-þrífosfats í veiru DNA veldur stöðvun (termination) DNA keðju, sem leiðir til hömlunar á afritun HBV.

Lyfhrif

Telbivudin hamlar eftirmyndun á bæði fyrri þætti ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) og seinni þætti ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) HBV og hamlar greinilega frekar eftirmyndun seinni þáttarins en hins fyrri. Á hinn bóginn hamlaði telbivudín-5'-þrífosfat, í þéttni allt að $100 \mu M$, ekki α , β , eða γ DNA pólýmerasa í frumum. Í rannsóknum á byggingu, starfsemi og DNA innihaldi hvatbera, hafði telbivudin ekki umtalsverðar eiturverkanir við þéttni allt að $10 \mu M$ og jók ekki mjólkursýrumyndun *in vitro*.

Veirueyðandi verkun telbivudíns *in vivo* var metin í lifraræxlisfrumulínu 2.2.15 úr mönnum, sem tjáir HBV. Sú þéttni telbivudíns sem með virkum hætti hamlaði veirumyndun um 50% (EC_{50}) var u.þ.b. $0,2 \mu M$. Veirueyðandi verkun telbivudíns er sértæk fyrir lifrabólgu B veiruna og skyldar hepadnaveirur. Telbivudin var ekki virkt gegn HIV *in vitro*. Ekki hefur verið lagt mat á skort telbivudíns á virkni gegn HIV í klínískum rannsóknum. Greint hefur verið frá tímabundinni minnkun á HIV-1 RNA hjá fæðnum sjúklingum eftir gjöf telbivudíns þegar ekki var gefin andretróveirumeðferð. Klínískt mikilvægi þessarar minnkunar hefur ekki verið ákvarðað.

Klínísk reynsla

Lagt var mat á öryggi og verkun langtíameðferðar (104 vikur) með Sebivo í tveimur klínískum samanberandi rannsóknum með virku efni, sem 1.699 sjúklingar með langvinna lifrabólgu B tóku þátt í (NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015).

Rannsókn NV-02B-007 (GLOBE)

NV-02B-007 (GLOBE) rannsóknin er slembuð, tvíblind, fjölþjóðleg III. stigs rannsókn þar sem telbivudin er borið saman við lamivudin, í 104 vikna meðferð hjá 1.367 sjúklingum með langvinna HBsAg-jákvæða eða HBsAg-neikvæða lifrabólgu B sem ekki höfðu áður fengið meðferð með núkleósíðum. Flestir sjúklinganna, sem þátt tóku í rannsókninni, voru af Asísku kynstofninum. Algengasta HBV arfgerðin var B (26%) og C (51%). Nokkrir (alls 98) sjúklingar af hvíta kynstofninum fengu meðferð með telbivudini. Frumgreining upplýsinga fór fram þegar allir sjúklingarnir höfðu náð 52 vikna meðferð.

HBeAg-jákvæðir sjúklingar: Meðalaldur sjúklinganna var 32 ár, 74% voru karlar, 82% af asíska kynstofninum, 12% af hvíta kynstofninum og 6% höfðu áður fengið meðferð með alfa-interferoni.

HBeAg-neikvæðir sjúklingar: Meðalaldur sjúklinganna var 43 ár, 79% voru karlar, 65% af asíska kynstofninum, 23% af hvíta kynstofninum og 11% höfðu áður fengið meðferð með alfa-interferoni.

Klínískar niðurstöður í viku 52

Klínískir og veirufræðilegir endapunktur verkunar voru metnir hjá hvorum hópnum fyrir sig, þ.e. hjá HBeAg-jákvæða og HBeAg-neikvæða sjúklingahópnum. Fyrsti endapunktur meðferðarsvörunar var samsettur úr ónæmisfræðilegum endapunkti þ.e. bæling á HBV DNA í $<5 \log_{10}$ eintök/ml auk þess sem annaðhvort þurfti HBeAg að hverfa úr sermi eða gildi ALT að verða eðlilegt. Aðrir (secondary) endapunktur voru vefjafræðileg svörun, endurheimt eðlilegs gildis ALT og ýmsar mælingar á veirueyðandi verkun.

Óháð upphaflegu ástandi sýndu flestir sjúklingar sem fengu Sebivo vefjafræðilega, veirufræðilega, lífefnafræðilega og ónæmisfræðilega svörun við meðferðinni. Gildi ALT sem í upphafi voru $>2 \times$ ULN og gildi HBV DNA sem í upphafi voru $<9 \log_{10}$ eintök/ml, tengdust hærra hlutfalli mótefnavendingar gegn HBeAg hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum. Sjúklingar sem í 24. viku höfðu með HBV DNA þéttni $<3 \log_{10}$ eintök/ml svöruðu meðferð best. Hjá sjúklingum með HBV DNA þéttni $>4 \log_{10}$ eintök/ml í 24. viku var útkoman hinsvegar óhagstæðari eftir 52 vikna meðferð.

Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum hafði telbivudín yfirburði á lamivudín hvað varðar meðferðarsvörun (75,3% samanborið við 67,0% sem svöruðu meðferð; $p = 0,0047$). Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum gaf telbivudín ekki betri svörun en lamivudín (75,2% og 70,2% sem svöruðu meðferð; $p = 0,6187$). Hjá sjúklingum af hvíta kynstofninum kom fram mótefnavending við báðum veirulyfjunum sem voru notuð í NV-02B-007 (GLOBE) rannsókninni. Hættuvarnartóku mjög fáir sjúklingar af hvíta kynstofninum þátt í rannsókninni ($n = 98$).

Í viku 24 var þéttni HBV DNA ekki lengur greinanleg hjá 203 HBeAg-jákvæðum og hjá 177 HBeAg-neikvæðum sjúklingum. Af HBeAg-jákvæðum sjúklingunum var HBV DNA ekki lengur greinanlegt hjá 95%, hjá 39% kom fram mótefnavending gegn HBeAg, 90% endurheimtu eðlilegt gildi ALT eftir viku 52 og hjá 0,5% kom fram ónæmi í viku 48. Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingunum var HBV DNA ekki lengur greinanleg hjá 96%, 79% endurheimtu eðlilegt gildi ALT eftir viku 52 og hjá 0% kom fram ónæmi í viku 48.

Veirufræðilegar, lífefnafræðilegar og ónæmisfræðilegar niðurstöður eru tilgreindar í töflu 5 og vefjafræðileg svörin í töflu 6.

Tafla 5 Veirufræðilegir, lífefnafræðilegir og ónæmisfræðilegir endapunktur eftir viku 52 í NV-02B-007 (GLOBE) rannsókninni

Svörunarbreyta	HBeAg-jákvæðir (n = 921)		HBeAg-neikvæðir (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Meðaltal HBV DNA lækkunar miðað við upphafsgildi (\log_{10} eintök/ml) \pm SEM ^{1, 2, 3}	-6,45 (0,11)*	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13)*	-4,48 (0,13)
% sjúklinga með ógreinanlegt HBV DNA samkvæmt kjarnsýrumögnun (PCR)	60%*	40%	88%*	71%
Endurheimt eðlilegs gildis ALT ⁴	77%	75%	74%	79%
HBeAg mótefnasvörun ⁴	23%	22%	-	-
Hvarf HBeAg ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Staðalskekkingja meðaltals (standard error of mean).

² Roche COBAS Amplicor® PCR mæling (neðri næmismörk ≤ 300 eintök/ml).

³ HBeAg-jákvæðir n = 443 og 444, HBeAg-neikvæðir n = 219 og 219, fyrir telbivudin og lamivudin hópana, tilgreint í sömu röð. Þýðismismunur er vegna þess að sjúklingar næstu þátttöku í rannsókninni eða að ekki lá fyrir mat á HBV DNA eftir 52. viku.

⁴ HBeAg-jákvæðir n = 440 og 446, HBeAg-neikvæðir n = 203 og 203, fyrir telbivudin og lamivudin hópana, tilgreint í sömu röð. Endurheimt eðlilegs gildis ALT var einungis metin hjá sjúklingum sem í upphafi rannsókna voru með ALT > ULN.

⁵ n = 432 og 442, fyrir telbivudin og lamivudin hópana, tilgreint í sömu röð. HBeAg mótefnavending og hvarf, var einungis metið hjá sjúklingum sem í upphafi rannsókna voru með greinanlegt HBeAg.

* p < 0,0001

Tafla 6 Vefjafræðilegur ávinningur og breyting á Ishak trefjunarskori eftir viku 52 í NV-02B-007 (GLOBE) rannsókninni

Vefjafræðileg svörun ²	HBeAg-jákvæðir (n = 921)		HBeAg-neikvæðir (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
Ávinningur	71%*	61%	71%	70%
Engin ávinningur	17%	24%	21%	24%
Ishak trefjunarskor				
Ávinningur	42%	47%	49%	45%
Engin breyting	39%	32%	34%	43%
Versnun	8%	7%	9%	5%
Vefjasni frá viku 52 ekki fyrirbyggjandi	12%	15%	9%	7%

¹ Sjúklingar sem fengu \geq einn skammt af rannsóknarlyfinu, fyrirbyggjandi lifrarsýni frá því í upphafi meðferðar, sem unnt var að leggja mat á og Knodell HAI (histological activity index) skor sem í upphafi meðferðar var >3.

² Vefjafræðileg svörun skilgreind sem ≥ 2 stiga minnkun á Knodell dreppólsguskori, miðað við upphaflegt gildi, án nokkurrar versunar á Knodell trefjunarskori.

³ Hvað varðar Ishak trefjunarskor, var ávinningur metinn sem ≥ 1 stigs minnkun á Ishak trefjunarskori, frá upphaflegu gildi til gildis í viku 52.

* p = 0,0024

Klínískar niðurstöður í viku 104

Á heildina lítið voru klínískar niðurstöður í viku 104, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með telbivudini, í samræmi við niðurstöðurnar í viku 52 og sýndu að virknisvörum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með telbivudini hélst við áframhaldandi meðferð.

Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum var aukinn munur milli telbivudins og lamivudins í viku 104 á meðferðarsvörum (63% samanborið við 48%; $p < 0,0001$) og öðrum grundvallar (key secondary) endapunktum (meðaltal \log_{10} lækkunar HBV DNA: -5,74 samanborið við -4,42; $p < 0,0001$, HBV DNA ógreinanlegt: 56% samanborið við 39%; $p < 0,0001$ og endurheimt eðlilegs gildis ALT sem var 70% í stað 62%). Einnig kom fram tilhneiging til aukins hlutfalls HBeAg hvarfs (35% samanborið við 29%) og mótefnavendingar (30% samanborið við 25%) hjá þeim sem fengu telbivudin. Ennfremur náði marktækt herra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með telbivudini en sjúklinga sem fékk meðferð með lamivudini, HBeAg mótefnavendingu í viku 104 (36% samanborið við 28%, tilgreint í sömu röð), í undirhópi sjúklinga með upphafsgildi ALT $>2 \times$ ULN (320).

Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum var meiri munur á meðferðarsvörum (78% samanborið við 66%) og öðrum grundvallar (key secondary) endapunktum (meðal \log_{10} minnkun HBV DNA: -5,00 samanborið við -4,17 og HBV DNA ógreinanlegt: 82% samanborið við 57%; $p < 0,0001$) hjá þeim sem fengu telbivudin allt til viku 104. Hlutfall endurheimts eðlilegs gildis ALT (70% samanborið við 70%) var áfram herra í viku 104.

Forspárgildi í viku 24

Í viku 24, náðu 203 HBeAg-jákvæðir (44%) og 177 HBeAg-neikvæðir (80%) einstaklingar sem fengu meðferð með telbivudini, því að vera með ógreinanlega þéttni HBV DNA.

Fyrir bæði HBeAg-jákvæða og HBeAg-neikvæða sjúklinga eru mest niðurstöður HBV DNA í viku 24 spá fyrir um jákvæðar niðurstöður til langs tíma. Sjúklingar sem fengu meðferð með telbivudini, og voru með ógreinanlega þéttni HBV DNA samkvæmt PCR mælingu í viku 24 voru með hæsta hlutfall ógreinanlegs HBV DNA og HBeAg mótefnavendingu (meðal HBeAg-jákvæðra sjúklinga) og í heildina lægsta hlutfall veirugegnumbrots (virological breakthrough) í viku 104.

Niðurstöðurnar í viku 104, byggðar á þéttni HBV DNA í viku 24, hjá HBeAg-jákvæðum og HBeAg-neikvæðum sjúklingum eru tilgreindar í töflu 7.

Tafla 7 Grundvallarendapunktur m.t.t. virkni í viku 104 samkvæmt þéttni HBV DNA í sermi í viku 24 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með telbivudini í NV-02B-007 (GLOBE) rannsókninni

HBV DNA í viku 24	Niðurstöður grundvallarendapunkta í viku 104 byggðar á niðurstöðum í viku 24				
	Meðferðar-svörun n/N (%)	HBV DNA ógreinanlegt n/N (%)	HBeAg mótefnavending n/N (%)	Endurheimt eðlilegs gildis ALT n/N (%)	Veirugegnumbrot (virological breakthrough) n/N (%)
HBeAg-jákvæðir					
<300 eintök/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 eintök/ml til <3 log ₁₀ eintök/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ eintök/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-neikvæðir					
<300 eintök/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	51/155 (82)	11/177 (6)
300 eintök/ml til <3 log ₁₀ eintök/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ eintök/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = Á ekki við

* Veirugegnumbrot (virological breakthrough): „1 log fyrir ofan lágsta gildi“ skilgreining metin í viku 104

Rannsókn NV-02B-015

Niðurstöður NV-02B-007 (GLOBE) rannsóknarinnar hvar varðar virkni og öryggi voru staðfestar í NV-02B-015. Sú rannsókn er III. stigs, slémblið, tvíblind rannsókn þar sem telbivudin 600 mg einu sinni á sólarhring er borið saman við lanivudin 100 mg einu sinni á sólarhring í 104 vikna meðferð hjá 332 kínverskum sjúklingum með langvinnna HBeAg-jákvæða eða HBeAg-neikvæða lifrabólgu B, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með nukleosíðum.

Rannsókn CLDT600A2303 – Klínískar niðurstöður í 208 vikur

Rannsókn CLDT600A2303 var opin 104 vikna framhaldsrannsókn hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B, sem ekki fer versnandi, sem höfðu fengið meðferð með telbivudini í 2 ár, þar með talið sjúklingum úr rannsóknum NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015. Rannsóknin veitti upplýsingar um verkun og öryggi eftir samfellda meðferð með telbivudini í 156 og 208 vikur. Hjá sjúklingum með ógreinanlegt HBV DNA í viku 24 var útkoman betri í viku 156 og viku 208 (tafla 8).

Tafla 8 Virknigreining á samanteknum niðurstöðum úr NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 og CLDT600A2303 rannsóknunum

	Vika 52	Vika 104	Vika 156	Vika 208
<i>HBeAg-jákvæðir sjúklingar (n = 293*)</i>				
Ógreinanlegu HBV DNA viðhaldið (<300 eintök/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,9% (183/214)
Ógreinanlegu HBV DNA viðhaldið (<300 eintök/ml) ásamt því að HBV DNA er ógreinanlegt í viku 24	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Samanlagt hlutfall mótefnavendingar HBeAg (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Samanlagt hlutfall mótefnavendingar HBeAg hjá sjúklingum með ógreinanlegt HBV DNA í viku 24 (%)	40,1% (65/162)	52,5% (81/153)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Eðlilegu gildi ALT viðhaldið	81,4% (228/280)	81,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
<i>HBeAg-neikvæðir sjúklingar (n = 209*)</i>				
Ógreinanlegu HBV DNA viðhaldið (<300 eintök/ml)	95,7% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Ógreinanlegu HBV DNA viðhaldið (<300 eintök/ml) ásamt því að HBV DNA er ógreinanlegt í viku 24	97,6% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Eðlilegu gildi ALT viðhaldið	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Hópurinn sem var án óræmis gegn veirum þegar rannsókn CLDT600A2303 hófst samanstóð af 502 sjúklingum (293 HBeAg-jákvæðum og 209 HBeAg-neikvæðum).

Rannsókn CLDT600A2303 – Áhrif meðferðar á vefjafræði lifrar

Í rannsókn CLDT600A2303 voru 57 sjúklingar með tiltæk þöruð vefjasýni úr lifur, sem tekin voru í upphafi og eftir meðferð í að meðaltali 260,8 vikur, metnir með tilliti til breytinga á vefjafræði lifrar (38 HBeAg-jákvæðir og 19 HBeAg-neikvæðir sjúklingar).

- Lækkun varð á meðalgildi Knodell bólgudrepsgildis sem var 7,6 (staðalfrávik 2,9) í upphafi ($p < 0,0001$), en varð 1,4 (staðalfrávik 0,9) og var meðalbreytingin -6,3 (staðalfrávik 2,8). Knodell bólgudrepsgildi ≤ 3 (bólgudrep ekkert eða í lágmarki) kom fram hjá 98,2% (56/57) sjúklinga.

- Lækkun varð á meðalgildi Ishak gildis sem var 2,2 (staðalfrávik 1,1) í upphafi ($p < 0,0001$), en varð 0,9 (staðalfrávik 1,0) og var meðalbreytingin -1,3 (staðalfrávik 1,3). Ishak bandvefsmýndunargildi ≤ 1 (bandvefsmýndun engin eða í lágmarki) kom fram hjá 84,2% (48/57) sjúklinga.

Breytingar á Knodell bólgudrepsgildi og Ishak gildi voru sambærilegar hjá HBeAg-jákvæðum og HBeAg-neikvæðum sjúklingum.

CLDT600A2303 – Ending HBeAg svörunar eftir að meðferð er hætt

HBeAg-jákvæðir sjúklingar úr rannsóknum NV-02B-007 (GLOBE) og NV-02B-015 tóku þátt í rannsókn CLDT600A2303 þar sem sjúklingunum var fylgt eftir þegar þeir voru hættir á meðferð. Þessir sjúklingar höfðu lokið ≥ 52 vikna meðferð með telbivudini og höfðu sýnt hvarf HBeAg í ≥ 24 vikur og var HBV DNA $< 5 \log_{10}$ eintök/ml í síðustu heimsókn meðan þeir voru á meðferð. Miðgildi meðferðarlengdar var 104 vikur. Eftir eftirfylgnitímabil án meðferðar, miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 120 vikur, sýndi meirihluti HBeAg-jákvæðra sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með telbivudini viðvarandi hvarf HBeAg (83,3%; 25/30) og viðvarandi HBeAg mótefnavendingu (79,2%; 19/24). Sjúklingar með viðvarandi HBeAg mótefnavendingu höfðu að meðaltali HBV DNA $3,3 \log_{10}$ eintök/ml; og 73,7% höfðu HBV DNA $< 4 \log_{10}$ eintök/ml.

Klínískt ónæmi

Prófun á arfgerðarbundnu ónæmi var gerð í rannsókn NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) hjá sjúklingum með veirufræðilega versnun (staðfesta aukningu á HBV DNA um $\geq 1 \log_{10}$ eintök/ml frá lögta gæði).

Í viku 48 voru 5% (23/458) HBeAg-jákvæðra og 2% (5/222) HBeAg-neikvæðra sjúklinga með veirufræðilega versnun með greinanlegum stökkbreytingum sem ollu HBV ónæmi.

Rannsóknir NV-02B-007 (GLOBE) og CLDT600A2303 – heildarhlutfall arfgerðarbundins ónæmis

Upprunalega greiningin á heildarhlutfalli arfgerðarbundins ónæmis í viku 104 og viku 208 byggðist á ITT hópnum og tók til allra sjúklinga sem héldu meðferð áfram í 4 ár, óháð magni HBV DNA. Af þeim 680 sjúklingum sem fengu telbivudin og tóku þátt í lykilrannsókninni NV-02B-007 (GLOBE), voru 517 (76%) teknir inn í rannsókn CLDT600A2303 og fengu áfram haldandi meðferð með telbivudini í allt að 208 vikur. Af þessum 517 sjúklingum voru 139 sjúklingar (HBeAg-jákvæðir=135, HBeAg-neikvæðir=24) með greinanlegt HBV DNA.

Heildararfgerðarhlutfall í viku 104, var 25,1% (115/458) hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum og 10,8% (24/222) hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum.

Hjá ITT hópnum í heild er heildarhlutfall ónæmis á 4. ári 40,8% (131/321) hjá HBeAg-jákvæðum og 18,9% (37/196) hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum.

Heildarhlutfall arfgerðarbundins ónæmis var einnig metið með því að nota stærðfræðilíkan þar sem einungis sjúklingar með ógreinanlegt HBV DNA í upphafi viðkomandi árs eru teknir inn í matið. Heildarhlutfall ónæmis á 4. ári var 22,3% hjá HBeAg-jákvæðum og 16,0% hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum í þessari greiningu.

Þegar skoðaðir eru sjúklingar með veirugegnumbrot (viral breakthrough) eftir 104 vikur í NV-02B-007 (GLOBE), er tíðni ónæmis lægri hjá sjúklingum með HBV DNA < 300 eintök/ml í viku 24 en hjá sjúklingum með HBV DNA ≥ 300 eintök/ml í viku 24. Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum með HBV DNA < 300 eintök/ml í viku 24 var ónæmi 1% (3/203) í viku 48 og 9% (18/203) í viku 104, en hjá sjúklingum með HBV DNA ≥ 300 eintök/ml í viku 24 var ónæmi 8% (20/247) í viku 48 og 33% (97/247) í viku 104. Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum með HBV DNA < 300 eintök/ml í viku 24 var ónæmi 0% (0/177) í viku 48 og 5% (9/177) í viku 104, en hjá sjúklingum með HBV DNA ≥ 300 eintök/ml var ónæmi 11% (5/44) í viku 48 og 34% (15/44) í viku 104).

Arfgerðarbundnar stökkbreytingar og krossónæmi

Arfgerðargreining á 203 greinanlegum úrtakspörum með HBV DNA ≥ 1.000 eintök/ml í viku 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) sýndi að sú stökkbreyting sem helst tengdist ónæmi fyrir telbivudini var rtM204I, en hún tengdist oft stökkbreytingunum rtL108M og rtL801/V og sjaldan rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I og rtA200V. Upphafsbættir sem tengdust myndun á arfgerðarónæmi voru: meðferð með lamivudini, aukið HBV DNA í upphafi, minna magn ALT í sermi í upphafi og aukin líkamsþyngd/BMI. Svörunarbreytur í 24. viku meðferðarinnar sem spáðu fyrir um uppkomu lyfjaónæmrar veiru í 104. viku voru HBV DNA > 300 eintök/ml og hækkun á ALT í sermi.

Arfgerðargreining á 50 HBV stofnum frá sjúklingum á meðferð með telbivudini í viku 208 (CLDT600A2303) leiddi í ljós svipaða ónæmismynd og greint var frá í 104. viku. Vending í stöðum 80, 180 og fjölbrigðastöðum 91, 229 kom alltaf fram í röðum með M204I stökkbreytinguna sem veldur arfgerðarbundnu ónæmi. Þessar stökkbreytingar eru líklegast uppbótarstökkbreytingar. Greint var frá einni einangraðri rtM204V stökkbreytingu og tveimur rtM204I/V/M stökkbreytingum hjá sjúklingum á meðferð með telbivudini með veirugegnumbrot fyrir viku 208. Ekki var greint frá neinni nýrri stökkbreytingu.

Krossónæmi hefur komið fram meðal HBV nukleósíðhliðstæðna (sjá kafla 4.4). Í frumurannsóknum höfðu lamivudinónæmir HBV stofnar, með annaðhvort rtM204I stökkbreytingu eða tvöföldu rtL180M/rtM204V stökkbreytinguna ≥ 1.000 -falt minna næmi fyrir telbivudini. HBV sem kóðar rtN236T eða rtA181V útskiptinguna, sem tengist ónæmi fyrir adefoviri, var með um það bil 0,3- og 4-falda breytingu á næmi fyrir telbivudini í frumurækt, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf telbivudins eftir staka og endurtekna skammta voru metin hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B. Ekki var lagt mat á lyfjahvörf telbivudins, í ráðlagða 600 mg skammtinum, hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B. Hinsvegar eru lyfjahvörf telbivudins svipuð hjá báðum hópunum.

Frásog

Eftir að heilbrigðir einstaklingar ($n = 42$) tóku inn stakan 600 mg skammt af telbivudini var hámarksþéttni telbivudins í plasma (C_{max}) $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (meðaltal \pm SD) og miðgildi þess tíma sem leið þar til þéttin náðist var 3,0 klst. eftir inntöku. Flatarmál undir plasmáþéttni-tímaferli ($AUC_{0-\infty}$) var $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ (meðaltal \pm SD). Breytileiki milli einstaklinga (CV%) í mælingum á almennri (systemic) útsetningu (C_{max} , AUC) var yfirleitt um það bil 30%. Filmuhúðaðar töflur sem innihalda 600 mg af telbivudini eru jafngildar 30 ml af telbivudin mixtúru, lausn (20 mg/ml).

Áhrif fæðu á frásog eftir inntöku

Þegar gefinn var stakur 600 mg skammtur með mat komu ekki fram nein áhrif á frásog og útsetningu fyrir telbivudini.

Dreifing

Binding telbivudins *in vitro* við plasmaprótein í mönnum er óveruleg (3,3%).

Umbrot

Eftir gjöf ^{14}C -telbivudins handa mönnum greindust engin umbrotsefni telbivudins. Telbivudin er hvorki hvarfefni, kemill né hvati cytokrom P450 (CYP450) ensímkerfisins.

Brotthvarf

Þarft að hámarksþéttin náðist féll plasmáþéttin telbivudins í tveggja þrepa veldisfalli og loka- og upplausunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) var $41,8 \pm 11,8$ klst. Brotthvarf telbivudins verður einkum með útskilnaði óbreytts telbivudins í þvagi. Nýrnaúthreinsun telbivudins er nálægt eðlilegum hraða gauklasíunar, sem bendir til að síun sé helsta útskilnaðarleiðin. Um það bil 42% af stökum 600 mg skammti telbivudins endurheimtast á 7 dögum í þvagi. Vegna þess að útskilnaður um nýru er helsta brotthvarfsleiðin þarf að aðlaga tímabil milli skammta hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta nýrnastarfsemi og hjá þeim sem eru í blóðskilun (sjá kafla 4.2).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf telbivudins eru í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 25 til 1.800 mg. Jafnvægi náðist eftir 5 til 7 daga þegar lyfið var gefið einu sinni á dag og uppsöfnun almennrar útsetningar var u.þ.b. 1,5-föld, sem bendir til þess að raunverulegur helmingunartími uppsöfnunar sé u.þ.b. 15 klst. Eftir notkun 600 mg skammts af telbivudini einu sinni á dag var lægsta plasmabéttni við jafnvægi u.þ.b. 0,2-0,3 µg/ml.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Enginn marktækur kynbundinn munur er á lyfjahlvörfum telbivudins.

Kynþáttur

Enginn marktækur kynþáttabundinn munur er á lyfjahlvörfum telbivudins.

Börn og aldraðir (65 ára og eldri)

Ekki hafa farið fram rannsóknir á lyfjahlvörfum hjá börnum og öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi

Lagt hefur verið mat á lyfjahlvörf telbivudins eftir stakan skammt (200, 400 og 600 mg) hjá sjúklingum (sem ekki eru með langvinna lifrabólgu B) með mismikið skerta nýrnastarfsemi (metið samkvæmt úthreinsun kreatínins). Á grundvelli upplýsinga sem fram koma í tafla 9 er mælt með breytingu á tíma milli skammta telbivudins hjá sjúklingum með úthreinsun kreatínins < 50 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tafla 9 Lyfjahlvarfagildi (meðaltal ± SD) telbivudins hjá einstaklingum með mismikið skerta nýrnastarfsemi

	Nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins í ml/mín.)				
	Eðlileg (>80) (n = 6) 600 mg	Vægs skerðing (50-80) (n = 8) 600 mg	Í meðallagi mikil skerðing (30-49) (n = 8) 400 mg	Alvarleg skerðing (<30) (n = 6) 200 mg	Nýrnasjúkdómur á lokastigi/blóðskilun (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·klst./ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL _{RENAL} (ml/mín.)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi sem eru í blóðskilun

Blóðskilun (í allt að 4 klst.) dregur úr útsetningu fyrir telbivudini um u.þ.b. 23%. Eftir að tímabil milli skammta hefur verið aðlagð með tilliti til úthreinsunar kreatínins er ekki þörf fyrir frekari skammtabreytingu í tengslum við venjulega blóðskilun (sjá kafla 4.2). Gefa á telbivudin að blóðskilun lokinni.

Skert lifrarstarfsemi

Lagt hefur verið mat á lyfjahlvörf telbivudins hjá sjúklingum (sem ekki eru með langvinna lifrabólgu B) með mismikið skerta lifrarstarfsemi og hjá nokkrum sjúklingum með vantempraðan (decompensated) lifrarsjúkdóm. Enginn marktækur munur var á lyfjahlvörfum telbivudins hjá þeim sem eru með skerta lifrarstarfsemi og þeim sem eru ekki með skerta lifrarstarfsemi. Niðurstöður þessara rannsókna gefa til kynna að engar skammtaáðlögunar sé þörf hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni. Þess varð ekki vart að telbivudin hefði nokkra krabbameinsvaldandi eiginleika. Í hefðbundnum rannsóknum á eiturverkunum á æxlun komu ekki fram neinar vísbendingar um beinar eiturverkanir telbivudins. Þegar kanínum voru gefnir skammtar telbivudins sem leiða til 37 sinnum meiri útsetningar en þeirrar sem kemur fram hjá mönnum eftir ráðlagðan skammt (600 mg) tengdist slíkt auknu fósturláti og ótímabæru goti. Þessi áhrif voru talin stafa af eiturverkunum á móðurina.

Frjósemi var metin í hefðbundnum rannsóknum sem gerðar voru hjá fullorðnum rottum og sem hluti af rannsókn á eiturverkunum hjá ungum dýrum.

Hjá fullorðnum rottum minnkaði frjósemi þegar bæði karlkyns og kvenkyns rottur fengu meðferð með telbivudini í skömmtum sem voru 500 eða 1000 mg/kg/sólarhring (frjósemisstuðull var lagður samkvæmt samhliða samanburði). Enginn afbrigðileiki kom fram hvað varðar formgerð eða virkni sæðis og óverulegar vefjafræðilegar breytingar komu fram í eistum og eggjastokkum.

Engar vísbendingar um minni frjósemi komu fram í öðrum rannsóknum þegar ungdrottur karlkyns eða kvenkyns rottur fengu meðferð með skömmtum sem námu allt að 2000 mg/kg/sólarhring og þær mökuðust við rottur sem ekki höfðu fengið meðferð (almenn útsetning frá lýnu var um það bil 6-14 falt meiri en útsetning hjá mönnum).

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá ungum dýrum fengu rottur meðferð frá 14. degi til 70. dags eftir fæðingu og voru þær makaðar við rottur sem fengið höfðu sömu meðferð (systkini voru ekki mökuð saman). Frjósemi minnkaði hjá þörum sem fengu ≥ 1000 mg/kg/sólarhring samkvæmt lækun á frjósemis- og mökunarstuðlum og lækkaðri getnaðartíðni. Hins vegar hafði þetta ekki áhrif á mæligildi fyrir eggjastokka og leg hjá þeim kvenkyns rottum þar sem mökun var árangursrík.

NOAEL (no observed adverse effect level) var 250 mg/kg/sólarhring, hvað varðar áhrif á frjósemi og mökunarstuðla, en þar var útsetning 2,5 til 2,8 falt meiri en útsetning hjá mönnum með eðlilega nýrnastarfsemi við ráðlagða skammta.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Benzoic sýra (E210)
Sakkarínatríum
Ástaraldinbragðefni
Natríumhýdroxíð
Vatnsfrí síkónusýra
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Notist innan 2 mánaða frá því að flaskan er opnuð.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð fláts og innihald

300 ml brún glerflaska með barnaöryggislokun, með innsiglisplötu úr polyetyleni, öryggishring, skammtastaupi úr polypropyleni með upphleyptum kvarða sem nær yfir 5 til 30 ml í 5 ml bilum og polypropylen inntökusprautu með kvarða sem nær yfir 1 ml til 10 ml með 0,5 ml bilum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/388/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. apríl 2007
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. desember 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRÐIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTRUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins komandi samráðslista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í Evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VAFRA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISDILL**

Lýfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Sebivo 600 mg filmuhúðaðar töflur
telbivudin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur telbivudin 600 mg.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Ekki má tyggja, kljúfa eða mylja töfluna.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/388/001 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/07/388/002 98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sebivo 600 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Sebivo 600 mg filmhúðaðar töflur
telbivudin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MERKIMIÐI Á FLÖSKU**

1. HEITI LYFS

Sebivo 20 mg/ml mixtúra, lausn
telbivudin

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur telbivudin 20 mg.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig natríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn

1 flaska inniheldur 300 ml af mixtúru, lausn [einungis á öskju]
1 staup + 1 inntökusprauta [einungis á öskju]

300 ml [einungis á öskju]

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÖSKJUMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 2 mánaða frá því að flaskan er opnuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/388/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BÆNDRALETRI

Sebivo 20 mg/ml [einungis á öskju]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI [einungis á öskju]

Á pakkaingangi er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ [einungis á öskju]

PC:
SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Sebivo 600 mg filmuhúðaðar töflur Telbivudin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Sebivo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sebivo
3. Hvernig nota á Sebivo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sebivo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sebivo og við hverju það er notað

Sebivo inniheldur virka efnið telbivudin. Sebivo tilheyrir flokki lyfja sem kallast veirulyf og eru notuð til meðferðar við veirusýkingum.

Sebivo er notað til meðferðar hjá fullorðnum einstaklingum sem eru með langvinna lifrabólgu B. Einungis skal íhuga að hefja meðferð með Sebivo þegar ekki er hægt eða það hentar ekki að nota önnur lyf sem minni líkur eru á að lifrabólgu B veiran myndi ónæmi fyrir. Læknirinn mun ákveða hvaða meðferð hentar þér best.

Lifrabólga B stafar af sýkingu af völdum lifrabólgu B veirunnar sem fjölgar sér í lifrinni og veldur lifrarskemmdum. Meðferð með Sebivo dregur úr magni lifrabólgu B veiru í líkamanum með því að hindra fjölgun hennar, sem leiðir til minni lifrarskemmda og bættrar lifrarstarfsemi.

2. Áður en byrjað er að nota Sebivo

Ekki má nota Sebivo

- ef um er að ræða ónæmi fyrir telbivudini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þert á meðferð með pegyltengdu eða hefðbundnu interferon alfa (sjá „Notkun annarra lyfja“).

Ef þetta á við um þig **máttu ekki nota Sebivo. Hafðu samband við lækninn.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Sebivo er notað:

- ef þú ert með eða hefur verið með nýrnasjúkdóm. Vera má að læknirinn láti gera rannsóknastofumælingar til að ganga úr skugga um að nýrnastarfsemi þín sé eðlileg, áður en meðferð hefst og meðan meðferðin varir. Á grundvelli niðurstaðna úr rannsóknunum má vera að læknirinn veiti sértækar ráðleggingar um hve oft taka á Sebivo.
- ef þú ert með skorpulifur (alvarlegt ástand sem veldur örmyndun í lifur). Ef svo er mun læknirinn fylgjast nánar með þér.
- ef þú hefur fengið lifrarígræðslu.
- ef þú notar einhver lyf sem gætu valdið vöðvasjúkdómum (ef þú ert í vafa skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi).
- ef þú ert sýktur af HIV, lifrabólgu C eða D, eða ert í meðferð með einhverjum veirulyfjum

Segðu læknum frá því, áður en þú byrjar að nota Sebivo, ef eitthvað af framangreindu á við um þig.

Meðan á meðferð með Sebivo stendur:

- Sebivo getur valdið þrálátu, óútskýrðu vöðvamáttleysi eða vöðvaverkjum. Einnis er frá vöðvum geta versnað og orðið alvarleg, í sumum tilvikum leitt til niðurbrots vöðva (rækvöðvalýsu) sem getur valdið nýrnaskemmdum.
- Í sjaldgæfum tilvikum getur Sebivo valdið dofa, náladofa, verkjum og eðlisviðatilfinningu í handleggjum og/eða fótleggjum (úttaugakvilli).

Komi einhver þessara einkenna fram meðan á meðferð með Sebivo stendur **skal tafarlaust hafa samband við lækni**.

Aðrar aukaverkanir þessa lyfjaflokks

Sebivo getur leitt til þess að mjólkursýra í blóði verði of há (mjólkursýrublóðsýring) sem yfirleitt tengist lifrarstækkun. Mjólkursýrublóðsýring er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur stundum verið banvæn. Læknirinn mun fylgjast reglulega með þér meðan þú ert á meðferð með Sebivo. Komi fram vöðvaverkir, verulegir og þrálátir kviðverkir með ógleði og uppköstum, verulegir og þrálátir öndunarerfiðleikar, þreyta eða óþægindi í kvið hjá þeim sem nota Sebivo **skal tafarlaust hafa samband við lækni**.

Sumir geta fengið mjög alvarleg einkenni lifrabólgu þegar þeir hætta að nota lyf eins og Sebivo. Læknirinn mun fylgjast með heilsu þinni og framkvæma blóðrannsóknir reglulega til að fylgjast með lifrarstarfsemi þinni eftir að meðferð með Sebivo er hætt. Hafðu tafarlaust samband við lækni þinn ef þú finnur fyrir einhverjum nýjum eða óvenjulegum einkennum eftir að meðferð er hætt (sjá „Ef hætt er að nota Sebivo“ í kafla 3 í þessum fylgiseðli).

Gætið þess að smita ekki aðra

Jafnvel þótt þú sért á meðferð með Sebivo getur þú enn smitað aðra af lifrabólgu B veirunni (HBV) við samfarir, blóðgjöf eða blöndun annarra líkamsvessa. Ef þú hefur kynmök við einstakling sem ekki er ónæmur gegn lifrabólgu B skaltu alltaf nota verjur og forðast aðra blöndun líkamsvessa. Deilið aldrei nálu eða öðrum. Deilið ekki persónulegum munum sem á gæti verið blóð eða líkamsvessar, t.d. tannbrústam eða rakvélarbúðum. Til er bóluefni gegn HBV sýkingu.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Sebivo handa börnum og unglungum.

Notkun annarra lyfja samhliða Sebivo

Látið lækni þinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nauðsynlegt er að læknirinn eða lyfjafræðingur viti af notkun annarra lyfja því sum lyf geta haft áhrif á starfsemi nýrnanna og vegna þess að Sebivo skilst aðallega út úr líkamanum um nýru, í þvagi.

Þú mátt ekki nota Sebivo ef þú ert á meðferð með pegyltengdu eða hefðbundnu interferon alfa (sjá „Ekki má nota Sebivo“), vegna þess að samhliða notkun þessara lyfja getur aukið hættu á úttaugakvilla (dofi, náladofi og/eða sviði í handleggjum og/eða fótleggjum). Segðu læknum eða lyfjafræðingi frá því ef þú ert á meðferð með interferoni.

Meðganga og brjóstgjöf

- Þungaðar konur mega ekki nota Sebivo nema að ráði læknis. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Læknirinn mun kynna þér mögulega áhættu í tengslum við notkun Sebivo á meðgöngu.
- Konur sem eru með lifrabólgu B og verða þungaðar eiga að ræða við læknum um hvernig sé best að vernda barnið. Sebivo getur dregið úr hættu á að fóstrið smitist af lifrabólgu B veirumni ef það er notað ásamt lifrabólgu B ímmúnóglóbúlíni og lifrabólgu B bóluefni.
- Konur sem nota Sebivo mega ekki hafa barn á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga að segja læknum frá því.

Akstur og notkun véla

Sebivo hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir smámi meðan á meðferðinni með lyfinu stendur skaltu ekki aka vélknúnu farartæki eða nota vélvör tæki eða vélar.

3. Hvernig nota á Sebivo

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að nota af Sebivo

Ráðlagður skammtur af Sebivo er ein 600 mg tafla á sólarhring. Taka á töfluna inn á svipuðum tíma sérhvern dag.

Töfluna má taka með mat eða án. Gleypa töfluna í heilu lagi með vatni. Hvorki má tyggja hana, kljúfa né mylja.

Vera má að þeir sem eru með nýrnásjúkdóm eigi að láta lengri tíma líða milli þess sem tafla er tekin inn. Þeir sem eru með eða hafa verið með nýrnásjúkdóm eiga að segja læknum frá því.

Hve lengi á að nota Sebivo

Haltu áfram að nota Sebivo á hverjum degi, eins lengi og læknirinn segir til um. Hvorki má breyta skammtinum né hætta notkun Sebivo nema að höfðu samráði við lækni. Lyfið er ætlað til langtímameðferðar sem hugsanlega getur staðið mánuðum eða árum saman. Læknirinn mun fylgjast reglulega með ástandi þínu til að sjá hvort meðferðin hefur tilætluð áhrif.

Ef teknið er stærri skammtur af Sebivo en mælt er fyrir um

Ef of mikið er tekið inn af Sebivo eða ef einhver hefur fyrir slysi tekið lyfið inn, skal tafarlaust leita til lyfjafræðinga hjá lækni eða á sjúkrahúsi. Hafa skal umbúðir lyfsins meðferðis og sýna læknum þær.

Ef gleymist að taka Sebivo

- Ef gleymist að taka Sebivo skal taka lyfið inn um leið og eftir því er munað og taka svo næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef hins vegar eru innan við 4 klst. þar til taka á næsta skammt, skal sleppa þeim skammti sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Slíkt getur aukið hættu á aukaverkunum. Í vafatilvikum skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Ef hætt er að nota Sebivo

Stöðvun meðferðar með Sebivo getur leitt til versnunar lifrabólgu B sýkingarinnar þ.e. versnunar sjúkdómsins og óeðlilegra niðurstaðna úr rannsóknum (aukins veirumagns, aukins ALT). Ekki má hætta notkun Sebivo nema að ráði læknis. Á meðan á meðferð með Sebivo stendur skaltu gæta þess að eiga alltaf til nóg af Sebivo.

Læknirinn mun fylgjast með heilsu þinni og framkvæma blóðrannsóknir reglulega til að fylgjast með lifrarstarfsemi eftir að meðferð með Sebivo er hætt þar sem lifrabólgu B sýkingin getur versnað eða orðið mjög alvarleg eftir að meðferð er hætt. Tafarlaust skal láta lækinn vita af öllum nýjum eða óvenjulegum einkennum sem koma fram eftir að meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar:

- Þrálátt vöðvamáttleysi eða vöðvaverkir
 - Dofi, náladofi, verkir og/eða sviðatilfinning í handleggjum og/eða fótleggjum
- Ef eitthvað af ofangreindu kemur fram **skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.**

Sebivo getur einnig valdið öðrum aukaverkunum:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sundl, höfuðverkur
- Hósti
- Niðurgangur, ógleði, kviðverkir
- Húðútbrot
- Þreyta
- Niðurstöður blóðrannsókna sýna hærra gildi sumra lifrarensíma (t.d. ALT og AST), amýlasa, lípasa eða kreatínínasa

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Liðverkir
- Þrálátt máttleysi í vöðvum eða vöðvaverkir (vöðvakvilli/vöðvabólga), vöðvakrampar
- Verkur í baki, hálsi eða síðu
- Dofi, náladofi, verkir og/eða sviðatilfinning í handleggjum og/eða fótleggjum eða í kringum munninn
- Verkur í neðri hluta baks eða mjöðm sem getur leitt niður í fótleggi (settaugarbólga)
- Breytingar í þragðskyni
- Vanlíðan (þreifi)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Öfugt af mjólkursýru í blóði (mjólkursýrublóðsýring)
- Niðurbrot vöðva (rákvöðvalýsa)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Sebivo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sebivo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er telbivudin. Hver tafla inniheldur telbivudin 600 mg.
- Önnur innihaldsefni eru: Örkristallaður sellulósi, povidon, natríumsterkjoglykólat, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), talkúm, makrogol.

Lýsing á útliti Sebivo og pakkningastærðir

Sebivo filmuhúðaðar töflur eru hvítar til lítið eitt gulleitar, sporokulaga, filmuhúðaðar töflur, áletraðar „LDT“ á annarri hliðinni.

Sebivo filmuhúðaðar töflur eru í pakkningum með 28 eða 98 töflum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma Sp.A.
Tel: +39 02 96 54 11 11

Κύπρος

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

Latvija

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

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 Farmos Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Sebivo 20 mg/ml mixtúra, lausn Telbivudin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Sebivo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sebivo
3. Hvernig nota á Sebivo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sebivo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sebivo og við hverju það er notað

Sebivo inniheldur virka efnið telbivudin. Sebivo tilheyrir flokki lyfja sem kallast veirulyf og eru notuð til meðferðar við veirusýkingum.

Sebivo er notað til meðferðar hjá fullorðnum einstaklingum sem eru með langvinna lifrabólgu B. Einungis skal íhuga að hefja meðferð með Sebivo þegar ekki er hægt eða það hentar ekki að nota önnur lyf sem minni líkur eru á að lifrabólgu B veiran myndi ónæmi fyrir. Læknirinn mun ákveða hvaða meðferð hentar þér best.

Lifrabólga B stafar af sýkingu af völdum lifrabólgu B veirunnar sem fjölgar sér í lifrinni og veldur lifrarskemmdum. Meðferð með Sebivo dregur úr magni lifrabólgu B veiru í líkamanum með því að hindra fjölgun hennar, sem leiðir til minni lifrarskemmda og bættrar lifrarstarfsemi.

2. Áður en byrjað er að nota Sebivo

Ekki má nota Sebivo

- ef um er að ræða ófnæmi fyrir telbivudini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þert á meðferð með pegyltengdu eða hefðbundnu interferon alfa (sjá „Notkun annarra lyfja“).

Ef þetta á við um þig máttu ekki nota Sebivo. Hafðu samband við lækninn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Sebivo er notað:

- ef þú ert með eða hefur verið með nýrnasjúkdóm. Vera má að læknirinn láti gera rannsóknastofumælingar til að ganga úr skugga um að nýrnastarfsemi þín sé eðlileg, áður en meðferð hefst og meðan meðferðin varir. Á grundvelli niðurstaðna úr rannsóknunum má vera að læknirinn veiti sértækar ráðleggingar um hve oft taka á Sebivo.
- ef þú ert með skorpulifur (alvarlegt ástand sem veldur örmyndun í lifur). Ef svo er mun læknirinn fylgjast nánar með þér.
- ef þú hefur fengið lifrarígræðslu.
- ef þú notar einhver lyf sem gætu valdið vöðvasjúkdómum (ef þú ert í vafa skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi).
- ef þú ert sýktur af HIV, lifrabólgu C eða D, eða ert í meðferð með einhverjum veirulyfjum

Segðu læknum frá því, áður en þú byrjar að nota Sebivo, ef eitthvað af framangreindu á við um þig.

Meðan á meðferð með Sebivo stendur:

- Sebivo getur valdið þrálátu, óútskýrðu vöðvamáttleysi eða vöðvaverkjum. Einnis er frá vöðvum geta versnað og orðið alvarleg, í sumum tilvikum leitt til niðurbrots vöðva (rækvöðvalýsu) sem getur valdið nýrnaskemmdum.
- Í sjaldgæfum tilvikum getur Sebivo valdið dofa, náladofa, verkjum og eðlisviðatilfinningu í handleggjum og/eða fótleggjum (úttaugakvilli).

Komi einhver þessara einkenna fram meðan á meðferð með Sebivo stendur **skal tafarlaust hafa samband við lækni**.

Aðrar aukaverkanir þessa lyfjaflokks

Sebivo getur leitt til þess að mjólkursýra í blóði verði of há (mjólkursýrublóðsýring) sem yfirleitt tengist lifrarstækkun. Mjólkursýrublóðsýring er mjög sjaldgæfen alvarleg aukaverkun sem getur stundum verið banvæn. Læknirinn mun fylgjast reglulega með þér meðan þú ert á meðferð með Sebivo. Komi fram vöðvaverkir, verulegir og þrjú kviðverkir með ógleði og uppköstum, verulegir og þrálátir öndunarerfiðleikar, þreyta eða óþægindi í kvið hjá þeim sem nota Sebivo **skal tafarlaust hafa samband við lækni**.

Sumir geta fengið mjög alvarleg einkenni lifrabólgu þegar þeir hætta að nota lyf eins og Sebivo. Læknirinn mun fylgjast með heilsu þinni og framkvæma blóðrannsóknir reglulega til að fylgjast með lifrarstarfsemi eftir að meðferð með Sebivo er hætt. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum nýjum eða óvenjulegum einkennum eftir að meðferð er hætt (sjá „Ef hætt er að nota Sebivo“ í kafla 3 í þessum fylgiseðli).

Gætið þess að smita ekki aðra

Jafnvel þótt þú sért á meðferð með Sebivo getur þú enn smitað aðra af lifrabólgu B veirunni (HBV) við samfarir, blóðgjöf eða blöndun annarra líkamsvessa. Ef þú hefur kynmök við einstakling sem ekki er ónæmur gegn lifrabólgu B skaltu alltaf nota verjur og forðast aðra blöndun líkamsvessa. Deilið aldrei náltu með öðrum. Deilið ekki persónulegum munum sem á gæti verið blóð eða líkamsvessar, t.d. tannbrústam eða rakvélarböðum. Til er bóluefni gegn HBV sýkingu.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Sebivo handa börnum og unglíngum.

Notkun annarra lyfja samhliða Sebivo

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nauðsynlegt er að læknirinn eða lyfjafræðingur viti af notkun annarra lyfja því sum lyf geta haft áhrif á starfsemi nýrnanna og vegna þess að Sebivo skilst aðallega út úr líkamanum um nýru, í þvagi.

Þú mátt ekki nota Sebivo ef þú ert á meðferð með pegyltengdu eða hefðbundnu interferon alfa (sjá „Ekki má nota Sebivo“), vegna þess að samhliða notkun þessara lyfja getur aukið hættu á úttaugakvilla (dofi, náladofi og/eða sviði í handleggjum og/eða fótleggjum). Segðu læknum eða lyfjafræðingi frá því ef þú ert á meðferð með interferoni.

Meðganga og brjóstgjöf

- Þungaðar konur mega ekki nota Sebivo nema að ráði læknis. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Læknirinn mun kynna þér mögulega áhættu í tengslum við notkun Sebivo á meðgöngu.
- Konur sem eru með lifrabólgu B og verða þungaðar eiga að ræða við lækinn um hvernig sé best að vernda barnið. Sebivo getur dregið úr hættu á að fóstrið smitist af lifrabólgu B veirumni ef það er notað ásamt lifrabólgu B ímmúnóglóbúlíni og lifrabólgu B bóluefni.
- Konur sem nota Sebivo mega ekki hafa barn á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga að segja læknum frá því.

Akstur og notkun véla

Sebivo hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir smámi meðan á meðferðinni með lyfinu stendur skaltu ekki aka vélknúnu farartæki eða nota vélvör tæki eða vélar.

Sebivo inniheldur natríum

Sebivo mixtúra, lausn inniheldur um það bil 47 mg af natríumi í 5 ml og 600 mg skammti (30 ml). Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert á natríumskertu mataræði.

3. Hvernig nota á Sebivo

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að nota af Sebivo

Ráðlagður skammtur af Sebivo er 30 ml mixtúru, lausn (600 mg af telbivudíni) einu sinni á sólarhring. Taka á Sebivo inn á svipum um tíma sérhvern dag. Það má taka með mat eða án tillits til máltíða.

Heildarleiðbeiningar um hvernig nota á Sebivo eru í kaflanum „Notkunarleiðbeiningar“ aftast í fylgiseðlinum.

Fjarlægðu skammtaþerfið og opnaðu flöskuna. Helltu lausninni hægt og gætilega úr flöskunni í skammtastaupið þar til það nær ávísuðum skammti. Gleypu allt innihaldið úr skammtastaupinu tafarlaust.

Ef þú ert ekki mælt rétta skammtinn nákvæmlega með skammtastaupinu einu sér, skaltu nota jinntökuhrutuna. Nákvæmar upplýsingar um notkun hennar er í kaflanum „Notkunarleiðbeiningar“.

Veru má að skammturinn verði minnkaður ef þú ert með nýrnasjúkdóm. Segðu læknum frá því ef þú ert með, eða hefur verið með nýrnasjúkdóm.

Hve lengi á að nota Sebivo

Haltu áfram að nota Sebivo á hverjum degi, eins lengi og læknirinn segir til um. Hvorki má breyta skammtinum né hætta notkun Sebivo nema að höfðu samráði við lækni. Lyfið er ætlað til langtíma meðferðar sem hugsanlega getur staðið mánuðum eða árum saman. Læknirinn mun fylgjast reglulega með ástandi þínu til að sjá hvort meðferðin hefur tilætluð áhrif.

Ef tekinn er stærri skammtur af Sebivo en mælt er fyrir um

Ef of mikið er tekið inn af Sebivo eða ef einhver hefur fyrir slyzni tekið mixtúruna inn, skal tafarlaust leita ráða hjá lækni eða á sjúkrahúsi. Hafa skal umbúðir lyfsins meðferðis og sýna læknum þær.

Ef gleymist að taka Sebivo

- Ef gleymist að taka Sebivo skal taka lyfið inn um leið og eftir því er munað og taka svo næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef hins vegar eru innan við 4 klst. þar til taka á næsta skammt, skal sleppa þeim skammti sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Slíkt getur aukið hættu á aukaverkunum. Í vafatilvikum skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Ef hætt er að nota Sebivo

Stöðvun meðferðar með Sebivo getur leitt til versunar lifrabólgu B sýkingarinnar þ.e. versunar sjúkdómsins og óeðlilegra niðurstaðna úr rannsóknum (aukins veirumagns, aukins ALT). Ekki má hætta notkun Sebivo nema að ráði læknis. Á meðan á meðferð með Sebivo stendur skal gæta þess að eiga alltaf til nóg af Sebivo.

Læknirinn mun fylgjast með heilsu þinni og framkvæma blóðrannsóknir reglulega til að fylgjast með lifrarstarfsemi eftir að meðferð með Sebivo er hætt þar sem lifrabólga B sýkingin getur versnað eða orðið mjög alvarleg eftir að meðferð er hætt. Tafarlaust skal láta lækinn vita af öllum nýjum eða óvenjulegum einkennum sem koma fram eftir að meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar.

- Þrálátt vöðvamáttleysi eða vöðvaverkir
- Dofi, náladofi, verkir og/eða sviðatilfinning í handleggjum og/eða fótleggjum

Ef eitthvað af ofangreindu kemur fram skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Sebivo getur einnig valdið öðrum aukaverkunum:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sundl, höfuðverkir
- Hósti
- Niðurgangur, ógleði, kviðverkir
- Húðútbrot
- Þreyta
- Niðursöður blóðrannsókna sýna hærri gildi sumra lifrarensíma (t.d. ALT og AST), amýlasa, kreatínínasa

Þalgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Liðverkir
- Þrálátt máttleysi í vöðvum eða vöðvaverkir (vöðvakvilli/vöðvabólga), vöðvakrampar
- Verkur í baki, hálsi eða síðu
- Dofi, náladofi, verkir og/eða sviðatilfinning í handleggjum og/eða fótleggjum eða í kringum munninn
- Verkur í neðri hluta baks eða mjöðm sem getur leitt niður í fótleggi (settaugarbólga)
- Breytingar á bragðskyni
- Vanlíðan (lasleiki)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Ofgnótt af mjólkursýru í blóði (mjólkursýrublóðsýring)
- Niðurbrot vöðva (rákvöðvalýsa)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Sebivo

Geymið lyfið sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og flöskumiðanum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C. Má ekki frjósa.

Notist innan 2 mánaða frá því að flaskan er opnuð.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim niður í heimilissoppi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sebivo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er telbivudin. 30 ml af mixtúru, lausn innihalda telbivudin 600 mg.
- Önnur innihaldsefni eru: benzoic sýra, þakkarínnatrium, ástaraldinbragðefni, natríumhýdroxíð, vatnsfrí sítrónusýra, hreinsað vatn.

Lýsing á útliti Sebivo og pakkningsstærðir

Sebivo 20 mg/ml mixtúra, lausn er 200 ml af tærrí, litlausri eða fölgulri lausn í brúnni glerflösku með barnaöryggislokun úr hvítu polypropýleni, með innsigliþötu úr polyetyleni og öryggishring. Pakkningin inniheldur skammtastaup úr polypropýleni með upphleyptum kvarða sem nær yfir 5 til 30 ml í 5 ml bilum og innfökusprautu úr polypropýleni með kvarða sem nær yfir 1 ml til 10 ml með 0,5 ml bilum.

Markaðsleyfishöfundur

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
England

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 6274720

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Island

Novartis Ísland hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 11

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

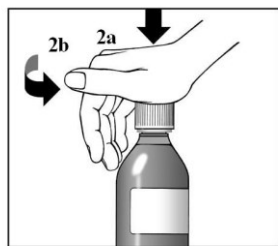
NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Lestu leiðbeiningarnar vandlega svo þú vitir hvernig á að nota mixtúruna á réttan hátt.

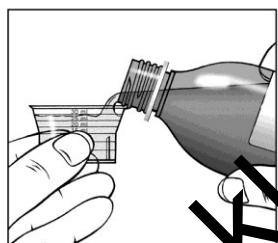


1. Flaska sem inniheldur mixtúru, lausn.
2. Skruflok með öryggishring. Lokaðu alltaf flöskunni með lokinu eftir notkun.
3. Skammtastaup til að mæla skammtinn. Settu skammtastaupið alltaf aftur ofan á lokið eftir notkun og hreinsun.
4. Inntökusprauta til að mæla skammta sem ekki er hægt að mæla nákvæmlega með staupinu.

Skammtur lyfsins tekinn til með því að nota skammtastaupið

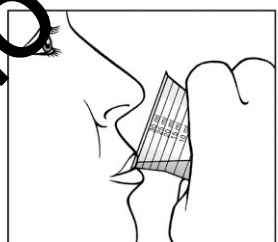


1. Fjarlægðu skammtastaupið.
2. Þrýstu niður (2a) og snúðu þann öryggislokinu (2b) til vinstri á sama tíma til að opna flöskuna.

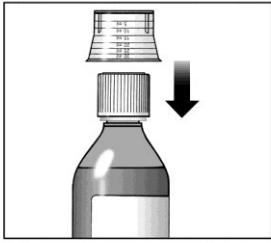


3. Athugið hvar viðeigandi skammtur er á kvarðanum á skammtastaupinu áður en mixtúrunni er hellt í staupið til að koma í veg fyrir hugsanlega sóun og að það hellist niður. Haltu staupinu í augnhæð. Helltu ávísuðu magni af mixtúrunni hægt og gætilega úr flöskunni í skammtastaupið þar til réttu magni af mixtúrunni er náð.

Athugið: Ef þú hellir meira af mixtúru í staupið en sem nemur skammtinum, skaltu fleygja umframmagninu í vaskinn. Ekki hella því aftur í flöskuna.

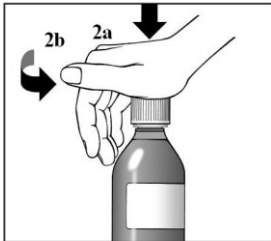


4. Drekktu mixtúruna, eða gefðu hana sjúklingnum tafarlaust.
5. Lokaðu flöskunni með því að skrúfa lokið aftur vel á.

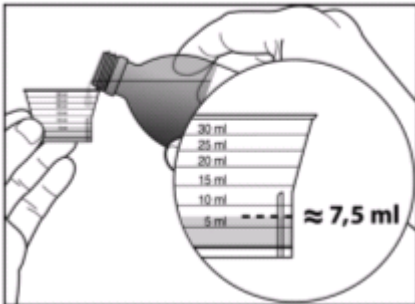


6. Hreinsaðu skammtastaupið strax með vatni.
7. Fjarlægðu vatnið úr skammtastaupinu, þurrkaðu það með hreinni bréfpurrku og settu það aftur ofan á lokið.

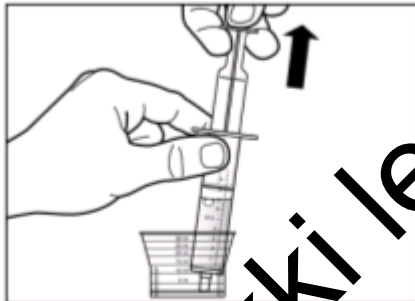
6 ml skammtur af lyfinu tekinn til með því að nota inntökusprautuna



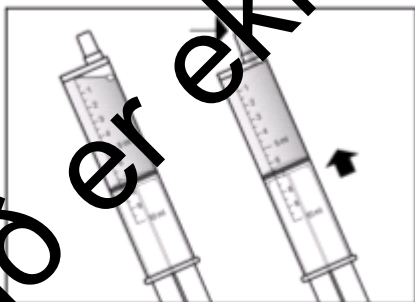
1. Fjarlægðu skammtastaupið.
2. Þrýstu niður (2a) og snúðu barnaöryggislokinni (2b) til vinstri á sama tíma til að opna flöskuna.



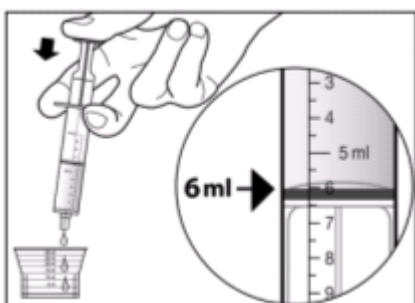
3. Athugið hvar 5 og 10 ml kvarðarnir eru á skammtastaupinu áður en mixtúrunni er hellt í staupið til að komast í veg fyrir hugsanlega sóun og að það hellist niður. Haltu staupinu í vagnhæð og helltu mixtúrunni hægt og gætilega úr flöskunni í skammtastaupið þar til magnið er mið á milli 5 ml og 10 ml kvarðanna.



4. Dragðu alla mixtúruna úr staupinu upp í sprautuna.

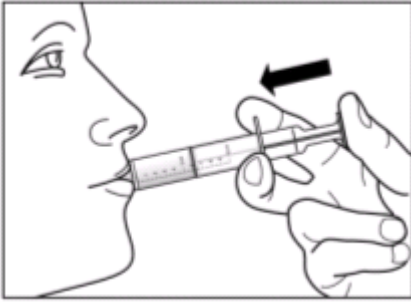


5. Snúðu sprautunni í upprétta stöðu og hallaðu henni lítillega þannig að loftbólurnar fari upp.
6. Þrýstu stimpilinum hægt og varlega upp til að fjarlægja loftið, þar til dropi af mixtúru kemur í ljós.



7. Haltu sprautunni fyrir ofan staupið.
8. Þrýstu hægt og varlega á stimpilinn þar til mixtúran nær 6 ml kvarðanum.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



9. Taktu mixtúruna inn strax, beint úr sprautunni.
10. Helltu mixtúrunni sem er eftir í staupinu í vaskinn. Ekki hella henni aftur í flöskuna því það getur mengað það sem er í flöskunni.
11. Lokaðu flöskunni vel.
12. Skolaðu staupið og sprautuna með hreinu vatni.
13. Þurrkaðu staupið með hreinni bréþurrku og settu það aftur ofan á lokið á flöskunni.
14. Láttu sprautuna þorna og geymdu hana með flöskunni.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI IV

**VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM
MARKAÐSLEYFISINS**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir telbivudin eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Samkvæmt samantekinni endurskoðun sem lögð var fram af markaðsleyfishafanum með þessari PSUR skýrslu, var greint frá samtals 96 tilvikum mjólkursýrublóðsýringar í tengslum við telbivudin, þar með talið 54 tilvikum sem voru afleiðing alvarlegs undirliggjandi sjúkdóms, svo sem rákvöðvalýsu eða vöðvakvilla og 26 tilvik án þess að frumskýring sé augljós, þó að hækkun á kreatínfosfókínasa tengdist oft. Ennfremur var greint frá einu tilviki alvarlegrar endurkominnar mjólkursýrublóðsýringar í rituðum heimildum meðan á endurskoðunartímabilinu stóð hjá sjúklingi á meðferð með telbivudini einu sér og þar sem ekki var greint frá undirliggjandi alvarlegum sjúkdómi. Samtals var um að ræða sjö banvæn tilvik mjólkursýrublóðsýringar, þar með talið sex tilvik þar sem greint var frá mjólkursýrublóðsýringu sem einkenni eða afleiðingu rákvöðvalýsu. Heilt á litið er það viðurkennt að það er enn erfitt að áætla á áreiðanlegan hátt um hvort mjólkursýrublóðsýring veldur vöðvatengdum tilvikum eða hvort mjólkursýrublóðsýring kemur í kjölfar vöðvaskemmda.

Samkvæmt fyrirliggjandi upplýsingum taldi PRAC að SmPC fyrir telbivudin skyldi uppfært til að styrkja núverandi varnaðarorð í kafla 4.4 í SmPC varðandi mjólkursýrublóðsýringu sérstaklega með því að vekja athygli á hugsanlega banvænum niðurstöðum mjólkursýrublóðsýringar af völdum telbivudins í tengslum við rákvöðvalýsu og til að eyða núverandi upplýsingum í kafla 4.8 í SmPC um að einungis hafi verið greint frá mjólkursýrublóðsýringu í tengslum við telbivudin sem afleiðingu af einhverju öðru (þar sem það á ekki alltaf við).

PRAC telur því, í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga sem koma fram í PSUR skýrslunni sem skoðuð var, að breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda telbivudin séu réttmætar.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir telbivudin telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur telbivudin, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.