

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sebivo 600 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg telbivudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot enigszins gelige, ovale filmomhulde tablet, bedrukt met "LDT" op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sebivo is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, aanhoudend verhoogde serumalanineaminotransferase (ALAT)-spiegels en histologisch bewijs van actieve ontsteking en/of fibrose.

Aanvang van behandeling met Sebivo dient alleen te worden overwogen wanneer het gebruik van een alternatief antiviraal middel met een hogere genetische barrière tegen resistentie niet beschikbaar of geschikt is.

Zie rubriek 5.1 voor de details van het onderzoek en de specifieke patiëntenkenmerken waarop deze indicatie gebaseerd is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet geïnitieerd worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van chronische hepatitis B-infectie.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering van Sebivo is eenmaal daags 600 mg (één tablet).

Voor patiënten die problemen hebben met het slikken van tabletten kan Sebivo drank in overweging worden genomen.

Controle tijdens de behandeling

Het is aangetoond dat de respons tijdens behandeling in week 24 voorspellend is voor de respons op langere termijn (zie tabel 7 in rubriek 5.1). HBV-DNA-spiegels moeten worden gecontroleerd na 24 weken behandeling om zeker te zijn van een volledige virale suppressie (minder dan 300 kopieën/ml HBV-DNA). Voor patiënten met aantoonbaar HBV-DNA na 24 weken behandeling moet aanpassing van de behandeling worden overwogen.

Om zeker te zijn van een aanhoudende respons dient het HBV-DNA elke 6 maanden te worden gecontroleerd. Wanneer patiënten op enig moment na hun aanvankelijke respons een positief resultaat hebben voor HBV-DNA, moet aanpassing van de behandeling worden overwogen. Optimale behandeling dient te worden geleid door resistentiebepalingen.

Duur van de behandeling

De optimale behandelingsduur is onbekend. Beëindiging van de behandeling moet als volgt worden overwogen:

- Bij HBeAg-positieve patiënten zonder cirrose moet de behandeling ten minste gedurende 6-12 maanden worden voortgezet nadat HBeAg-seroconversie (verlies van HBeAg en HBV-DNA waarbij anti-HBe is waargenomen) is bevestigd of tot HBsAg-seroconversie optreedt of er bewijs van verminderde werkzaamheid is. Serum ALAT en HBV-DNA-spiegels moeten regelmatig gevolgd worden na het stoppen met de behandeling om een late virologische terugval aan het licht te brengen.
- Bij HBeAg-negatieve patiënten zonder cirrose moet de behandeling ten minste worden voortgezet totdat HBsAg-seroconversie optreedt of totdat verminderde werkzaamheid wordt geconstateerd. Bij een langdurige behandeling gedurende meer dan 2 jaar wordt een regelmatige nieuwe beoordeling aanbevolen om te bevestigen dat continuering van de geselecteerde therapie geschikt blijft voor de patiënt.

Vergeten doses

Indien een dosis is vergeten, mag de patiënt de vergeten dosis slechts tot 4 uur vóór de volgende geplande dosis innemen. De volgende dosis moet op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Er zijn geen gegevens beschikbaar ter ondersteuning van een specifieke doseringsaanbeveling voor patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Een aanpassing van de aanbevolen dosering van telbivudine is niet nodig bij patiënten met een creatinineklaring van ≥ 50 ml/min. Bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min, inclusief die met eindstadium nierfalen die hemodialyse ondergaan, is een aanpassing van de dosering vereist. Een reductie in de dagelijkse dosering, gebruikmakend van Sebivo drank, wordt aanbevolen, zoals beschreven in tabel 1. Indien gebruik van de drank niet mogelijk is, kunnen Sebivo filmomhulde tabletten als alternatief gebruikt worden en dient de dosering aangepast te worden door het tijdsinterval tussen de doses te vergroten, zoals beschreven in tabel 1.

Tabel 1 Aanpassing van het doseringsregime van Sebivo bij patiënten met verminderde nierfunctie

Creatinineklaring (ml/min)	Telbivudine 20 mg/ml drank Aanpassing dagelijkse dosering	Telbivudine 600 mg filmomhulde tablet Alternatieve* doseringaanpassing met vergoot doseringsinterval
≥ 50	600 mg (30 ml) eenmaal daags	600 mg eenmaal daags
30-49	400 mg (20 ml) eenmaal daags	600 mg eenmaal om de 48 uur
< 30 (waarbij geen dialyse vereist is)	200 mg (10 ml) eenmaal daags	600 mg eenmaal om de 72 uur
Eindstadium nierfalen	120 mg (6 ml) eenmaal daags	600 mg eenmaal om de 96 uur

* In het geval dat gebruik van de drank niet mogelijk is

De voorgestelde doseringsaanpassingen zijn gebaseerd op extrapolatie en zijn mogelijk niet optimaal. De veiligheid en effectiviteit van deze richtlijnen voor het aanpassen van de dosering zijn niet klinisch geëvalueerd. Daarom wordt nauwkeurige klinische controle aanbevolen bij deze patiënten.

Patiënten met eindstadium nierfalen

Bij patiënten met eindstadium nierfalen moet Sebivo worden toegediend na hemodialyse (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Een aanpassing van de aanbevolen dosering van Sebivo is niet nodig bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Sebivo bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Sebivo moet oraal worden ingenomen, met of zonder voedsel. De tablet mag niet worden gekauwd, verdeeld of fijngemaakt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Combinatie van telbivudine met gepegyleerd of standaard interferon alfa (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige acute exacerbaties van chronische hepatitis B komen relatief vaak voor en worden gekenmerkt door voorbijgaande stijgingen van serum ALAT. Na de start van een antivirale behandeling kan bij sommige patiënten het serum ALAT stijgen terwijl de serumspiegels van HBV-DNA dalen (zie rubriek 4.8). Gemiddeld duurde het 4-5 weken voordat er een exacerbatie optrad bij patiënten die behandeld werden met telbivudine. Over het algemeen kwamen de ALAT-verhogingen vaker voor bij HBeAg-positieve patiënten dan bij HBeAg-negatieve patiënten. Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gaat deze stijging van serum ALAT over het algemeen niet gepaard met verhoogde serum bilirubine spiegels of met andere tekenen van leverdecompensatie. Het risico op leverdecompensatie – en een daarop volgende exacerbatie van hepatitis – kan groter zijn bij patiënten met cirrose. Deze patiënten moeten daarom nauwkeurig worden gecontroleerd.

Exacerbaties van hepatitis zijn ook gemeld bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling van hepatitis B. ALAT-verhogingen na de behandeling worden normaliter geassocieerd met stijgingen van serum HBV-DNA spiegels en het grootste deel van deze gevallen bleek zelflimiterend te zijn. Er zijn echter ook meldingen van ernstige – en soms fatale – exacerbaties als gevolg van ziekte na de behandeling. De leverfunctie moet daarom regelmatig worden gecontroleerd door middel van klinische follow-up en laboratoriumonderzoek tot ten minste 6 maanden na het beëindigen van de hepatitis B-behandeling.

Melkzuuracidose

Bij postmarketinggebruik van telbivudine zijn zeldzame gevallen van melkzuuracidose gemeld. Deze gevallen waren vaker secundair aan andere ernstige aandoeningen (bijv. rabdomyolyse) en/of geassocieerd met spieraandoeningen (bijv. myopathie, myositis). Wanneer ze secundair waren aan andere aandoeningen, waren sommige gevallen ook geassocieerd met pancreatitis, leverfalen/leversteatose en nierfalen. Bij melkzuuracidose secundair aan rabdomyolyse werd in sommige gevallen een fatale afloop gemeld. Patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd.

De behandeling met telbivudine moet worden gestopt wanneer metabole/melkzuuracidose met onbekende oorzaak optreedt. Goedaardige spijsverteringssymptomen zoals misselijkheid, braken en buikpijn kunnen wijzen op de ontwikkeling van melkzuuracidose.

Spiereffecten

Er zijn gevallen van myopathie en myalgie gemeld enkele weken tot maanden na het starten van de behandeling met telbivudine (zie rubriek 4.8). Gevallen van rabdomyolyse werden gemeld tijdens postmarketinggebruik van telbivudine (zie rubriek 4.8).

Er moet rekening worden gehouden met myopathie, gedefinieerd als aanhoudende onverklaarbare spierpijn en/of spierzwakte ongeacht van de mate van toename van creatinekinase (CK)-spiegels, bij elke patiënt met diffuse onverklaarbare myalgie, gevoelige spieren, spierzwakte of myositis (gedefinieerd als myopathie met histologisch bewijs van spierschade). Patiënten moet geadviseerd worden om elke aanhoudende onverklaarbare spierpijn, pijn, gevoeligheid of zwakte direct te melden. Als één van deze symptomen wordt gemeld, dan moet een gedetailleerd spieronderzoek uitgevoerd worden om de spierfunctie te evalueren. De behandeling met telbivudine moet worden gestaakt als myopathie wordt gediagnosticeerd.

Het is niet bekend of het risico op myopathie groter is gedurende de behandeling met telbivudine, wanneer andere geneesmiddelen die geassocieerd zijn met myopathie, gelijktijdig toegediend worden (bijv. statines, fibraten of ciclosporine). Artsen die gelijktijdige behandeling overwegen met andere middelen die worden geassocieerd met myopathie, moeten zorgvuldig de mogelijke voordelen en risico's afwegen. Tevens moeten zij de patiënten controleren op tekenen of symptomen die duiden op myopathie.

Perifere neuropathie

Perifere neuropathie is gemeld als een bijwerking die soms voorkomt bij patiënten die met telbivudine behandeld worden. Indien perifere neuropathie wordt vermoed moet de behandeling met telbivudine opnieuw in overweging genomen worden (zie rubriek 4.8).

In één onderzoek is een verhoogd risico op het ontstaan van perifere neuropathie waargenomen wanneer telbivudine en gepegyleerd interferon alfa-2a samen toegediend werden (zie rubriek 4.5). Een dergelijk verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere interferonen alfa (gepegyleerd of standaard). Bovendien is het voordeel van de combinatie van telbivudine met interferon alfa (gepegyleerd of standaard) nog niet vastgesteld. Daarom is de combinatie van telbivudine met gepegyleerd of standaard interferon alfa gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Nierfunctie

Aangezien telbivudine hoofdzakelijk geëlimineerd wordt door renale excretie, wordt een aanpassing van het doseringsinterval aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring <50 ml/min, inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan. Het effect van de aanpassing van het doseringsinterval is niet klinisch geëvalueerd. De virologische respons moet daarom nauwkeurig worden gecontroleerd bij patiënten met een verhoogd doseringsinterval (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met cirrose zonder decompensatie

Als gevolg van de beperkt beschikbare gegevens (ongeveer 3% van de patiënten die deelnamen, had cirrose) moet telbivudine bij cirrosepatiënten met uitzonderlijke voorzichtigheid gebruikt worden. Deze patiënten moeten nauwkeurig gevolgd worden op klinische, biochemische en virologische parameters die geassocieerd zijn met hepatitis B gedurende de behandeling en nadat de behandeling is beëindigd.

Patiënten met cirrose met decompensatie

Er zijn onvoldoende gegevens betreffende de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met gedecompenseerde cirrose.

Patiënten met eerdere blootstelling aan nucleoside-/nucleotide-analogen

Telbivudine was *in vitro* niet actief tegen de HBV-stammen die rtM204V/rtL180M of rtM204I mutaties bevatten (zie rubriek 5.1). Telbivudine monotherapie is geen optie voor patiënten met een vastgestelde lamivudineresistente hepatitis B-virusinfectie. Patiënten die geen virologische respons hebben bereikt op de behandeling met lamivudine gedurende meer dan 24 weken, zullen waarschijnlijk geen baat hebben bij monotherapie met telbivudine. Er zijn momenteel geen klinische gegevens beschikbaar om voor patiënten die met lamivudine worden behandeld en die een volledige virale suppressie op lamivudine bereiken, het voordeel en risico van het overschakelen naar telbivudine goed te kunnen beoordelen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over telbivudinebehandeling bij patiënten met vastgestelde enkelvoudige mutaties van rtN236T of A181V in het nucleocapsid-resistente hepatitis B-virus. Resultaten van op cellen gebaseerde assays lieten zien dat de met tdefovir-resistentie-geassocieerde substitutie A181V een 1,5- tot ongeveer 4-keer verminderde gevoeligheid had voor telbivudine.

Levertransplantatiepatiënten

De veiligheid en werkzaamheid van telbivudine bij levertransplantatiepatiënten zijn onbekend.

Ouderen

Onvoldoende aantallen patiënten van ≥ 65 jaar namen deel aan klinische onderzoeken van telbivudine om te bepalen of zij verschillend reageren vergeleken met jongere personen. Over het algemeen moet voorzichtigheid in acht genomen worden wanneer Sebivo wordt voorgeschreven aan oudere patiënten, omdat een verslechterde nierfunctie als gevolg van een andere ziekte of het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen bij deze patiënten vaker optreedt.

Andere speciale populaties

Sebivo is niet onderzocht bij hepatitis B-patiënten met co-infectie (bijv. patiënten die ook geïnfecteerd zijn met het humaan immunodeficiëntie virus [HIV], het hepatitis C-virus [HCV] of het hepatitis D-virus [HDV]).

Algemeen

Aan patiënten moet gemeld worden dat het niet aangetoond is dat de behandeling met Sebivo het risico op transmissie van HBV op anderen door seksueel contact of besmetting via bloed vermindert.

Het gebruik van telbivudine met lamivudine wordt niet aanbevolen, omdat in een fase II onderzoek de waargenomen respons op de behandeling met een combinatietherapie van telbivudine en lamivudine lager was dan met telbivudine alleen.

Er zijn momenteel geen gegevens betreffende de werkzaamheid en veiligheid van andere antivirale combinaties met telbivudine.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien telbivudine hoofdzakelijk geëlimineerd wordt door renale excretie, kunnen de plasmaconcentraties van telbivudine en/of het gelijktijdig toegediende middel beïnvloed worden wanneer Sebivo gelijktijdig toegediend wordt met middelen die de nierfunctie beïnvloeden (zoals aminoglycosiden, lisdiuretica, platinaverbindingen, vancomycine, amfotericine B). De combinatie van telbivudine met deze geneesmiddelen moet met voorzichtigheid gebruikt worden. De steady-state farmacokinetiek van telbivudine was onveranderd nadat meervoudige doseringen toegediend werden in combinatie met lamivudine, adefovir dipivoxil, tenofoviridisoproxilfumaraat, ciclosporine of gepegyleerd interferon alfa-2a. Bovendien verandert telbivudine de farmacokinetiek van lamivudine, adefovirdipivoxil, tenofoviridisoproxilfumaraat of ciclosporine niet. Er kan geen definitieve conclusie getrokken worden met betrekking tot de effecten van telbivudine op de farmacokinetiek van gepegyleerd interferon vanwege de hoge interindividuele variabiliteit van de gepegyleerd interferon alfa-2a concentraties. Een klinische studie die de combinatie onderzoekt van telbivudine, 600 mg eenmaal daags, en gepegyleerd interferon alfa-2a, 180 microgram eenmaal per week via subcutane toediening, wijst erop dat deze combinatie geassocieerd is met een verhoogd risico op het ontwikkelen van perifere neuropathie. Het mechanisme achter deze gebeurtenissen is niet bekend (zie rubriek 4.4). De combinatie van telbivudine met elk interferon alfa-bevattend product is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Telbivudine is geen substraat, remmer of induceerder van het cytochroom P450 (CYP450) enzymstelsel (zie rubriek 5.2). De kans op CYP450-gemedieerde geneesmiddeleninteracties met Sebivo is daarom klein.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Onderzoeken bij zwangere ratten en konijnen toonden aan dat telbivudine de placenta passeert. Onderzoeken bij zwangere konijnen toonden vroeggeboorte en/of abortus, secundair aan maternale toxiciteit.

Beperkte klinische gegevens (uitkomsten van minder dan 300 zwangerschappen) na blootstelling aan telbivudine tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wijzen niet op toxiciteit die tot aangeboren afwijkingen leidt en een grote hoeveelheid gegevens (uitkomsten van meer dan 1.000 zwangerschappen) na blootstelling tijdens de tweede en derde trimesters wijzen niet op foetale/neonatale toxiciteit.

Sebivo dient alleen gebruikt te worden tijdens de zwangerschap wanneer het voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Uit de literatuur blijkt dat blootstelling aan telbivudine tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap het risico op de overdracht van HBV van moeder op kind verlaagt wanneer telbivudine samen met hepatitis B-immunoglobuline en hepatitis B-vaccin wordt gegeven.

Borstvoeding

Telbivudine wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Het is niet bekend of telbivudine wordt uitgescheiden in de humane moedermelk. Vrouwen dienen geen borstvoeding te geven wanneer zij Sebivo innemen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens betreffende de effecten van telbivudine op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. In reproductieve toxicologieonderzoeken bij volwassen dieren was de vruchtbaarheid enigszins verminderd wanneer zowel mannelijke als vrouwelijke ratten telbivudine kregen. De ongewenste effecten op de vruchtbaarheid waren groter in een apart onderzoek bij onvolwassen dieren wanneer beide geslachten telbivudine kregen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sebivo heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van bijwerkingen is hoofdzakelijk gebaseerd op twee studies, NV-02B-007 (GLOBE) en NV-02B-015, waaraan 1.699 patiënten met chronische hepatitis B deelnamen die een dubbelblinde behandeling met 600 mg/dag telbivudine (n = 847) of lamivudine (n = 852) ontvingen gedurende 104 weken.

In de 104-weken durende klinische studies waren de gemelde bijwerkingen gewoonlijk geclassificeerd als mild of matig in ernst. De meest voorkomende bijwerkingen waren graad 3 of 4 creatinekinasestijgingen in het bloed (6,8%), vermoeidheid (4,4%), hoofdpijn (3,0%) en misselijkheid (2,6%).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft een overzicht van de bijwerkingen gerangschikt naar systeemorgaanklasse en frequentie volgens MedDRA, met gebruikmaking van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden*	Melkzuuracidose
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn
Soms	Perifere neuropathie, dysgeusie, hypoaesthesia, paresthesie, sciatica
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree, verhoogde lipase in het bloed, misselijkheid, buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	Myopathie/myositis, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, rugpijn, spierspasme, nekpijn, flankpijn
Zelden*	Rabdomolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid
Soms	Malaise
Onderzoeken	
Vaak	Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed, verhoogd alanineaminotransferase in het bloed, verhoogd amylase in het bloed
Soms	Verhoogd aspartaataminotransferase

* Deze bijwerkingen zijn geïdentificeerd via postmarketing toezicht maar zijn niet waargenomen in gecontroleerde klinische studies. De frequentiegroep is geschat middels een statistische berekening gebaseerd op het totaal aantal patiënten blootgesteld aan telbivudine in klinische studies (n = 8.914).

Beschrijving van een selectie van bijwerkingen

Creatinekinasestijgingen

In de samengevoegde analyse van NV-02B-007 (GLOBE) en NV-02B-015, kwamen na 104 weken van behandeling CK-stijgingen tot graad 3 of 4 ($> 7 \times$ ULN) voor bij 12,6% van de met telbivudine behandelde patiënten (n = 847) en bij 4,0% van de met lamivudine behandelde patiënten (n = 846). De meeste CK-stijgingen waren asymptomatisch en gewoonlijk waren de CK-waarden gedaald bij het volgende bezoek bij voortgezette behandeling.

ALAT-verhogingen

De incidentie van de alanineaminotransferase (ALAT)-verhogingen tijdens behandeling in de twee behandelingsarmen volgens de AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) definitie (ALAT-verhoging >2x uitgangswaarde en >10x ULN) is hieronder verder beschreven in de tabel 3.

Tabel 3 Samenvatting van ALAT-verhogingen tijdens behandeling – Samengevoegde NV-02B-007 (GLOBE) en NV-02B-015 studies

ALAT-verhoging: ALAT-verhoging >2x uitgangswaarde en >10x ULN	Lamivudine n/N (%)	Telbivudine n/N (%)
Totaal	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Uitgangswaarde tot week 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Week 24 tot einde van studie	44/837 (5,3)	17/837 (2,9)

Periodieke controle van de leverfunctie gedurende de behandeling wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Exacerbaties van hepatitis B na het beëindigen van de behandeling

Er zijn ernstige acute exacerbaties van hepatitis B gemeld bij patiënten na de anti-hepatitis B-behandeling (waaronder telbivudine) hebben beëindigd (zie rubriek 4.4).

De incidentie van alanineaminotransferase (ALAT)-verhogingen na behandeling in de twee behandelingsarmen is hieronder verder beschreven in de tabel 4.

Tabel 4 Samenvatting van ALT-verhogingen na behandeling – Samengevoegde NV-02B-007 (GLOBE) en NV-02B-015 studies

	Lamivudine	Telbivudine
ALAT-verhoging	n/N (%)	n/N (%)
ALAT-verhoging >2x uitgangswaarde en >10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Resultaten na 208 weken

Na 104 weken van behandeling met telbivudine, nam 78% van de patiënten (530/680) van studie NV-02B-007 (GLOBE) en 82% (137/167) van de patiënten van studie NV-02B-015 deel aan de extensiestudie (NCT000A2303 (zie rubriek 5.1) om de behandeling tot 208 weken voort te zetten. De langetermijnveiligheidspopulatie bestond uit 655 patiënten waaronder 518 uit NV-02B-007 (GLOBE) en 137 uit NV-02B-015. Het totale veiligheidsprofiel van de samengevoegde analyse tot 104 weken en tot 208 weken was gelijk. Nieuwe graad 3 of 4 CK-stijgingen kwamen voor bij 15,9% van de patiënten die gedurende 208 weken waren behandeld met telbivudine. De meeste graad 3 of 4 CK-stijgingen waren asymptomatisch en voorbijgaand van aard.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over opzettelijke overdosering met telbivudine, maar één persoon kreeg een onopzettelijke overdosering toegediend, welke asymptomatisch was. Geteste doseringen tot 1.800 mg/dag, drie maal hoger dan de aanbevolen dagelijkse dosering, werden goed verdragen. Een maximale verdraagbare dosering van telbivudine is niet vastgesteld. In het geval van een overdosering dient de behandeling met Sebivo gestopt te worden en zo nodig dient een geschikt algemeen ondersteunende behandeling toegepast te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiviraal middel voor systemisch gebruik, nucleoside en nucleotide reverse transcriptaseremmers, ATC-code: J05AF11

Werkingsmechanisme

Telbivudine is een synthetische thymidine nucleoside-analoon met activiteit tegen HBV-DNA-polymerase. Het wordt efficiënt gefosforyleerd door cellulaire kinases tot de actieve trifosfaatvorm en heeft een intracellulaire halfwaardetijd van 14 uur. Telbivudine 5'-trifosfaat remt de HBV-DNA-polymerase (reverse transcriptase) door te concurreren met het natuurlijke substraat, thymidine 5'-trifosfaat. Door incorporatie van telbivudine 5'-trifosfaat in het virale DNA wordt de opbouw van de DNA-keten gestopt wat leidt tot een remming van HBV-replicatie.

Farmacodynamische effecten

Telbivudine is een remmer van de synthese van beide HBV-DNA-ketens ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu\text{M}$) en ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$) en toont een duidelijke voorkeur voor het remmen van de tweede ketenproductie. Telbivudine 5'-trifosfaatconcentraties tot $100 \mu\text{M}$ daarentegen remden de cellulaire DNA-polymerases α , β of γ niet. In analyses met betrekking tot mitochondriale structuur, functie en DNA-inhoud ontbrak bij telbivudine een waarneembaar toxisch effect bij concentraties tot $10 \mu\text{M}$ en telbivudine verhoogde de productie van lactaatzuur *in vitro* niet.

De antivirale activiteit *in vitro* van telbivudine werd bepaald aan de hand van de humaan hepatoom HBV-expressie cellijn 2.2.15. Telbivudine remt effectief 50% van de virale synthese (EC_{50}) met een concentratie van ongeveer $0,2 \mu\text{M}$. De antivirale activiteit van telbivudine is specifiek voor het hepatitis B-virus en de gerelateerde hepadnavirussen. Telbivudine was niet actief tegen HIV *in vitro*. De afwezigheid van activiteit van telbivudine tegen HIV is niet geëvalueerd in klinische studies. Na toediening van telbivudine in afwezigheid van antiretrovirale therapie zijn bij een klein aantal patiënten tijdelijke afnames van HIV-1 RNA gemeld. De klinische betekenis van deze afnames is niet vastgesteld.

Klinische ervaring

De veiligheid en werkzaamheid van Sebivo-behandeling op lange termijn (104 weken) werden geëvalueerd in twee actief-gecontroleerde klinische studies die 1.699 patiënten met chronische hepatitis B (NV-02B-007 (GLOBE) en NV-02B-015) bevatten.

Studie NV-02B-007 (GLOBE)

Studie NV-02B-007 (GLOBE) is een gerandomiseerd, dubbelblind, multinational fase III onderzoek waarbij telbivudine en lamivudine met elkaar vergeleken werden, over een behandelingsperiode van 104 weken, bij 1.367 nucleoside-naïeve chronische hepatitis B HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten. Het merendeel van de populatie die deelnam was Aziatisch. De meest voorkomende HBV-genotypen waren B (26%) en C (51%). Een klein aantal (totaal 98) blanke patiënten werd behandeld met telbivudine. Nadat alle patiënten week 52 bereikt hadden, werd de eerste gegevensanalyse uitgevoerd.

HBeAg-positieve patiënten: De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 32 jaar, 74% was man, 82% was Aziatisch, 12% was blank en 6% had vooraf een alfa-interferonbehandeling ondergaan.

HBeAg-negatieve patiënten: De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 43 jaar, 79% was man, 65% was Aziatisch, 23% was blank en 11% had vooraf een alfa-interferonbehandeling ondergaan.

Klinische resultaten in week 52

Klinische en virologische eindpunten betreffende werkzaamheid werden afzonderlijk geëvalueerd bij de HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiëntenpopulaties. Het primaire eindpunt van de therapeutische respons was een samengesteld serologisch eindpunt dat remming van HBV-DNA tot $<5 \log_{10}$ kopieën/ml vereist in combinatie met ofwel het verlies van serum HBeAg ofwel het normaliseren van ALAT. Secundaire eindpunten waren histologische respons, ALAT-normalisatie en verschillende maten van antivirale werkzaamheid.

Ongeacht de uitgangswaardekenmerken toonde het merendeel van de patiënten die Sebivo innam, histologische, virologische, biochemische en serologische responsen op de behandeling. De uitgangswaarde ALAT-spiegels $>2x$ ULN en de uitgangswaarde HBV-DNA $<9 \log_{10}$ kopieën/ml waren geassocieerd met hogere maten van HBeAg-seroconversie bij HBeAg-positieve patiënten. Patiënten die HBV-DNA-spiegels $<3 \log_{10}$ kopieën/ml bereikten tot week 24 hadden een optimale respons op de behandeling; patiënten met HBV-DNA-spiegels $>4 \log_{10}$ kopieën/ml na 24 weken hadden minder gunstige waarden in week 52.

Telbivudine was superieur in therapeutische respons ten opzichte van lamivudine bij HBeAg-positieve patiënten (75,3% vs. 67,0% responders; $p = 0,0047$). Telbivudine was niet inferieur ten opzichte van lamivudine bij HBeAg-negatieve patiënten (75,2% en 77,2% responders; $p = 0,6187$). Het blanke ras werd geassocieerd met een lagere respons op de behandeling voor beide antivirale middelen die gebruikt werden in studie NV-02B-007 (GLOBE); echter, de blanke patiëntenpopulatie was erg klein ($n = 98$).

In week 24 bereikten 203 HBeAg-positieve en 177 HBeAg-negatieve personen niet-waarneembare HBV-DNA-spiegels. Van deze HBeAg-positieve personen bereikte 95% niet-waarneembaar HBV-DNA, 39% bereikte HBeAg-seroconversie, 90% bereikte ALAT-normalisatie in week 52 en 0,5% vertoonde resistentie in week 48. Op dezelfde manier bereikte van deze HBeAg-negatieve patiënten 96% niet-waarneembaar HBV-DNA, bereikte 79% ALAT-normalisatie in week 52 en vertoonde 0% resistentie in week 48.

Geselecteerde virologische, biochemische en serologische waarden zijn weergegeven in tabel 5 en de histologische respons is weergegeven in tabel 6.

Tabel 5 Virologische, biochemische en serologische eindpunten in week 52 in studie NV-02B-007 (GLOBE)

Responsparameter	HBeAg-positief (n = 921)		HBeAg-negatief (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 458)	Lamivudine 100 mg (n = 463)	Telbivudine 600 mg (n = 222)	Lamivudine 100 mg (n = 224)
Gemiddelde HBV-DNA-reductie t.o.v. de uitgangswaarde (\log_{10} kopieën/ml) \pm SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% Patiënten HBV-DNA niet-detecteerbaar m.b.v. PCR	60%*	40%	88%*	71%
ALAT-normalisatie ⁴	77%	75%	78%	79%
HBeAg-seroconversie ⁴	23%	22%	-	-
HBeAg-verlies ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: 'Standard error of mean'

² Roche COBAS Amplicor[®] PCR-test (lagere limietbepaling ≤ 300 kopieën/ml).

³ HBeAg-positief n = 443 en 444, HBeAg-negatief n = 219 en 217, voor respectievelijk telbivudine en lamivudine groepen. Het verschil in populaties is het gevolg van patiënten die gestopt zijn met het onderzoek en het ontbreken van HBV-DNA-bepaling in week 52.

⁴ HBeAg-positief n = 440 en 446, HBeAg-negatief n = 203 en 207, voor respectievelijk telbivudine- en lamivudinegroepen. ALAT-normalisatie alleen bepaald bij patiënten met ALAT > ULN bij de uitgangswaarde.

⁵ n = 432 en 442, voor respectievelijk telbivudine- en lamivudinegroepen. HBeAg-seroconversie en HBeAg-verlies alleen bepaald bij patiënten met waarneembaar HBeAg bij de uitgangswaarde.

*p < 0,0001

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Tabel 6 Histologische verbetering en verandering in Ishak-fibrosescore in week 52 in studie NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-positief (n = 921)		HBeAg-negatief (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudine 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudine 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudine 100 mg (n = 207) ¹
Histologische respons²				
Verbetering	71%*	61%	71%	70%
Geen verbetering	17%	24%	21%	24%
Ishak-fibrosescore³				
Verbetering	42%	47%	49%	45%
Geen verandering	39%	32%	34%	43%
Verslechtering	8%	7%	9%	12%
Ontbrekende biopsie in week 52	12%	15%	9%	7%
¹ Patiënten met \geq één dosering van de studiemedicatie met evalueerbare uitgangswaarde leverbiopsie en uitgangswaarde Knodell Histological Activity Index (HAI) score ≥ 2 . ² Histologische respons gedefinieerd als een ≥ 2 punt verlaging in Knodell necro-ontstekingscore t.o.v. de uitgangswaarde zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore. ³ Voor Ishak-fibrosescore, verbetering gemeten als ≥ 1 punt reductie in Ishak-fibrosescore vanaf de uitgangswaarde tot week 52. *p = 0,0024				

Klinische resultaten in week 104

In het algemeen waren de klinische resultaten in week 104 in de met telbivudine behandelde patiënten consistent met die in week 52. Dit laat de duurzaamheid van de effectiviteitsrespons zien voor de met telbivudine behandelde patiënten met voortgezette behandeling.

Onder HBeAg-positieve patiënten liet de therapeutische respons (63% vs. 48%; $p < 0,0001$) en de belangrijkste secundaire eindpunten (gemiddelde \log_{10} HBV-DNA reductie: -5,74 vs. -4,42; $p < 0,0001$, niet-detecteerbare HBV-DNA: 56% vs. 39%; $p < 0,0001$ en ALAT-normalisatie van 70% vs. 62%) een ruimer wordend verloop zien in week 104 tussen respectievelijk telbivudine en lamivudine. Een trend naar een hogere mate van HBeAg verlies (35% vs. 29%) en seroconversie (30% vs. 25%) werd ook gezien bij telbivudine. Bovendien bereikten in de subgroep van patiënten met uitgangswaarde ALAT spiegel $\geq 2 \times$ ULN (320) een significant hoger deel van de telbivudine-patiënten dan van de lamivudine-patiënten HBeAg-seroconversies in week 104 (respectievelijk 36% vs. 28%).

Onder de HBeAg-negatieve patiënten waren de verschillen in therapeutische respons (78% vs. 66%) en de belangrijkste secundaire eindpunten (gemiddelde \log_{10} HBV-DNA reductie: -5,00 vs. -4,17, en niet-detecteerbare HBV-DNA: 82% vs. 57%; $p < 0,0001$) hoger voor telbivudine tot en met week 104. De ALAT-normalisatiecijfers (78% vs. 70%) bleven hoger tot en met week 104.

Voorspelbaarheid in week 24

In week 24 hadden 203 HBeAg-positieve (44%) en 177 HBeAg-negatieve (80%) met telbivudine behandelde patiënten niet-detecteerbare HBV-DNA-concentraties bereikt.

Voor zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve patiënten waren de HBV-DNA resultaten in week 24 een voorspeller van gunstige resultaten op de lange termijn. Telbivudine-behandelde patiënten die niet-detecteerbaar HBV-DNA m.b.v. PCR bereikten in week 24, hadden de hoogste percentages niet-detecteerbaar HBV-DNA en HBeAg-seroconversie (in HBeAg-positieve patiënten) en het laagste algehele percentage van virologische doorbraak in week 104.

De resultaten in week 104, gebaseerd op het niveau van HBV-DNA in week 24, worden voor zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve patiënten gepresenteerd in tabel 7.

Tabel 7 Belangrijkste effectiviteitseindpunten in week 104 uitgezet tegen serum HBV-DNA niveaus in week 24, met telbivudine behandelde patiënten in studie NV-02B-007 (GLOBE)

HBV-DNA in week 24	Resultaat voor de belangrijkste effectiviteitseindpunten op 104 weken, gebaseerd in week 24 resultaten				
	Therapeutische respons n/N (%)	Niet-detecteerbaar HBV-DNA n/N (%)	HBeAg-seroconversie n/N (%)	ALAT normale waarde n/N (%)	Virologische doorbraak* n/N (%)
HBeAg-positief					
<300 kopieën/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopieën/ml tot <3 log ₁₀ kopieën/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopieën/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	22/118 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negatief					
<300 kopieën/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	n.v.t	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopieën/ml tot <3 log ₁₀ kopieën/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	n.v.t	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopieën/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	n.v.t	14/26 (54)	12/26 (46)

n.v.t. = niet van toepassing

* Virologische doorbraak: "1 log boven nadir" definitie bepaald in week 104

Studie NV-02B-015

De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van studie NV-02B-007 (GLOBE) werden bevestigd in studie NV-02B-015. Deze studie is een fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde studie van telbivudine 600 mg eenmaal daags vergeleken met lamivudine 100 mg eenmaal daags voor een behandelduur van 104 weken in 332 nucleoside-naïeve, chronische hepatitis B HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve Chinese patiënten.

Studie CLDT600A2303 – Klinische resultaten over 208 weken

Studie CLDT600A2303 was een open-label, 104 weken durende extensiestudie bij patiënten met gecompenseerde chronische hepatitis B, die voorafgaand gedurende 2 jaar waren behandeld met telbivudine waaronder patiënten uit studies NV-02B-007 (GLOBE) en NV-02B-015. De studie leverde gegevens over werkzaamheid en veiligheid na 156 en 208 weken van continue behandeling met telbivudine. Patiënten met niet-detecteerbaar HBV-DNA op week 24 hadden betere resultaten na 156 en 208 weken (tabel 8).

Tabel 8 Analyse van de werkzaamheid van de samengevoegde gegevens uit de NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 en CLDT600A2303 studies

	Week 52	Week 104	Week 156	Week 208
HBeAg-positieve patiënten (n = 293*)				
Behouden niet-detecteerbaar HBV-DNA (<300 kopieën/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
Behouden niet-detecteerbaar HBV-DNA (<300 kopieën/ml) met niet-detecteerbaar HBV-DNA op week 24	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Cumulatief HBeAg-seroconversiepercentage (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Cumulatief HBeAg-seroconversiepercentage bij patiënten met niet-detecteerbaar HBV-DNA op week 24 (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Behouden ALAT-normalisatie	81,4% (228/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
HBeAg-negatieve patiënten (n = 209*)				
Behouden niet-detecteerbaar HBV-DNA (<300 kopieën/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Behouden niet-detecteerbaar HBV-DNA (<300 kopieën/ml) met niet-detecteerbaar HBV-DNA op week 24	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Behouden ALAT-normalisatie	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* De populatie zonder virale resistentie aan het begin van deelname aan studie CLDT600A2303 bestond uit 502 patiënten (293 HBeAg-positief en 209 HBeAg-negatief).

Studie CLDT600ACN04E1 – Invloed van de behandeling op leverhistologie

In studie CLDT600ACN04E1 werden 57 patiënten met beschikbare, gepaarde leverbiopsies bij aanvang en na een gemiddelde behandeling van 260,8 weken, beoordeeld op veranderingen in leverhistologie (38 HBeAg-positieve en 19 HBeAg-negatieve patiënten).

De gemiddelde Knodell necro-ontstekingscore van 7,6 (SD 2,9) bij aanvang verbeterde ($p < 0,0001$) tot 1,4 (SD 0,9) met een gemiddeld verschil van -6,3 (SD 2,8). Bij 98,2% (56/57) van de patiënten werd een Knodell necro-ontstekingscore ≤ 3 (geen of minimale necro-ontsteking) waargenomen.

- De gemiddelde Ishak-score van 2,2 (SD 1,1) bij aanvang verbeterde ($p < 0,0001$) tot 0,9 (SD 1,0) met een gemiddeld verschil van -1,3 (SD 1,3). Bij 84,2% (48/57) van de patiënten werd een Ishak-fibrosescore ≤ 1 (geen of minimale fibrose) waargenomen.

Veranderingen in Knodell necro-ontstekingscores en Ishak-scores waren gelijk voor HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten.

CLDT600A2303 – Duurzaamheid van HBeAg responsen na staken behandeling

Studie CLDT600A2303 omvat HBeAg-positieve patiënten uit studies NV-02B-007 (GLOBE) of NV-02B-015 voor follow-up na staken van de behandeling. Deze patiënten zijn ≥ 52 weken met telbivudine behandeld en vertoonden HBeAg-verlies gedurende ≥ 24 weken met HBV-DNA $< 5 \log_{10}$ kopieën/ml bij de laatste controle voor het staken van de behandeling. De gemiddelde behandelingsduur was 104 weken. Na een mediane follow-upduur van 120 weken na staken van de behandeling, liet de meerderheid van de HBeAg-positieve patiënten behandeld met telbivudine een aanhoudend HBeAg-verlies (83,3%; 25/30) en aanhoudende HBeAg-seroconversie (79,2%; 19/24) zien. Patiënten met een aanhoudende HBeAg-seroconversie hadden een gemiddeld HBV-DNA van $3,3 \log_{10}$ kopieën/ml; en 73,7% had HBV-DNA $< 4 \log_{10}$ kopieën/ml.

Klinische resistentie

In studie NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) is een genotypische resistentietest uitgevoerd bij patiënten met een virologische rebound (bevestigde stijging van $\geq 1 \log_{10}$ kopieën/ml HBV-DNA vanaf nadir).

Op week 48 had van de HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten respectievelijk 5% (23/458) en 2% (5/222) een virologische rebound met aantoonbare HBV-resistentiemutaties.

Studies NV-02B-007 (GLOBE) en CLDT600A2303 – Cumulatieve genotypische resistentiepercentages

De oorspronkelijke analyse voor de cumulatieve genotypische resistentie op week 104 en week 208 was gebaseerd op de ITT-populatie en omvatte alle patiënten die hun behandeling voortzetten tot 4 jaar, ongeacht de HBV-DNA-spiegels. Van de 680 telbivudine patiënten die aanvankelijk werden geïnccludeerd in de centrale studie NV-02B-007 (GLOBE), namen er 517 (76%) deel aan studie CLDT600A2303 voor het voortzetten van de telbivudinebehandeling tot 208 weken. Van deze 517 patiënten hadden 159 patiënten (HBeAg-positief=135, HBeAg-negatief=24) een detecteerbaar HBV-DNA.

De cumulatieve genotypische percentages in week 104 waren 25,1% (115/458) voor HBeAg-positieve patiënten en 10,8% (24/222) voor HBeAg-negatieve patiënten.

In de totale ITT-populatie waren de cumulatieve resistentiepercentages op 4 jaar voor HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten respectievelijk 40,8% (131/321) en 18,9% (37/196).

Cumulatieve genotypische resistentiepercentages werden ook bepaald door het toepassen van een wiskundig model waarbij alleen patiënten met niet-detecteerbaar HBV-DNA aan het begin van het respectieve jaar werden meegenomen. In deze analyse was het cumulatieve resistentiepercentage op 4 jaar voor HBeAg-positieve patiënten 22,3% en voor HBeAg-negatieve patiënten 16,0%.

Wanneer in NV-02B-007 (GLOBE) de patiënten met een virale doorbraak op 104 weken in beschouwing werden genomen, was de mate van resistentie bij patiënten met HBV-DNA < 300 kopieën/ml in week 24 lager dan bij patiënten met HBV-DNA ≥ 300 kopieën/ml in week 24. Bij HBeAg-positieve patiënten met HBV-DNA < 300 kopieën/ml in week 24 was de resistentie 1% (3/203) op 48 weken en 9% (18/203) in week 104, terwijl bij patiënten met HBV-DNA ≥ 300 kopieën/ml de resistentie 8% (20/247) was op 48 weken en 39% (97/247) in week 104. Bij HBeAg-negatieve patiënten met HBV-DNA < 300 kopieën/ml in week 24 was de resistentie 0% (0/177) op 48 weken en 5% (9/177) in week 104, terwijl bij patiënten met HBV-DNA ≥ 300 kopieën/ml de weerstand 11% (5/44) was op 48 weken en 34% (15/44) in week 104.

Genotypisch mutatiepatroon en kruisresistentie

Genotypische analyse van 203 evalueerbare monsterparen met HBV-DNA ≥ 1.000 kopieën/ml in week 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) liet zien dat de primaire mutatie die geassocieerd was met telbivudineresistentie, rtM204I was. Deze was vaak geassocieerd met mutaties rtL180M en rtL80I/V en zelden met rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I en rtA200V. Basislijnfactoren die geassocieerd waren met de ontwikkeling van genotypische geneesmiddelresistentie omvatten: lamivudinebehandeling, hogere uitgangswaarden van HBV-DNA, lagere uitgangswaarden van serum ALAT en verhoogd lichaamsgewicht/BMI. De responsparameters tijdens behandeling op week 24 die het verschijnen van een geneesmiddelresistent virus voorspelden in week 104, waren HBV-DNA >300 kopieën/ml en verhoging van serum ALAT.

Genotypische analyse van 50 HBV-isolaten van patiënten behandeld met telbivudine op week 208 (CLDT600A2303) liet een resistentieprofiel zien vergelijkbaar met het resistentieprofiel gemiddeld op week 104. Conversies op positie 80, 180 en polymorfe posities 91, 229 werden altijd gedetecteerd in sequenties die de M204I mutatie herbergen die genotypische resistentie verleent. Deze mutaties zijn waarschijnlijk compenserende mutaties. Eén geïsoleerde rtM204V-mutatie en twee rtM204I/V/M-mutaties werden gemeld bij patiënten behandeld met telbivudine die een virale doorbraak ondervonden tot en met week 208. Er werden geen nieuwe mutaties gemeld.

Kruisresistentie is waargenomen bij HBV-nucleoside-analoga (zie rubriek 4.4). In celtesten hadden lamivudine-resistente HBV-stammen, die ofwel de rtM204I-mutatie ofwel de rtL180M/rtM204V dubbel mutatie bevatten, een ≥ 1.000 -voudig verminderde gevoeligheid voor telbivudine. Telbivudine hield alleen wildtype fenotypische activiteit (1,2-voudige reductie) tegen de lamivudine resistentie-geassocieerde mutatie rtM204V. HBV die voor de adefovir resistentie-geassocieerde substituties rtN236T of rtA181V codeert, had respectievelijk ongeveer een 0,3 en 4-voudige verandering in gevoeligheid voor telbivudine in celcultuur (zie rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van telbivudine van enkel- en meervoudige doseringen was geëvalueerd bij gezonde personen en bij patiënten met chronische hepatitis B. De farmacokinetiek van telbivudine was niet geëvalueerd bij patiënten met chronische hepatitis B met de aanbevolen dosering van 600 mg. Echter, de farmacokinetiek van telbivudine is gelijk tussen beide populaties.

Absorptie

De piekplasmaconcentratie (C_{max}) van telbivudine was $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (gemiddeld \pm SD), na een orale toediening van een enkelvoudige dosering van 600 mg telbivudine aan gezonde personen ($n = 42$) waarbij de median werd vastgesteld op 3,0 uur na doseren. Het oppervlak onder de plasmaconcentratietijdscurve ($AUC_{0-\infty}$) van telbivudine was $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g} \cdot \text{uur/ml}$ (gemiddeld \pm SD). De interindividuele variabiliteit tussen personen (CV%) voor metingen van systemische blootstellingen (C_{max} , AUC) was gewoonlijk ongeveer 30%.

Effect van voedsel op orale absorptie

De absorptie en blootstelling van telbivudine waren onveranderd na een enkelvoudige dosering van 600 mg met voedsel.

Distributie

De *in vitro*-binding van telbivudine aan humane plasma-eiwitten is laag (3,3%).

Biotransformatie

Er zijn geen metabolieten van telbivudine waargenomen na toediening van ¹⁴C-telbivudine bij de mens. Telbivudine is geen substraat, remmer of induceerder van het cytochroom P450 (CYP450) enzymstelsel.

Eliminatie

Na het bereiken van de piekconcentratie daalde de plasmadispositie van telbivudine op een bi-exponentiële manier met een terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van $41,8 \pm 11,8$ uur. Telbivudine wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door excretie via de urine als onveranderde stof. De renale klaring van telbivudine nadert normale glomerulaire filtratiesnelheden, wat suggereert dat filtratie het belangrijkste mechanisme is van de excretie. Ongeveer 42% van de dosering is terug te vinden in de urine na 7 dagen na een orale enkelvoudige dosering van 600 mg van telbivudine. Aangezien renale excretie de belangrijkste eliminatieroute is, is aanpassing van het doseringsinterval vereist bij patiënten met matige tot ernstige nierdisfunctie en bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2).

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van telbivudine is doseringsproportioneel over een bereik van 25 tot 1.800 mg. Steady-state na eenmaal daagse toediening werd bereikt na 5 tot 7 dagen met accumulatie van systemische blootstelling tot ongeveer het 1,5-voudige. Dit suggereert een effectieve accumulatiehalfwaardetijd van ongeveer 15 uur. Na een eenmaal daagse toediening van 600 mg telbivudine waren de steady-state dalplasmaconcentraties ongeveer 0,2-0,3 µg/ml.

Speciale populaties

Geslacht

Er zijn geen significante geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van telbivudine.

Ras

Er zijn geen significante rasgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van telbivudine.

Kinderen en ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen of ouderen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van telbivudine na een enkelvoudige dosering (200, 400 en 600 mg) is geëvalueerd bij patiënten (zonder chronische hepatitis B) met verschillende mate van verminderde nierfunctie (bepaald aan de hand van de creatinineklaring). Op basis van de resultaten, die weergegeven zijn in tabel 9, wordt een aanpassing van het doseringsinterval voor telbivudine aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van <50 ml/min (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Tabel 9 Farmacokinetische parameters (gemiddeld ± SD) van telbivudine bij personen met een verschillende mate van nierfunctie

	Nierfunctie (creatinineklaring in ml/min)				
	Normaal (>80) (n = 8) 600 mg	Mild (50-80) (n = 8) 600 mg	Matig (30-49) (n = 8) 400 mg	Ernstig (<30) (n = 6) 200 mg	Eindstadium nierfalen / Hemodialyse (n = 6) 200 mg
C _{max} (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
AUC _{0-∞} (µg•uur/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 11,2	67,4 ± 36,9
CL _{NIER} (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	17 ± 6,7	-

Patiënten met verminderde nierfunctie die hemodialyse ondergaan. Hemodialyse (tot 4 uur) vermindert de systemische telbivudine blootstelling met ongeveer 23%. Na aanpassing van het doseringsinterval voor creatinineklaring is geen additionele doseringsaanpassing nodig gedurende routinehemodialyse (zie rubriek 4.2). Telbivudine moet na hemodialyse toegediend worden.

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van telbivudine is bestudeerd bij patiënten (zonder chronische hepatitis B) met verschillende mate van verminderde leverfunctie en bij enkele patiënten met gedecompenseerde leverziekte. Er waren geen significante veranderingen in de farmacokinetiek van telbivudine bij personen met verminderde leverfunctie in vergelijking met personen zonder verminderde leverfunctie. De resultaten van deze onderzoeken tonen aan dat er geen doseringsaanpassing nodig is voor patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Telbivudine toonde geen carcinogeen potentieel. Er is geen bewijs gevonden van een direct toxisch effect van telbivudine in standaardtesten op het gebied van reproductietoxicologie. Bij konijnen werd een verhoogde incidentie van abortus en vroeggeboorte waargenomen bij blootstellingen van 37 keer de therapeutische dosering (600 mg) van telbivudine die is waargenomen bij de mens. Dit effect werd beschouwd als secundair ten opzichte van maternale toxiciteit.

De vruchtbaarheid werd geëvalueerd in conventionele onderzoeken die uitgevoerd werden bij volwassen ratten en als onderdeel van een onderzoek met onvolwassen dieren.

Bij volwassen ratten was de vruchtbaarheid verminderd wanneer zowel mannelijke als vrouwelijke ratten behandeld werden met telbivudine in doseringen van 500 of 1000 mg/kg/dag (lagere vruchtbaarheidsindex vergeleken met gelijktijdige controles). Er waren geen afwijkingen in de morfologie of functie van het sperma, en de testes en ovaria waren histologisch gezien niet opmerkelijk.

In andere onderzoeken werd geen verminderde vruchtbaarheid gezien wanneer mannelijke of vrouwelijke ratten behandeld werden met doseringen tot 2000 mg/kg/dag en gepaard werden met onbehandelde ratten (systemische blootstellingsniveaus ongeveer 6-14 keer hoger dan die bij mensen bereikt werden).

In het toxicologie-onderzoek met onvolwassen dieren werden ratten behandeld van dag 14 tot dag 70 postpartum en werden ze gepaard met ratten die dezelfde behandeling kregen (geen paring met ratten uit hetzelfde nest). De vruchtbaarheid was verminderd bij paren die ≥ 1000 mg/kg/dag kregen, zoals aangetoond werd door afnamen in vruchtbaarheid en paarindexen, en een verlaagd conceptiecijfer. De parameters met betrekking tot het ovarium en de uterus van die vrouwtjes die succesvol gepaard hadden waren echter ongewijzigd.

De “no observed adverse effect level” (NOAEL) voor effecten op de vruchtbaarheid of paringsparameters bedroeg 250 mg/kg/dag. Dit leverde blootstellingsniveaus die 2,5 tot 2,8 keer hoger waren dan die bij mensen met een normale nierfunctie bereikt werden met de therapeutische dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Povidon
Natriumzetmeelglycolaat
Watervrij colloïdaal silicium
Magnesiumstearaat

Tablet filmomhulsel

Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 28 of 98 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 2007
Datum van laatste verlenging: 16 december 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sebivo 20 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml bevat 20 mg telbivudine.

Hulpstof met bekend effect: Een dosis van 600 mg (30 ml) drank bevat ongeveer 47 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sebivo is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, aanhoudend verhoogde serumalanineaminotransferase (ALAT)-spiegels en histologisch bewijs van actieve ontsteking en/of fibrose.

Aanvang van behandeling met Sebivo dient alleen te worden overwogen wanneer het gebruik van een alternatief antiviraal middel met een hogere genetische barrière tegen resistentie niet beschikbaar of geschikt is.

Zie rubriek 5.1 voor de details van het onderzoek en de specifieke patiëntenkenmerken waarop deze indicatie gebaseerd is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet geïnitieerd worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van chronische hepatitis B-infectie.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering van Sebivo is eenmaal daags 30 ml, wat een dosisequivalent van 600 mg oplevert.

Controle tijdens de behandeling

Het is aangetoond dat de respons tijdens behandeling in week 24 voorspellend is voor de respons op langere termijn (zie tabel 7 in rubriek 5.1). HBV-DNA-spiegels moeten worden gecontroleerd na 24 weken behandeling om zeker te zijn van een volledige virale suppressie (minder dan 300 kopieën/ml HBV-DNA). Voor patiënten met aantoonbaar HBV-DNA na 24 weken behandeling moet aanpassing van de behandeling worden overwogen.

Om zeker te zijn van een aanhoudende respons dient het HBV-DNA elke 6 maanden te worden gecontroleerd. Wanneer patiënten op enig moment na hun aanvankelijke respons een positief resultaat hebben voor HBV-DNA, moet aanpassing van de behandeling worden overwogen. Optimale behandeling dient te worden geleid door resistentiebepalingen.

Duur van de behandeling

De optimale behandelingsduur is onbekend. Beëindiging van de behandeling moet als volgt worden overwogen:

- Bij HBeAg-positieve patiënten zonder cirrose moet de behandeling ten minste gedurende 6-12 maanden worden voortgezet nadat HBeAg-seroconversie (verlies van HBeAg en HBV-DNA waarbij anti-HBe is waargenomen) is bevestigd of tot HBsAg-seroconversie optreedt of er bewijs van verminderde werkzaamheid is. Serum ALAT en HBV-DNA-spiegels moeten regelmatig gevolgd worden na het stoppen met de behandeling om een late virologische terugval aan het licht te brengen.
- Bij HBeAg-negatieve patiënten zonder cirrose moet de behandeling ten minste worden voortgezet totdat HBsAg-seroconversie optreedt of totdat verminderde werkzaamheid wordt geconstateerd. Bij een langdurige behandeling gedurende meer dan 2 jaar wordt een regelmatige nieuwe beoordeling aanbevolen om te bevestigen dat continuering van de geselecteerde therapie geschikt blijft voor de patiënt.

Vergeten doses

Indien een dosis is vergeten, mag de patiënt de vergeten dosis slechts tot 4 uur vóór de volgende geplande dosis innemen. De volgende dosis moet op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Er zijn geen gegevens beschikbaar ter ondersteuning van een specifieke doseringsaanbeveling voor patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Een aanpassing van de aanbevolen dosering van telbivudine is niet nodig bij patiënten met een creatinineklaring van ≥ 50 ml/min. Bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min, inclusief die met eindstadium nierfalen die hemodialyse ondergaan, is een aanpassing van de dosering vereist. Een reductie in de dagelijkse dosering, gebruikmakend van Sebivo drank, wordt aanbevolen, zoals beschreven in tabel 1. Indien gebruik van de drank niet mogelijk is, kunnen Sebivo filmomhulde tabletten als alternatief gebruikt worden en dient de dosering aangepast te worden door het tijdsinterval tussen de doses te vergroten, zoals beschreven in tabel 1.

Tabel 1 Aanpassing van het doseringsregime van Sebivo bij patiënten met verminderde nierfunctie

Creatinineklaring (ml/min)	Telbivudine 20 mg/ml drank Aanpassing dagelijkse dosering	Telbivudine 600 mg filmomhulde tablet Alternatieve* doseringaanpassing met vergoot doseringsinterval
≥ 50	600 mg (30 ml) eenmaal daags	600 mg eenmaal daags
30-49	400 mg (20 ml) eenmaal daags	600 mg eenmaal om de 48 uur
< 30 (waarbij geen dialyse vereist is)	200 mg (10 ml) eenmaal daags	600 mg eenmaal om de 72 uur
Eindstadium nierfalen	120 mg (6 ml) eenmaal daags	600 mg eenmaal om de 96 uur

* In het geval dat gebruik van de drank niet mogelijk is

De voorgestelde doseringsaanpassingen zijn gebaseerd op extrapolatie en zijn mogelijk niet optimaal. De veiligheid en effectiviteit van deze richtlijnen voor het aanpassen van de dosering zijn niet klinisch geëvalueerd. Daarom wordt nauwkeurige klinische controle aanbevolen bij deze patiënten.

Patiënten met eindstadium nierfalen

Bij patiënten met eindstadium nierfalen moet Sebivo worden toegediend na hemodialyse (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Een aanpassing van de aanbevolen dosering van Sebivo is niet nodig bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Sebivo bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Sebivo moet oraal worden ingenomen, met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Combinatie van telbivudine met gepegyleerd of standaard interferon alfa (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige acute exacerbaties van chronische hepatitis B komen relatief vaak voor en worden gekenmerkt door voorbijgaande stijgingen van serum ALAT. Na de start van een antivirale behandeling kan bij sommige patiënten het serum ALAT stijgen terwijl de serumspiegels van HBV-DNA dalen (zie rubriek 4.8). Gemiddeld duurde het 4-5 weken voordat er een exacerbatie optrad bij patiënten die behandeld werden met telbivudine. Over het algemeen kwamen de ALAT-verhogingen vaker voor bij HBeAg-positieve patiënten dan bij HBeAg-negatieve patiënten. Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gaat deze stijging van serum ALAT over het algemeen niet gepaard met verhoogde serum bilirubinespiegels of met andere tekenen van leverdecompensatie. Het risico op leverdecompensatie – en een daarop volgende exacerbatie van hepatitis – kan groter zijn bij patiënten met cirrose. Deze patiënten moeten daarom nauwkeurig worden gecontroleerd.

Exacerbaties van hepatitis zijn ook gemeld bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling van hepatitis B. ALAT-verhogingen na de behandeling worden normaliter geassocieerd met stijgingen van serum HBV-DNA spiegels en het grootste deel van deze gevallen bleek zelflimiterend te zijn. Er zijn echter ook meldingen van ernstige – en soms fatale – exacerbaties als gevolg van ziekte na de behandeling. De leverfunctie moet daarom regelmatig worden gecontroleerd door middel van klinische follow-up en laboratoriumonderzoek tot ten minste 6 maanden na het beëindigen van de hepatitis B-behandeling.

Melkzuuracidose

Bij postmarketinggebruik van telbivudine zijn zeldzame gevallen van melkzuuracidose gemeld. Deze gevallen waren vaker secundair aan andere ernstige aandoeningen (bijv. rhabdomyolyse) en/of geassocieerd met spieraandoeningen (bijv. myopathie, myositis). Wanneer ze secundair waren aan andere aandoeningen, waren sommige gevallen ook geassocieerd met pancreatitis, leverfalen/leversteatose en nierfalen. Bij melkzuuracidose secundair aan rhabdomyolyse werd in sommige gevallen een fatale afloop gemeld. Patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd.

De behandeling met telbivudine moet worden gestopt wanneer metabole/melkzuuracidose met onbekende oorzaak optreedt. Goedaardige spijsverteringssymptomen zoals misselijkheid, braken en buikpijn kunnen wijzen op de ontwikkeling van melkzuuracidose.

Spiereffecten

Er zijn gevallen van myopathie en myalgie gemeld enkele weken tot maanden na het starten van de behandeling met telbivudine (zie rubriek 4.8). Gevallen van rhabdomyolyse werden gemeld tijdens postmarketinggebruik van telbivudine (zie rubriek 4.8).

Er moet rekening worden gehouden met myopathie, gedefinieerd als aanhoudende onverklaarbare spierpijn en/of spierzwakte ongeacht van de mate van toename van creatinekinase (CK)-spiegel, bij elke patiënt met diffuse onverklaarbare myalgie, gevoelige spieren, spierzwakte of myositis (gedefinieerd als myopathie met histologisch bewijs van spierschade). Patiënten moeten geadviseerd worden om elke aanhoudende onverklaarbare spierpijn, pijn, gevoeligheid of zwakte direct te melden. Als één van deze symptomen wordt gemeld, dan moet een gedetailleerd spieronderzoek uitgevoerd worden om de spierfunctie te evalueren. De behandeling met telbivudine moet worden gestaakt als myopathie wordt gediagnosticeerd.

Het is niet bekend of het risico op myopathie groter is gedurende de behandeling met telbivudine, wanneer andere geneesmiddelen die geassocieerd zijn met myopathie gelijktijdig toegediend worden (bijv. statines, fibraten of ciclosporine). Artsen die gelijktijdige behandeling overwegen met andere middelen die worden geassocieerd met myopathie, moeten zorgvuldig de mogelijke voordelen en risico's afwegen. Tevens moeten zij de patiënten controleren op tekenen of symptomen die duiden op myopathie.

Perifere neuropathie

Perifere neuropathie is gemeld als een bijwerking die soms voorkomt bij patiënten die met telbivudine behandeld worden. Indien perifere neuropathie wordt vermoed moet de behandeling met telbivudine opnieuw in overweging genomen worden (zie rubriek 4.8).

In één onderzoek is een verhoogd risico op het ontstaan van perifere neuropathie waargenomen wanneer telbivudine en gepegyleerd interferon alfa-2a samen toegediend werden (zie rubriek 4.5). Een dergelijk verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere interferonen alfa (gepegyleerd of standaard). Bovendien is het voordeel van de combinatie van telbivudine met interferon alfa (gepegyleerd of standaard) nog niet vastgesteld. Daarom is de combinatie van telbivudine met gepegyleerd of standaard interferon alfa gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Nierfunctie

Aangezien telbivudine hoofdzakelijk geëlimineerd wordt door renale excretie, wordt een aanpassing van het doseringsinterval aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring <50 ml/min, inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan. Het effect van de aanpassing van het doseringsinterval is niet klinisch geëvalueerd. De virologische respons moet daarom nauwkeurig worden gecontroleerd bij patiënten met een verhoogd doseringsinterval (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met cirrose zonder decompensatie

Als gevolg van de beperkt beschikbare gegevens (ongeveer 3% van de patiënten die deelnamen, had cirrose) moet telbivudine bij cirrosepatiënten met uitzonderlijke voorzichtigheid gebruikt worden. Deze patiënten moeten nauwkeurig gevolgd worden op klinische, biochemische en virologische parameters die geassocieerd zijn met hepatitis B gedurende de behandeling en nadat de behandeling is beëindigd.

Patiënten met cirrose met decompensatie

Er zijn onvoldoende gegevens betreffende de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met gedecompenseerde cirrose.

Patiënten met eerdere blootstelling aan nucleoside-/nucleotide-analogen

Telbivudine was *in vitro* niet actief tegen de HBV-stammen die rtM204V/rtL180M of rtM204I mutaties bevatten (zie rubriek 5.1). Telbivudine monotherapie is geen optie voor patiënten met een vastgestelde lamivudineresistente hepatitis B-virusinfectie. Patiënten die geen virologische respons hebben bereikt op de behandeling met lamivudine gedurende meer dan 24 weken, zullen waarschijnlijk geen baat hebben bij monotherapie met telbivudine. Er zijn momenteel geen klinische gegevens beschikbaar om voor patiënten die met lamivudine worden behandeld en die een volledige virale suppressie op lamivudine bereiken, het voordeel en risico van het overschakelen naar telbivudine goed te kunnen beoordelen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over telbivudinebehandeling bij patiënten met vastgestelde enkelvoudige mutaties van rtN236T of A181V in het adefovir-resistente hepatitis B-virus. Resultaten van op cellen gebaseerde assays lieten zien dat de met adefovir resistentie geassocieerde substitutie A181V een 1,5- tot ongeveer 4-keer verminderde gevoeligheid had voor telbivudine.

Levertransplantatiepatiënten

De veiligheid en werkzaamheid van telbivudine bij levertransplantatiepatiënten zijn onbekend.

Ouderen

Onvoldoende aantallen patiënten van ≥ 65 jaar namen deel aan klinische onderzoeken van telbivudine om te bepalen of zij verschillend reageren vergeleken met jongere personen. Over het algemeen moet voorzichtigheid in acht genomen worden wanneer Sebivo wordt voorgeschreven aan oudere patiënten, omdat een verslechterde nierfunctie als gevolg van een andere ziekte of het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen bij deze patiënten vaker optreedt.

Andere speciale populaties

Sebivo is niet onderzocht bij hepatitis B-patiënten met co-infectie (bijv. patiënten die ook geïnfecteerd zijn met het humaan immunodeficiëntie virus [HIV], het hepatitis C-virus [HCV] of het hepatitis D-virus [HDV]).

Algemeen

Aan patiënten moet gemeld worden dat het niet aangetoond is dat de behandeling met Sebivo het risico op transmissie van HBV op anderen door seksueel contact of besmetting via bloed vermindert.

Het gebruik van telbivudine met lamivudine wordt niet aanbevolen, omdat in een fase II onderzoek de waargenomen respons op de behandeling met een combinatietherapie van telbivudine en lamivudine lager was dan met telbivudine alleen.

Er zijn momenteel geen gegevens betreffende de werkzaamheid en veiligheid van andere antivirale combinaties met telbivudine.

Hulpstoffen

Sebivo drank bevat ongeveer 47 mg natrium per dosis van 600 mg (30 ml), hetgeen door patiënten op een gecontroleerd natriumdiet in overweging dient te worden genomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien telbivudine hoofdzakelijk geëlimineerd wordt door renale excretie, kunnen de plasmaconcentraties van telbivudine en/of het gelijktijdig toegediende middel beïnvloed worden wanneer Sebivo gelijktijdig toegediend wordt met middelen die de nierfunctie beïnvloeden (zoals aminoglycosiden, lisdiuretica, platinaverbindingen, vancomycine, amfotericine B). De combinatie van telbivudine met deze geneesmiddelen moet met voorzichtigheid gebruikt worden. De steady-state farmacokinetiek van telbivudine was onveranderd nadat meervoudige doseringen toegediend werden in combinatie met lamivudine, adefovir dipivoxil, tenofoviridisoproxilfumaraat, ciclosporine of gepegyleerd interferon alfa-2a. Bovendien verandert telbivudine de farmacokinetiek van lamivudine, adefovirdipivoxil, tenofoviridisoproxilfumaraat of ciclosporine niet. Er kan geen definitieve conclusie getrokken worden met betrekking tot de effecten van telbivudine op de farmacokinetiek van gepegyleerd interferon vanwege de hoge interindividuele variabiliteit van de gepegyleerd interferon alfa-2a concentraties. Een klinische studie die de combinatie onderzoekt van telbivudine, 600 mg eenmaal daags, en gepegyleerd interferon alfa-2a, 180 microgram eenmaal per week via subcutane toediening, wijst erop dat deze combinatie geassocieerd is met een verhoogd risico op het ontwikkelen van perifere neuropathie. Het mechanisme achter deze gebeurtenissen is niet bekend (zie rubriek 4.4). De combinatie van telbivudine met elk interferon alfa-bevattend product is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Telbivudine is geen substraat, remmer of inducerder van het cytochroom P450 (CYP450) enzymstelsel (zie rubriek 5.2). De kans op CYP450-gemedieerde geneesmiddeleninteracties met Sebivo is daarom klein.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/ de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Onderzoeken bij zwangere ratten en konijnen toonden aan dat telbivudine de placenta passeert. Onderzoeken bij zwangere konijnen toonden vroeggeboorte en/of abortus, secundair aan maternale toxiciteit.

Beperkte klinische gegevens (uitkomsten van minder dan 300 zwangerschappen) na blootstelling aan telbivudine tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wijzen niet op toxiciteit die tot aangeboren afwijkingen leidt en een grote hoeveelheid gegevens (uitkomsten van meer dan 1.000 zwangerschappen) na blootstelling tijdens de tweede en derde trimesters wijzen niet op foetale en neonatale toxiciteit.

Sebivo dient alleen gebruikt te worden tijdens de zwangerschap wanneer het voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Uit de literatuur blijkt dat blootstelling aan telbivudine tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap het risico op de overdracht van HBV van moeder op kind verlaagt wanneer telbivudine samen met hepatitis B-immunoglobuline en hepatitis B-vaccin wordt gegeven.

Borstvoeding

Telbivudine wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Het is niet bekend of telbivudine wordt uitgescheiden in de humane moedermelk. Vrouwen dienen geen borstvoeding te geven wanneer zij Sebivo innemen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens betreffende de effecten van telbivudine op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. In reproductieve toxicologieonderzoeken bij volwassen dieren was de vruchtbaarheid enigszins verminderd wanneer zowel mannelijke als vrouwelijke ratten telbivudine kregen. De ongewenste effecten op de vruchtbaarheid waren groter in een apart onderzoek bij onvolwassen dieren wanneer beide geslachten telbivudine kregen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sebivo heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van bijwerkingen is hoofdzakelijk gebaseerd op twee studies, NV-02B-007 (GLOBE) en NV-02B-015, waaraan 1.699 patiënten met chronische hepatitis B deelnamen die een dubbelblinde behandeling met 600 mg/dag telbivudine (n = 847) of lamivudine (n = 852) ontvingen gedurende 104 weken.

In de 104-weeken durende klinische studies waren de gemelde bijwerkingen gewoonlijk geclassificeerd als mild of matig in ernst. De meest voorkomende bijwerkingen waren graad 3 of 4 creatinekinasestijgingen in het bloed (6,8%), vermoeidheid (4,4%), hoofdpijn (3,0%) en misselijkheid (2,6%).

Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft een overzicht van de bijwerkingen gerangschikt naar systeemorgaanklasse en frequentie volgens MedDRA, met gebruikmaking van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen

Voeding- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden*	Melkzuuracidose
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn
Soms	Perifere neuropathie, dysgeusie, hypoaesthesia, paresthesie, sciatica
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree, verhoogd lipase in het bloed, misselijkheid, buikpijn

Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	Myopathie/myositis, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, rugpijn, spierspasme, nekpijn, flankpijn
Zelden*	Rabdomyolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid
Soms	Malaise
Onderzoeken	
Vaak	Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed, verhoogd alanineaminotransferase in het bloed, verhoogd amylase in het bloed
Soms	Verhoogd aspartaataminotransferase

* Deze bijwerkingen zijn geïdentificeerd via postmarketing toezicht maar zijn niet waargenomen in gecontroleerde klinische studies. De frequentiegroep is geschat middels een statistische berekening gebaseerd op het totaal aantal patiënten blootgesteld aan telbivudine in klinische studies (n = 8.914).

Beschrijving van een selectie van bijwerkingen

Creatinekinasestijgingen

In de samengevoegde analyse van NV-02B-007 (GLOBE) en NV-02B-015, kwamen na 104 weken van behandeling CK-stijgingen tot graad 3 of 4 (>7x ULN), voor bij 12,6% van de met telbivudine behandelde patiënten (n = 847) en bij 4,0% van de met lamivudine behandelde patiënten (n = 846). De meeste CK-stijgingen waren asymptomatisch en gewoonlijk waren de CK-waarden gedaald bij het volgende bezoek bij voortgezette behandeling.

ALAT-verhogingen

De incidentie van de alanineaminotransferase (ALAT)-verhogingen tijdens behandeling in de twee behandelingsarmen volgens de AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) definitie (ALAT-verhoging >2x uitgangswaarde en >10x ULN) is hieronder verder beschreven in de tabel 3.

Tabel 3 Samenvatting van ALAT-verhogingen tijdens behandeling – Samengevoegde NV-02B-007 (GLOBE) en NV-02B-015 studies

ALAT-verhoging ALAT-verhoging >2x uitgangswaarde en >10x ULN	Lamivudine n/N (%)	Telbivudine n/N (%)
Totaal	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Uitgangswaarde tot week 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Week 24 tot einde van studie	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Periodieke controle van de leverfunctie gedurende de behandeling wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Exacerbaties van hepatitis B na het beëindigen van de behandeling

Er zijn ernstige acute exacerbaties van hepatitis B gemeld bij patiënten die de anti-hepatitis B-behandeling (waaronder telbivudine) hebben beëindigd (zie rubriek 4.4).

De incidentie van alanineaminotransferase (ALAT)-verhogingen na behandeling in de twee behandelingsarmen is hieronder verder beschreven in de tabel 4.

Tabel 4 Samenvatting van ALT-verhogingen na behandeling – Samengevoegde NV-02B-007 (GLOBE) en NV-02B-015 studies

	Lamivudine	Telbivudine
ALAT-verhoging	n/N (%)	n/N (%)
ALAT-verhoging >2x uitgangswaarde en >10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Resultaten na 208 weken

Na 104 weken van behandeling met telbivudine, nam 78% van de patiënten (530/680) van studie NV-02B-007 (GLOBE) en 82% (137/167) van de patiënten van studie NV-02B-015 deel aan de extensiestudie CLDT600A2303 (zie rubriek 5.1) om de behandeling tot 208 weken voort te zetten. De langetermijnveiligheidspopulatie bestond uit 655 patiënten waaronder 518 uit NV-02B-007 (GLOBE) en 137 uit NV-02B-015. Het totale veiligheidsprofiel van de samengevoegde analyse tot 104 weken en tot 208 weken was gelijk. Nieuwe graad 3 of 4 CK-stijgingen kwamen voor bij 15,9% van de patiënten die gedurende 208 weken waren behandeld met telbivudine. De meeste graad 3 of 4 CK-stijgingen waren asymptomatisch en voorbijgaand van aard.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over opzettelijke overdosering met telbivudine, maar één persoon kreeg een onopzettelijke overdosering toegediend, welke asymptomatisch was. Geteste doseringen tot 1.800 mg/dag, drie maal hoger dan de aanbevolen dagelijkse dosering, werden goed verdragen. Een maximale verdragbare dosering van telbivudine is niet vastgesteld. In het geval van een overdosering dient de behandeling met Sebivo gestopt te worden en zo nodig dient een geschikt algemeen ondersteunende behandeling toegepast te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiviraal middel voor systemisch gebruik, nucleoside en nucleotide reverse transcriptaseremmers, ATC-code: J05AF11

Werkingsmechanisme

Telbivudine is een synthetische thymidine nucleoside-analoon met activiteit tegen HBV-DNA-polymerase. Het wordt efficiënt gefosforyleerd door cellulaire kinases tot de actieve trifosfaatvorm en heeft een intracellulaire halfwaardetijd van 14 uur. Telbivudine 5'-trifosfaat remt de HBV-DNA-polymerase (reverse transcriptase) door te concurreren met het natuurlijke substraat, thymidine 2'-trifosfaat. Door incorporatie van telbivudine 5'-trifosfaat in het virale DNA wordt de opbouw van de DNA-keten gestopt wat leidt tot een remming van HBV-replicatie.

Farmacodynamische effecten

Telbivudine is een remmer van de synthese van beide HBV-DNA-ketens ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu\text{M}$) en ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$) en toont een duidelijke voorkeur voor het remmen van de tweede ketenproductie. Telbivudine 5'-trifosfaatconcentraties tot $100 \mu\text{M}$ daarentese remden de cellulaire DNA-polymerases α , β of γ niet. In analyses met betrekking tot mitochondriale structuur, functie en DNA-inhoud ontbrak bij telbivudine een waarneembaar toxisch effect bij concentraties tot $10 \mu\text{M}$ en telbivudine verhoogde de productie van lactaatzuur *in vitro* niet.

De antivirale activiteit *in vitro* van telbivudine werd bepaald aan de hand van de humaan hepatoom HBV-expressie cellijn 2.2.15. Telbivudine remt effectief 50% van de virale synthese (EC_{50}) met een concentratie van ongeveer $0,2 \mu\text{M}$. De antivirale activiteit van telbivudine is specifiek voor het hepatitis B-virus en de gerelateerde hepadnavirussen. Telbivudine was niet actief tegen HIV *in vitro*. De afwezigheid van activiteit van telbivudine tegen HIV is niet geëvalueerd in klinische studies. Na toediening van telbivudine in afwezigheid van antiretrovirale therapie zijn bij een klein aantal patiënten tijdelijke afnames van HIV-1 RNA gemeld. De klinische betekenis van deze afnames is niet vastgesteld.

Klinische ervaring

De veiligheid en werkzaamheid van Sebivo-behandeling op lange termijn (104 weken) werden geëvalueerd in twee actief gecontroleerde klinische studies die 1.699 patiënten met chronische hepatitis B (NV-02B-007 (GLOBE) en NV-02B-015) bevatten.

Studie NV-02B-007 (GLOBE)

Studie NV-02B-007 (GLOBE) is een gerandomiseerd, dubbelblind, multinational fase III onderzoek waarbij telbivudine en lamivudine met elkaar vergeleken werden, over een behandelingsperiode van 104 weken, bij 1.367 nucleoside-naïeve chronische hepatitis B HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten. Het merendeel van de populatie die deelnam was Aziatisch. De meest voorkomende HBV-genotypen waren B (26%) en C (51%). Een klein aantal (totaal 98) blanke patiënten werd behandeld met telbivudine. Nadat alle patiënten week 52 bereikt hadden, werd de eerste gegevensanalyse uitgevoerd.

HBeAg-positieve patiënten: De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 32 jaar, 74% was man, 82% was Aziatisch, 12% was blank en 6% had vooraf een alfa-interferonbehandeling ondergaan.

HBeAg-negatieve patiënten: De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 43 jaar, 79% was man, 65% was Aziatisch, 23% was blank en 11% had vooraf een alfa-interferonbehandeling ondergaan.

Klinische resultaten in week 52

Klinische en virologische eindpunten betreffende werkzaamheid werden afzonderlijk geëvalueerd bij de HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiëntenpopulaties. Het primaire eindpunt van de therapeutische respons was een samengesteld serologisch eindpunt dat remming van HBV-DNA tot $<5 \log_{10}$ kopieën/ml vereist in combinatie met ofwel het verlies van serum HBeAg ofwel het normaliseren van ALAT. Secundaire eindpunten waren histologische respons, ALAT-normalisatie en verschillende maten van antivirale werkzaamheid.

Ongeacht de uitgangswaardekenmerken toonde het merendeel van de patiënten die Setivivine innam, histologische, virologische, biochemische en serologische responsen op de behandeling. De uitgangswaarde ALAT-spiegels $>2x$ ULN en de uitgangswaarde HBV-DNA $<9 \log_{10}$ kopieën/ml waren geassocieerd met hogere maten van HBeAg-seroconversie bij HBeAg-positieve patiënten. Patiënten die HBV-DNA-spiegels $<3 \log_{10}$ kopieën/ml bereikten tot week 24 hadden een optimale respons op de behandeling; patiënten met HBV-DNA-spiegels $>4 \log_{10}$ kopieën/ml na 24 weken hadden minder gunstige waarden in week 52.

Telvivudine was superieur in therapeutische respons ten opzichte van lamivudine bij HBeAg-positieve patiënten (75,3% vs. 67,0% responders; $p = 0,0047$). Telvivudine was niet inferieur ten opzichte van lamivudine bij HBeAg-negatieve patiënten (75,2% en 77,2% responders; $p = 0,6187$). Het blanke ras werd geassocieerd met een lagere respons op de behandeling voor beide antivirale middelen die gebruikt werden in studie NV-02B-007 (GLOBE); echter, de blanke patiëntenpopulatie was erg klein ($n = 98$).

In week 24 bereikten 203 HBeAg-positieve en 177 HBeAg-negatieve personen niet-waarneembare HBV-DNA-spiegels. Van deze HBeAg-positieve personen bereikte 95% niet-waarneembaar HBV-DNA, 39% bereikte HBeAg-seroconversie, 90% bereikte ALAT-normalisatie in week 52 en 0,5% vertoonde resistentie in week 48. Op dezelfde manier bereikte van deze HBeAg-negatieve patiënten 96% niet-waarneembaar HBV-DNA, bereikte 79% ALAT-normalisatie in week 52 en vertoonde 0% resistentie in week 48.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geselecteerde virologische, biochemische en serologische waarden zijn weergegeven in tabel 5 en de histologische respons is weergegeven in tabel 6.

Tabel 5 Virologische, biochemische en serologische eindpunten in week 52 in studie NV-02B-007 (GLOBE)

Responsparameter	HBeAg-positief (n = 921)		HBeAg-negatief (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 458)	Lamivudine 100 mg (n = 463)	Telbivudine 600 mg (n = 222)	Lamivudine 100 mg (n = 224)
Gemiddelde HBV-DNA-reductie t.o.v. de uitgangswaarde (\log_{10} kopieën/ml) \pm SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% Patiënten HBV-DNA niet-detecteerbaar m.b.v. PCR	60%*	40%	88%*	71%
ALAT-normalisatie ⁴	77%	75%	78%	79%
HBeAg-seroconversie ⁴	23%	22%	-	-
HBeAg-verlies ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: 'Standard error of mean'

² Roche COBAS Amplicor[®] PCR-test (lagere limietbepaling ≤ 300 kopieën/ml).

³ HBeAg-positief n = 443 en 444, HBeAg-negatief n = 219 en 217, voor respectievelijk telbivudine en lamivudine groepen. Het verschil in populaties is het gevolg van patiënten die gestopt zijn met het onderzoek en het ontbreken van HBV-DNA-bepaling in week 52.

⁴ HBeAg-positief n = 440 en 446, HBeAg-negatief n = 203 en 207, voor respectievelijk telbivudine- en lamivudinegroepen. ALAT-normalisatie alleen bepaald bij patiënten met ALAT > ULN bij de uitgangswaarde.

⁵ n = 432 en 442, voor respectievelijk telbivudine- en lamivudinegroepen. HBeAg-seroconversie en HBeAg-verlies alleen bepaald bij patiënten met waarneembaar HBeAg bij de uitgangswaarde.

*p < 0,0001

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Tabel 6 Histologische verbetering en verandering in Ishak-fibrosescore in week 52 in studie NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-positief (n = 921)		HBeAg-negatief (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudine 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudine 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudine 100 mg (n = 207) ¹
Histologische respons²				
Verbetering	71%*	61%	71%	70%
Geen verbetering	17%	24%	21%	24%
Ishak-fibrosescore³				
Verbetering	42%	47%	49%	45%
Geen verandering	39%	32%	34%	43%
Verslechtering	8%	7%	9%	12%
Ontbrekende biopsie in week 52	12%	15%	9%	7%
¹ Patiënten met \geq één dosering van de studiemedicatie met evalueerbare uitgangswaarde leverbiopsie en uitgangswaarde Knodell Histological Activity Index (HAI) score ≥ 2 . ² Histologische respons gedefinieerd als een ≥ 2 punt verlaging in Knodell necro-ontstekingscore t.o.v. de uitgangswaarde zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore. ³ Voor Ishak-fibrosescore, verbetering gemeten als ≥ 1 punt reductie in Ishak-fibrosescore vanaf de uitgangswaarde tot week 52. *p = 0,0024				

Klinische resultaten in week 104

In het algemeen waren de klinische resultaten in week 104 in de met telbivudine behandelde patiënten consistent met die in week 52. Dit laat de duurzaamheid van de effectiviteitsrespons zien voor de met telbivudine behandelde patiënten met voortgezette behandeling.

Onder HBeAg-positieve patiënten liet de therapeutische respons (63% vs. 48%; p < 0,0001) en de belangrijkste secundaire eindpunten (gemiddelde log₁₀ HBV-DNA reductie: -5,74 vs. -4,42; p < 0,0001, niet-detecteerbare HBV-DNA: 56% vs. 39%; p < 0,0001 en ALAT-normalisatie van 70% vs. 62%) een ruimer wordend verloop zien in week 104 tussen respectievelijk telbivudine en lamivudine. Een trend naar een hogere mate van HBeAg verlies (35% vs. 29%) en seroconversie (30% vs. 25%) werd ook gezien bij telbivudine. Bovendien bereikten in de subgroep van patiënten met uitgangswaarde ALAT spiegel $\geq 2 \times$ ULN (320) een significant hoger deel van de telbivudine-patiënten dan van de lamivudine-patiënten HBeAg-seroconversies in week 104 (respectievelijk 36% vs. 28%).

Onder de HBeAg-negatieve patiënten waren de verschillen in therapeutische respons (78% vs. 66%) en de belangrijkste secundaire eindpunten (gemiddelde log₁₀ HBV-DNA reductie: -5,00 vs. -4,17, en niet-detecteerbare HBV-DNA: 82% vs. 57%; p < 0,0001) hoger voor telbivudine tot en met week 104. De ALAT-normalisatiecijfers (78% vs. 70%) bleven hoger tot en met week 104.

Voorspelbaarheid in week 24

In week 24 hadden 203 HBeAg-positieve (44%) en 177 HBeAg-negatieve (80%) met telbivudine behandelde patiënten niet-detecteerbare HBV-DNA-concentraties bereikt.

Voor zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve patiënten waren de HBV-DNA resultaten in week 24 een voorspeller van gunstige resultaten op de lange termijn. Telbivudine-behandelde patiënten die niet-detecteerbaar HBV-DNA m.b.v. PCR bereikten in week 24, hadden de hoogste percentages niet-detecteerbaar HBV-DNA en HBeAg-seroconversie (in HBeAg-positieve patiënten) en het laagste algehele percentage van virologische doorbraak in week 104.

De resultaten in week 104, gebaseerd op het niveau van HBV-DNA in week 24, worden voor zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve patiënten gepresenteerd in tabel 7.

Tabel 7 Belangrijkste effectiviteitseindpunten in week 104 uitgezet tegen serum HBV-DNA niveaus in week 24, met telbivudine behandelde patiënten in studie NV-02B-007 (GLOBE)

HBV-DNA in week 24	Resultaat voor de belangrijkste effectiviteitseindpunten op 104 weken, gebaseerd in week 24 resultaat				
	Therapeutische respons n/N (%)	Niet-detecteerbaar HBV-DNA n/N (%)	HBeAg-seroconversie n/N (%)	ALAT-normalisatie n/N (%)	Virologische doorbraak* n/N (%)
HBeAg-positief					
<300 kopieën/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopieën/ml tot <3 log ₁₀ kopieën/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopieën/ml	82/190 (43)	54/177 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negatief					
<300 kopieën/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	n.v.t	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopieën/ml tot <3 log ₁₀ kopieën/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	n.v.t	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopieën/ml	32/64 (50)	12/26 (46)	n.v.t	14/26 (54)	12/26 (46)

n.v.t. = niet van toepassing

* Virologische doorbraak: "1 log boven nadir" definitie bepaald in week 104

Studie NV-02B-015

De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van studie NV-02B-007 (GLOBE) werden bevestigd in studie NV-02B-015. Deze studie is een fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde studie van telbivudine 600 mg eenmaal daags vergeleken met lamivudine 100 mg eenmaal daags voor een behandelduur van 104 weken in 332 nucleoside-naïeve, chronische hepatitis B HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve Chinese patiënten.

Studie CLDT600A2303 – Klinische resultaten over 208 weken

Studie CLDT600A2303 was een open-label, 104 weken durende extensiestudie bij patiënten met gecompenseerde chronische hepatitis B, die voorafgaand gedurende 2 jaar waren behandeld met telbivudine waaronder patiënten uit studies NV-02B-007 (GLOBE) en NV-02B-015. De studie leverde gegevens over werkzaamheid en veiligheid na 156 en 208 weken van continue behandeling met telbivudine. Patiënten met niet-detecteerbaar HBV-DNA op week 24 hadden betere resultaten na 156 en 208 weken (tabel 8).

Tabel 8 Analyse van de werkzaamheid van de samengevoegde gegevens uit de NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 en CLDT600A2303 studies

	Week 52	Week 104	Week 156	Week 208
HBeAg-positieve patiënten (n = 293*)				
Behouden niet-detecteerbaar HBV-DNA (<300 kopieën/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
Behouden niet-detecteerbaar HBV-DNA (<300 kopieën/ml) met niet-detecteerbaar HBV-DNA op week 24	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Cumulatief HBeAg-seroconversiepercentage (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Cumulatief HBeAg-seroconversiepercentage bij patiënten met niet-detecteerbaar HBV-DNA op week 24 (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Behouden ALAT-normalisatie	81,4% (228/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
HBeAg-negatieve patiënten (n = 209*)				
Behouden niet-detecteerbaar HBV-DNA (<300 kopieën/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Behouden niet-detecteerbaar HBV-DNA (<300 kopieën/ml) met niet-detecteerbaar HBV-DNA op week 24	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Behouden ALAT-normalisatie	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* De populatie zonder virale resistentie aan het begin van deelname aan studie CLDT600A2303 bestond uit 502 patiënten (293 HBeAg-positief en 209 HBeAg-negatief).

Studie CLDT600ACN04E1 – Invloed van de behandeling op leverhistologie

In studie CLDT600ACN04E1 werden 57 patiënten met beschikbare, gepaarde leverbiopsies bij aanvang en na een gemiddelde behandeling van 260,8 weken, beoordeeld op veranderingen in leverhistologie (38 HBeAg-positieve en 19 HBeAg-negatieve patiënten).

De gemiddelde Knodell necro-ontstekingscore van 7,6 (SD 2,9) bij aanvang verbeterde ($p < 0,0001$) tot 1,4 (SD 0,9) met een gemiddeld verschil van -6,3 (SD 2,8). Bij 98,2% (56/57) van de patiënten werd een Knodell necro-ontstekingscore ≤ 3 (geen of minimale necro-ontsteking) waargenomen.

- De gemiddelde Ishak-score van 2,2 (SD 1,1) bij aanvang verbeterde ($p < 0,0001$) tot 0,9 (SD 1,0) met een gemiddeld verschil van -1,3 (SD 1,3). Bij 84,2% (48/57) van de patiënten werd een Ishak-fibrosescore ≤ 1 (geen of minimale fibrose) waargenomen.

Veranderingen in Knodell necro-ontstekingscores en Ishak-scores waren gelijk voor HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten.

CLDT600A2303 – Duurzaamheid van HBeAg responsen na staken behandeling

Studie CLDT600A2303 omvat HBeAg-positieve patiënten uit studies NV-02B-007 (GLOBE) of NV-02B-015 voor follow-up na staken van de behandeling. Deze patiënten zijn ≥ 52 weken met telbivudine behandeld en vertoonden HBeAg-verlies gedurende ≥ 24 weken met HBV-DNA $< 5 \log_{10}$ kopieën/ml bij de laatste controle voor het staken van de behandeling. De gemiddelde behandelingsduur was 104 weken. Na een mediane follow-upduur van 120 weken na staken van de behandeling, liet de meerderheid van de HBeAg-positieve patiënten behandeld met telbivudine een aanhoudend HBeAg-verlies (83,3%; 25/30) en aanhoudende HBeAg-seroconversie (79,2%; 19/24) zien. Patiënten met een aanhoudende HBeAg-seroconversie hadden een gemiddeld HBV-DNA van $3,3 \log_{10}$ kopieën/ml; en 73,7% had HBV-DNA $< 4 \log_{10}$ kopieën/ml.

Klinische resistentie

In studie NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) is een genotypische resistentietest uitgevoerd bij patiënten met een virologische rebound (bevestigde stijging van $\geq 1 \log_{10}$ kopieën/ml HBV-DNA vanaf nadir).

Op week 48 had van de HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten respectievelijk 5% (23/458) en 2% (5/222) een virologische rebound met aantoonbare HBV-resistentiemutaties.

Studies NV-02B-007 (GLOBE) en CLDT600A2303 – Cumulatieve genotypische resistentiepercentages

De oorspronkelijke analyse voor de cumulatieve genotypische resistentie op week 104 en week 208 was gebaseerd op de ITT-populatie en omvatte alle patiënten die hun behandeling voortzetten tot 4 jaar, ongeacht de HBV-DNA-spiegels. Van de 680 telbivudinepatiënten die aanvankelijk werden geïnccludeerd in de centrale studie NV-02B-007 (GLOBE), namen er 517 (76%) deel aan studie CLDT600A2303 voor het voortzetten van de telbivudinebehandeling tot 208 weken. Van deze 517 patiënten hadden 159 patiënten (HBeAg-positief=125, HBeAg-negatief=24) een detecteerbaar HBV-DNA.

De cumulatieve genotypische percentages in week 104 waren 25,1% (115/458) voor HBeAg-positieve patiënten en 10,8% (24/222) voor HBeAg-negatieve patiënten.

In de totale ITT-populatie waren de cumulatieve resistentiepercentages op 4 jaar voor HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten respectievelijk 40,8% (131/321) en 18,9% (37/196).

Cumulatieve genotypische resistentiepercentages werden ook bepaald door het toepassen van een wiskundig model waarbij alleen patiënten met niet-detecteerbaar HBV-DNA aan het begin van het respectieve jaar werden meegenomen. In deze analyse was het cumulatieve resistentiepercentage op 4 jaar voor HBeAg-positieve patiënten 22,3% en voor HBeAg-negatieve patiënten 16,0%.

Wanneer in NV-02B-007 (GLOBE) de patiënten met een virale doorbraak op 104 weken in beschouwing werden genomen, was de mate van resistentie bij patiënten met HBV-DNA < 300 kopieën/ml in week 24 lager dan bij patiënten met HBV-DNA ≥ 300 kopieën/ml in week 24. Bij HBeAg-positieve patiënten met HBV-DNA < 300 kopieën/ml in week 24 was de resistentie 1% (3/203) op 48 weken en 9% (18/203) in week 104, terwijl bij patiënten met HBV-DNA ≥ 300 kopieën/ml de resistentie 8% (20/247) was op 48 weken en 39% (97/247) in week 104. Bij HBeAg-negatieve patiënten met HBV-DNA < 300 kopieën/ml in week 24 was de resistentie 0% (0/177) op 48 weken en 5% (9/177) in week 104, terwijl bij patiënten met HBV-DNA ≥ 300 kopieën/ml de weerstand 11% (5/44) was op 48 weken en 34% (15/44) in week 104.

Genotypisch mutatiepatroon en kruisresistentie

Genotypische analyse van 203 evalueerbare monsterparen met HBV-DNA ≥ 1.000 kopieën/ml in week 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) liet zien dat de primaire mutatie die geassocieerd was met telbivudineresistentie, rtM204I was. Deze was vaak geassocieerd met mutaties rtL180M en rtL80I/V en zelden met rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I en rtA200V. Basislijnfactoren die geassocieerd waren met de ontwikkeling van genotypische geneesmiddelresistentie omvatten: lamivudinebehandeling, hogere uitgangswaarden van HBV-DNA, lagere uitgangswaarden van serum ALAT en verhoogd lichaamsgewicht/BMI. De responsparameters tijdens behandeling op week 24 die het verschijnen van een geneesmiddelresistent virus voorspelden in week 104, waren HBV-DNA >300 kopieën/ml en verhoging van serum ALAT.

Genotypische analyse van 50 HBV-isolaten van patiënten behandeld met telbivudine op week 208 (CLDT600A2303) liet een resistentieprofiel zien vergelijkbaar met het resistentieprofiel gemiddeld op week 104. Conversies op positie 80, 180 en polymorfe posities 91, 229 werden altijd gedetecteerd in sequenties die de M204I mutatie herbergen die genotypische resistentie verleent. Deze mutaties zijn waarschijnlijk compenserende mutaties. Eén geïsoleerde rtM204V-mutatie en twee rtM204I/V/M-mutaties werden gemeld bij patiënten behandeld met telbivudine die een virale doorbraak ondervonden tot en met week 208. Er werden geen nieuwe mutaties gemeld.

Kruisresistentie is waargenomen bij HBV-nucleoside-analoga (zie rubriek 4.4). In celtesten hadden lamivudine-resistente HBV-stammen, die ofwel de rtM204I-mutatie ofwel de rtL180M/rtM204V dubbel mutatie bevatten, een ≥ 1.000 -voudig verminderde gevoeligheid voor telbivudine. Telbivudine hield alleen wildtype fenotypische activiteit (1,2-voudige reductie) tegen de lamivudine resistentie-geassocieerde mutatie rtM204V. HBV die voor de adefovir resistentie-geassocieerde substituties rtN236T of rtA181V codeert, had respectievelijk ongeveer een 0,3 en 4-voudige verandering in gevoeligheid voor telbivudine in celcultuur (zie rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van telbivudine van enkel- en meervoudige doseringen was geëvalueerd bij gezonde personen en bij patiënten met chronische hepatitis B. De farmacokinetiek van telbivudine was niet geëvalueerd bij patiënten met chronische hepatitis B met de aanbevolen dosering van 600 mg. Echter, de farmacokinetiek van telbivudine is gelijk tussen beide populaties.

Absorptie

De piekplasmaconcentratie (C_{max}) van telbivudine was $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (gemiddeld \pm SD), na een orale toediening van een enkelvoudige dosering van 600 mg telbivudine aan gezonde personen ($n = 42$) waarbij de median werd vastgesteld op 3,0 uur na doseren. Het oppervlak onder de plasmaconcentratietijdscurve ($AUC_{0-\infty}$) van telbivudine was $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g} \cdot \text{uur/ml}$ (gemiddeld \pm SD). De interindividuele variabiliteit tussen personen (CV%) voor metingen van systemische blootstellingen (C_{max} , AUC) was gewoonlijk ongeveer 30%. Filmomhulde tabletten die 600 mg telbivudine bevatten, zijn bioequivalent aan 30 ml telbivudine drank (20 mg/ml).

Effect van voedsel op orale absorptie

De absorptie en blootstelling van telbivudine waren onveranderd na een enkelvoudige dosering van 600 mg met voedsel.

Distributie

De *in vitro*-binding van telbivudine aan humane plasma-eiwitten is laag (3,3%).

Biotransformatie

Er zijn geen metabolieten van telbivudine waargenomen na toediening van ¹⁴C-telbivudine bij de mens. Telbivudine is geen substraat, remmer of induceerder van het cytochroom P450 (CYP450) enzymstelsel.

Eliminatie

Na het bereiken van de piekconcentratie daalde de plasmadispositie van telbivudine op een bi-exponentiële manier met een terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van $41,8 \pm 11,8$ uur. Telbivudine wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door excretie via de urine als onveranderde stof. De renale klaring van telbivudine nadert normale glomerulaire filtratiesnelheden, wat suggereert dat filtratie het belangrijkste mechanisme is van de excretie. Ongeveer 42% van de dosering is terug te vinden in de urine na 7 dagen na een orale enkelvoudige dosering van 600 mg van telbivudine. Aangezien renale excretie de belangrijkste eliminatieroute is, is aanpassing van het doseringsinterval vereist bij patiënten met matige tot ernstige nierdisfunctie en bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2).

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van telbivudine is doseringsproportioneel over een bereik van 25 tot 1.800 mg. Steady-state na eenmaal daagse toediening werd bereikt na 5 tot 7 dagen met accumulatie van systemische blootstelling tot ongeveer het 1,5-voudige. Dit suggereert een effectieve accumulatiehalfwaardetijd van ongeveer 15 uur. Na een eenmaal daagse toediening van 600 mg telbivudine waren de steady-state dalplasmaconcentraties ongeveer 0,2-0,3 µg/ml.

Speciale populaties

Geslacht

Er zijn geen significante geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van telbivudine.

Ras

Er zijn geen significante rasgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van telbivudine.

Kinderen en ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen of ouderen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van telbivudine na een enkelvoudige dosering (200, 400 en 600 mg) is geëvalueerd bij patiënten (zonder chronische hepatitis B) met verschillende mate van verminderde nierfunctie (bepaald aan de hand van de creatinineklaring). Op basis van de resultaten, die weergegeven zijn in tabel 9, wordt een aanpassing van het doseringsinterval voor telbivudine aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van <50 ml/min (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Tabel 9 Farmacokinetische parameters (gemiddeld ± SD) van telbivudine bij personen met een verschillende mate van nierfunctie

	Nierfunctie (creatinineklaring in ml/min)				
	Normaal (>80) (n = 8) 600 mg	Mild (50-80) (n = 8) 600 mg	Matig (30-49) (n = 8) 400 mg	Ernstig (<30) (n = 6) 200 mg	Eindstadium nierfalen / Hemodialyse (n = 6) 200 mg
C _{max} (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
AUC _{0-∞} (µg•uur/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 11,2	67,4 ± 36,9
CL _{NIER} (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	17 ± 6,7	-

Patiënten met verminderde nierfunctie die hemodialyse ondergaan. Hemodialyse (tot 4 uur) vermindert de systemische telbivudine blootstelling met ongeveer 23%. Na aanpassing van het doseringsinterval voor creatinineklaring is geen additionele doseringsaanpassing nodig gedurende routinehemodialyse (zie rubriek 4.2). Telbivudine moet na hemodialyse toegediend worden.

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van telbivudine is bestudeerd bij patiënten (zonder chronische hepatitis B) met verschillende mate van verminderde leverfunctie en bij enkele patiënten met gedecompenseerde leverziekte. Er waren geen significante veranderingen in de farmacokinetiek van telbivudine bij personen met verminderde leverfunctie in vergelijking met personen zonder verminderde leverfunctie. De resultaten van deze onderzoeken tonen aan dat er geen doseringsaanpassing nodig is voor patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Telbivudine toonde geen carcinogeen potentieel. Er is geen bewijs gevonden van een direct toxisch effect van telbivudine in standaardtesten op het gebied van reproductietoxicologie. Bij konijnen werd een verhoogde incidentie van abortus en vroeggeboorte waargenomen bij blootstellingen van 37 keer de therapeutische dosering (600 mg) van telbivudine die is waargenomen bij de mens. Dit effect werd beschouwd als secundair ten opzichte van maternale toxiciteit.

De vruchtbaarheid werd geëvalueerd in conventionele onderzoeken die uitgevoerd werden bij volwassen ratten en als onderdeel van een onderzoek met onvolwassen dieren.

Bij volwassen ratten was de vruchtbaarheid verminderd wanneer zowel mannelijke als vrouwelijke ratten behandeld werden met telbivudine in doseringen van 500 of 1000 mg/kg/dag (lagere vruchtbaarheidsindex vergeleken met gelijktijdige controles). Er waren geen afwijkingen in de morfologie of functie van het sperma, en de testes en ovaria waren histologisch gezien niet opmerkelijk.

In andere onderzoeken werd geen verminderde vruchtbaarheid gezien wanneer mannelijke of vrouwelijke ratten behandeld werden met doseringen tot 2000 mg/kg/dag en gepaard werden met onbehandelde ratten (systemische blootstellingsniveaus ongeveer 6-14 keer hoger dan die bij mensen bereikt werden).

In het toxicologie-onderzoek met onvolwassen dieren werden ratten behandeld van dag 14 tot dag 70 postpartum en werden ze gepaard met ratten die dezelfde behandeling kregen (geen paring met ratten uit hetzelfde nest). De vruchtbaarheid was verminderd bij paren die ≥ 1000 mg/kg/dag kregen, zoals aangetoond werd door afnamen in vruchtbaarheid en paarindexen, en een verlaagd conceptiecijfer. De parameters met betrekking tot het ovarium en de uterus van die vrouwtjes die succesvol gepaard hadden waren echter ongewijzigd.

De “no observed adverse effect level” (NOAEL) voor effecten op de vruchtbaarheid of paringsparameters bedroeg 250 mg/kg/dag. Dit leverde blootstellingsniveaus die 2,5 tot 2,8 keer hoger waren dan die bij mensen met een normale nierfunctie bereikt werden met de therapeutische dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzoëzuur (E210)
Natriumsacharine
Passievrucht aroma
Natriumhydroxide
Citroenzuur anhydraat
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Gebruiken binnen 2 maanden na openen van de fles.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

300 ml bruine glazen fles met een kindveilige sluiting, waaronder een polyethyleen dichtingsschijfje en een polypropyleen veiligheidsring, een polypropyleen doseringsbekertje met een in reliëf aangebrachte schaalverdelingen van 5 tot 30 ml in stappen van 5 ml en een polypropyleen doseerspuit voor orale toediening met schaalverdelingen van 1 ml tot 10 ml in stappen van 0,5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/388/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 2007
Datum van laatste verlenging: 16 december 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de vereiste onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III
ETIKETTERING EN INSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sebivo 600 mg filmomhulde tabletten
telbivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een tablet bevat 600 mg telbivudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
De tablet niet kauwen, delen of fijnmaken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/388/001 28 filmomhulde tabletten
EU/1/07/388/002 98 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFDELING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRANDE

Sebivo 600 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sebivo 600 mg filmomhulde tabletten
telbivudine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

VOUWKARTON EN ETIKET OP FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sebivo 20 mg/ml drank
telbivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 20 mg telbivudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook natrium. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Drank

1 fles bevat 300 ml drank [alleen vouwkarton]
1 maatbekertje + 1 doseerspuit voor orale toediening [alleen vouwkarton]
300 ml [alleen etiket op fles]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik binnen 2 maanden na openen van de fles.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/388/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sebivo 20 mg/ml [alleen op vouwkarton]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE [alleen op vouwkarton]

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
[alleen op vouwkarton]

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Sebivo 600 mg filmomhulde tabletten Telbivudine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sebivo en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sebivo en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

De werkzame stof in Sebivo is telbivudine. Sebivo behoort tot de groep geneesmiddelen die antivirale geneesmiddelen worden genoemd. Ze worden gebruikt ter behandeling van infecties die veroorzaakt worden door virussen.

Sebivo wordt gebruikt om volwassenen met chronische hepatitis B te behandelen. Het starten van de behandeling met Sebivo mag alleen worden overwogen wanneer het gebruik van een ander geneesmiddel, met een kleinere kans op het ontstaan van resistentie van het hepatitis B-virus, niet mogelijk of geschikt is. Uw arts zal beslissen welke behandeling voor u het meest geschikt is.

Hepatitis B wordt veroorzaakt door infectie met het hepatitis B-virus, die zich vermenigvuldigt in de lever en leverbeschadiging veroorzaakt. Een behandeling met Sebivo vermindert de hoeveelheid hepatitis B-virus in het lichaam door de groei ervan te blokkeren, wat leidt tot minder leverbeschadiging en een verbeterde leverfunctie.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U wordt behandeld met gepegyleerd of standaard interferon alfa (zie "Neemt u nog andere geneesmiddelen in?").

Als dit op u van toepassing is, **neem dan geen Sebivo in. Neem contact op met uw arts.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u nierproblemen heeft of heeft gehad. Uw arts kan laboratoriumtesten laten uitvoeren om te controleren of uw nieren voor en gedurende de behandeling goed werken. Afhankelijk van de resultaten van deze testen kan uw arts u adviseren om het aantal keren dat u Sebivo inneemt te veranderen.
- als u lijdt aan cirrose van de lever (een ernstige aandoening die de vorming van littekens op de lever veroorzaakt). In dit geval zal uw arts u nauwkeuriger willen controleren.
- als u een levertransplantatie heeft ondergaan.
- als u geneesmiddelen inneemt die spierproblemen kunnen veroorzaken (raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker).
- als u geïnfecteerd bent met HIV, hepatitis C of D, of als u behandeld wordt met antivirale geneesmiddelen.

Als een of meer van deze situaties voor u geldt, **vertel het dan uw arts voordat u Sebivo inneemt.**

Tijdens de behandeling met Sebivo:

- Sebivo kan aanhoudende onverklaarbare spierzwakte of spierpijn (myopathie) veroorzaken. Spierproblemen kunnen verergeren en ernstig worden, wat soms leidt tot spierafbraak (rabdomyolyse), hetgeen nierschade kan veroorzaken.
- Soms kan Sebivo gevoelloosheid, tinteling, pijn en/of een brandend gevoel in de armen en/of benen veroorzaken (perifere neuropathie).

Als u een van deze symptomen ervaart tijdens de behandeling met Sebivo, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Andere bijwerkingen van dit type geneesmiddel

Sebivo kan een overmaat aan melkzuur in uw bloed (melkzuuracidose) veroorzaken die meestal samengaat met een vergroting van de lever (hepatomegalie). Melkzuuracidose is een zelden voorkomende maar ernstige bijwerking die af en toe fataal kan zijn. Uw arts zal u regelmatig nauwkeurig controleren, terwijl u Sebivo gebruikt. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u last heeft van spierpijn, ernstige en aanhoudende maagpijn met misselijkheid en overgeven, ernstige en aanhoudende moeilijkheden met ademen, vermoeidheid of een ongemakkelijk gevoel in de buik terwijl u Sebivo inneemt.

Sommige mensen kunnen zeer ernstige symptomen van hepatitis krijgen als ze stoppen met het innemen van geneesmiddelen zoals Sebivo. Uw arts zal uw gezondheid controleren en regelmatig bloedtesten uitvoeren om uw lever te controleren nadat u met de behandeling met Sebivo bent gestopt. Licht uw arts onmiddellijk in over nieuwe of ongebruikelijke symptomen die u opmerkt na het stoppen met de behandeling (zie “Als u stopt met het innemen van dit middel” in rubriek 3 van deze bijsluiters).

Zorg ervoor dat u niet andere mensen infecteert

Zelfs als u Sebivo inneemt, kunt u nog anderen infecteren met het hepatitis B-virus (HBV) door seksueel contact of blootstelling aan besmet bloed of ander lichaamsvocht. Gebruik altijd een condoom en vermijd andere uitwisseling van lichaamsvocht wanneer u geslachtsgemeenschap heeft met een partner die niet immuun is tegen hepatitis B. Gebruik altijd uw eigen naalden en geef deze niet aan een ander. Deel geen persoonlijke voorwerpen waar bloed of lichaamsvocht op kan zitten, zoals tandenborstels en scheermesjes, met anderen. Er is een vaccin beschikbaar om infectie met HBV te voorkomen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Sebivo wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Sebivo nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Uw arts of apotheker dient ervan op de hoogte te zijn als u andere geneesmiddelen gebruikt omdat sommige geneesmiddelen uw nieren kunnen aantasten en omdat Sebivo hoofdzakelijk via de nieren het lichaam verlaat met de urine.

Gebruik Sebivo niet wanneer u gepegyleerd of standaard interferon alfa gebruikt (zie “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”), omdat deze combinatie van medicijnen het risico kan verhogen op het ontstaan van een perifere zenuwaandoening (verdoofd gevoel, tintelen en/of branderig gevoel in de armen en/of benen). Vertel het uw arts of apotheker als u met interferon wordt behandeld.

Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik Sebivo niet tijdens de zwangerschap tenzij uw arts het u aanraadt. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal met u het mogelijke risico van het gebruik van Sebivo tijdens de zwangerschap bespreken.
- Als u hepatitis B heeft en zwanger wordt, bespreek dan met uw arts hoe u uw kind het beste kunt beschermen. Sebivo kan het risico dat uw hepatitis B-virus op uw ongeboren kind wordt overgedragen verkleinen als het samen met hepatitis B-immunoglobuline en hepatitis B-vaccin gebruikt wordt.
- Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Sebivo. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sebivo heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u zich duizelig voelt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, ga dan niet autorijden, gebruik geen gereedschap en bedien geen machines.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel Sebivo innemen

De aanbevolen dosering van Sebivo is eenmaal daags één tablet van 600 mg. Neem de tablet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.

De tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden. Slik de tablet heel door met wat water. Kauw niet op de tablet en breek en plet de tablet niet.

Het kan zijn dat u Sebivo minder vaak moet innemen als u nierproblemen heeft. Vertel het uw arts als u nierproblemen heeft of ooit heeft gehad.

Hoelang Sebivo innemen

Blijf Sebivo elke dag innemen zolang als uw arts u heeft verteld. Verander uw dosering niet of stop niet met het innemen van Sebivo zonder hierover met uw arts te praten. Dit geneesmiddel is bedoeld voor langdurige behandeling die mogelijk maanden of jaren duurt. Uw arts zal regelmatig uw gezondheid controleren om na te gaan of de behandeling het gewenste effect heeft.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel Sebivo heeft ingenomen of als iemand anders per ongeluk uw tabletten heeft ingenomen, ga dan onmiddellijk naar uw arts of ziekenhuis voor advies. Neem de verpakking van de tabletten mee en laat deze aan uw arts zien.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u bent vergeten Sebivo in te nemen, neem het dan in zodra u het zich herinnert en neem de volgende dosis op het vaste tijdstip.
- Echter, als het binnen 4 uur voor uw volgende dosering is, neem de overgeslagen dosering dan niet in en neem de volgende op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Dit kan de kans op ongewenste bijwerkingen vergroten. Als u twijfelt, vraag dan uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het stoppen van de behandeling met Sebivo kan resulteren in een verergering van uw hepatitis B-infectie, bijvoorbeeld voortgang van de ziekte en afwijkende testresultaten (verhoging van de hoeveelheid virus, stijging van een bepaald leverenzym in het bloed (ALAT)). Stop niet met Sebivo tenzij uw arts u adviseert dit te doen. Zorg ervoor dat u niet zonder Sebivo komt te zitten zolang u Sebivo gebruikt.

Uw arts zal uw gezondheid nauwkeurig controleren en regelmatig bloedonderzoek doen om uw lever te controleren nadat u de behandeling met Sebivo gestopt bent, aangezien uw hepatitis B-infectie kan verergeren of zeer ernstig kan worden na het stoppen met de behandeling. Vertel uw arts onmiddellijk over iedere nieuwe of ongewone symptomen die u waarneemt na het stoppen met de behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Enkele bijwerkingen kunnen ernstig zijn:

- Aanhoudende spierzwakte of spierpijn
- Gevoelloosheid, tinteling, pijn en/of brandend gevoel in de armen en/of benen

Als u een van bovenstaande bijwerkingen ervaart, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Sebivo kan ook andere bijwerkingen veroorzaken:

Vaak voorkomend (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Duizeligheid, hoofdpijn
- Hoesten
- Diarree, misselijkheid (nausea), buikpijn
- Huiduitslag
- Vermoeidheid
- Resultaten van bloedtesten laten hogere spiegels van sommige leverenzymen (bijvoorbeeld ALAT, ASAT), amylase, lipase of creatinekinase zien

Soms voorkomend (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Gewrichtspijn
- Aanhoudende spierzwakte of spierpijn (myopathie/myositis), spierkramp
- Rug-, nek- en flankpijn
- Gevoelloosheid, tinteling, pijn en/of brandend gevoel in de armen en/of benen of rond de mond
- Pijn in de onderrug of heup die kan uitstralen naar het been (sciatica)
- Smaakstoornis
- Zich ziek voelen (malaise)

Zelden voorkomend (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- Overmaat aan melkzuur in het bloed (melkzuuracidose)
- Spierafbraak (rabdomyolyse)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de verpakking is beschadigd of tekenen van knoeien vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is telbivudine. Elke tablet bevat 600 mg telbivudine.
- De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose; povidon; natriumzetmeelglycolaat; watervrij colloïdaal silicium; magnesiumstearaat; hypromellose; titaandioxide (E171); talk; macrogol.

Hoe ziet Sebivo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sebivo filmomhulde tabletten zijn witte tot enigszins gelige, ovale, filmomhulde tabletten, bedrukt met "LDT" op één zijde.

Sebivo filmomhulde tabletten worden geleverd in verpakkingen van 28 of 98 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in uw land in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Espana

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 (0)20 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Sebivo 20 mg/ml drank Telbivudine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sebivo en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sebivo en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

De werkzame stof in Sebivo is telbivudine. Sebivo behoort tot de groep geneesmiddelen die antivirale geneesmiddelen worden genoemd. Ze worden gebruikt ter behandeling van infecties die veroorzaakt worden door virussen.

Sebivo wordt gebruikt om volwassenen met chronische hepatitis B te behandelen. Het starten van de behandeling met Sebivo mag alleen worden overwogen wanneer het gebruik van een ander geneesmiddel, met een kleinere kans op het ontstaan van resistentie van het hepatitis B-virus, niet mogelijk of geschikt is. Uw arts zal beslissen welke behandeling voor u het meest geschikt is.

Hepatitis B wordt veroorzaakt door infectie met het hepatitis B-virus, die zich vermenigvuldigt in de lever en leverbeschadiging veroorzaakt. Een behandeling met Sebivo vermindert de hoeveelheid hepatitis B-virus in het lichaam door de groei ervan te blokkeren, wat leidt tot minder leverbeschadiging en een verbeterde leverfunctie.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U wordt behandeld met gepegyleerd of standaard interferon alfa (zie "Neemt u nog andere geneesmiddelen in?").

Als dit op u van toepassing is, **neem dan geen Sebivo in. Neem contact op met uw arts.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u nierproblemen heeft of heeft gehad. Uw arts kan laboratoriumtesten laten uitvoeren om te controleren of uw nieren voor en gedurende de behandeling goed werken. Afhankelijk van de resultaten van deze testen kan uw arts u adviseren om het aantal keren dat u Sebivo inneemt te veranderen.
- als u lijdt aan cirrose van de lever (een ernstige aandoening die de vorming van littekens op de lever veroorzaakt). In dit geval zal uw arts u nauwkeuriger willen controleren.
- als u een levertransplantatie heeft ondergaan.
- als u geneesmiddelen inneemt die spierproblemen kunnen veroorzaken (raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker).
- als u geïnfecteerd bent met HIV, hepatitis C of D, of als u behandeld wordt met antivirale geneesmiddelen.

Als een of meer van deze situaties voor u geldt, **vertel het dan uw arts voordat u Sebivo inneemt.**

Tijdens de behandeling met Sebivo:

- Sebivo kan aanhoudende onverklaarbare spierzwakte of spierpijn (myopathie) veroorzaken. Spierproblemen kunnen verergeren en ernstig worden, wat soms leidt tot spierafbraak (rabdomyolyse), hetgeen nierschade kan veroorzaken.
- Soms kan Sebivo gevoelloosheid, tinteling, pijn en/of een brandend gevoel in de armen en/of benen veroorzaken (perifere neuropathie).

Als u een van deze symptomen ervaart tijdens de behandeling met Sebivo, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Andere bijwerkingen van dit type geneesmiddel

Sebivo kan een overmaat aan melkzuur in uw bloed (melkzuuracidose) veroorzaken die meestal samengaat met een vergroting van de lever (hepatomegalie). Melkzuuracidose is een zelden voorkomende maar ernstige bijwerking die af en toe fataal kan zijn. Uw arts zal u regelmatig nauwkeurig controleren, terwijl u Sebivo gebruikt. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u last heeft van spierpijn, ernstige en aanhoudende maagpijn met misselijkheid en overgeven, ernstige en aanhoudende moeilijkheden met ademen, vermoeidheid of een ongemakkelijk gevoel in de buik terwijl u Sebivo inneemt.

Sommige mensen kunnen zeer ernstige symptomen van hepatitis krijgen als ze stoppen met het innemen van geneesmiddelen zoals Sebivo. Uw arts zal uw gezondheid controleren en regelmatig bloedtesten uitvoeren om uw lever te controleren nadat u met de behandeling met Sebivo bent gestopt. Licht uw arts onmiddellijk in over nieuwe of ongebruikelijke symptomen die u opmerkt na het stoppen met de behandeling (zie “Als u stopt met het innemen van dit middel” in rubriek 3 van deze bijsluiter).

Zorg ervoor dat u niet andere mensen infecteert

Zelfs als u Sebivo inneemt, kunt u nog anderen infecteren met het hepatitis B-virus (HBV) door seksueel contact of blootstelling aan besmet bloed of ander lichaamsvocht. Gebruik altijd een condoom en vermijd andere uitwisseling van lichaamsvocht wanneer u geslachtsgemeenschap heeft met een partner die niet immuun is tegen hepatitis B. Gebruik altijd uw eigen naalden en geef deze niet aan een ander. Deel geen persoonlijke voorwerpen waar bloed of lichaamsvocht op kan zitten, zoals tandenborstels en scheermesjes, met anderen. Er is een vaccin beschikbaar om infectie met HBV te voorkomen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Sebivo wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Sebivo nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Uw arts of apotheker dient ervan op de hoogte te zijn als u andere geneesmiddelen gebruikt omdat sommige geneesmiddelen uw nieren kunnen aantasten en omdat Sebivo hoofdzakelijk via de nieren het lichaam verlaat met de urine.

Gebruik Sebivo niet wanneer u gepegyleerd of standaard interferon alfa gebruikt (zie “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”), omdat deze combinatie van medicijnen het risico kan verhogen op het ontstaan van een perifere zenuwaandoening (verdoofd gevoel, tintelen en/of branderig gevoel in de armen en/of benen). Vertel het uw arts of apotheker als u met interferon wordt behandeld.

Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik Sebivo niet tijdens de zwangerschap tenzij uw arts het u aanraadt. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal met u het mogelijke risico van het gebruik van Sebivo tijdens de zwangerschap bespreken.
- Als u hepatitis B heeft en zwanger wordt, bespreek dan met uw arts hoe u uw kind het beste kunt beschermen. Sebivo kan het risico dat uw hepatitis B-virus op uw ongeboren kind wordt overgedragen verkleinen als het samen met hepatitis B-immunoglobuline en hepatitis B-vaccin gebruikt wordt.
- Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Sebivo. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sebivo heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u zich duizelig voelt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, ga dan niet autorijden, gebruik geen gereedschap en bedien geen machines.

Sebivo bevat natrium

Sebivo drank bevat ongeveer 47 mg natrium per dosis van 600 mg (30 ml). Als u op een gecontroleerd natriumdiet staat, vraag dan uw arts om advies.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel Sebivo innemen

De aanbevolen dosering van Sebivo is eenmaal daags 30 ml drank (600 mg telbivudine). Neem Sebivo elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in. Het kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

Voor volledige instructies hoe Sebivo in te nemen, zie rubriek “Instructies voor gebruik” aan het einde van deze bijsluiter.

Verwijder het doseringsbekertje en open de fles. Giet langzaam en voorzichtig de vloeistof uit de fles in het doseringsbekertje totdat het de voorgeschreven hoeveelheid bereikt. Slik de hele inhoud van het doseringsbekertje onmiddellijk door.

Als u de voorgeschreven hoeveelheid niet nauwkeurig kunt afmeten met alleen het doseringsbekertje, dan moet u de doseerspuit voor orale toediening gebruiken. Gedetailleerde instructies hoe deze te gebruiken worden gegeven in de rubriek “Instructies voor gebruik”.

Uw dosering kan verlaagd worden als u nierproblemen heeft. Vertel het uw arts als u nierproblemen heeft of ooit heeft gehad.

Hoelang Sebivo innemen

Blijf Sebivo elke dag innemen zolang als uw arts u heeft verteld. Verander uw dosering niet of stop niet met het innemen van Sebivo zonder hierover met uw arts te praten. Dit geneesmiddel is bedoeld voor langdurige behandeling die mogelijk maanden of jaren duurt. Uw arts zal regelmatig uw gezondheid controleren om na te gaan of de behandeling het gewenste effect heeft.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel Sebivo heeft ingenomen of als iemand anders per ongeluk uw drank heeft ingenomen, ga dan onmiddellijk naar uw arts of ziekenhuis voor advies. Neem de verpakking mee en laat deze aan uw arts zien.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u bent vergeten Sebivo in te nemen, neem het dan in zodra u het zich herinnert en neem de volgende dosis op het vaste tijdstip.
- Echter, als het binnen 4 uur voor uw volgende dosering is, neem de overgeslagen dosering dan niet in en neem de volgende op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Dit kan de kans op ongewenste bijwerkingen vergroten. Als u twijfelt, vraag dan uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het stoppen van de behandeling met Sebivo kan resulteren in een verergering van uw hepatitis B-infectie, bijvoorbeeld voortgang van de ziekte en afwijkende testresultaten (verhoging van de hoeveelheid virus, stijging van een bepaald leverenzym in het bloed (ALAT)). Stop niet met Sebivo tenzij uw arts u adviseert dit te doen. Zeg ervoor dat u niet zonder Sebivo komt te zitten zolang u Sebivo gebruikt.

Uw arts zal uw gezondheid nauwkeurig controleren en regelmatig bloedonderzoek doen om uw lever te controleren nadat u de behandeling met Sebivo gestopt bent, aangezien uw hepatitis B-infectie kan verergeren of zeer ernstig kan worden na het stoppen met de behandeling. Vertel uw arts onmiddellijk over iedere nieuwe of ongewone symptomen die u waarneemt na het stoppen met de behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Enkele bijwerkingen kunnen ernstig zijn:

- Aanhoudende spierzwakte of spierpijn
- Gevoelloosheid, tinteling, pijn en/of brandend gevoel in de armen en/of benen

Als u een van bovenstaande bijwerkingen ervaart, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Sebivo kan ook andere bijwerkingen veroorzaken:

Vaak voorkomend (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Duizeligheid, hoofdpijn
- Hoesten
- Diarree, misselijkheid (nausea), buikpijn
- Huiduitslag
- Vermoeidheid
- Resultaten van bloedtesten laten hogere spiegels van sommige leverenzymen (bijvoorbeeld ALAT, ASAT), amylase, lipase of creatinekinase zien

Soms voorkomend (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Gewrichtspijn
- Aanhoudende spierzwakte of spierpijn (myopathie/myositis), spierkramp
- Rug-, nek- en flankpijn
- Gevoelloosheid, tinteling, pijn en/of brandend gevoel in de armen en/of benen of rond de mond
- Pijn in de onderrug of heup die kan uitstralen naar het been (sciatica)
- Smaakstoornis
- Zich ziek voelen (malaise)

Zelden voorkomend (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- Overmaat aan melkzuur in het bloed (melkzuuracidose)
- Spierafbraak (rabdomyolyse)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en etiket op de fles. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

Gebruiken binnen 2 maanden na openen van de fles.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is telbivudine. 30 ml drank bevat 600 mg telbivudine.
- De andere stoffen in dit middel zijn: benzoëzuur, natriumsacharine, passievrucht aroma, natriumhydroxide, citroenzuur anhydraat, water.

Hoe ziet Sebivo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sebivo 20 mg/ml drank wordt geleverd als 300 ml heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing in een bruine glazen fles met een kindveilige, witte polypropyleen sluiting, waaronder een polyethyleen dichtingsschijf en een veiligheidsring. De verpakking bevat een oraal doseringsbekertje gemaakt van polypropyleen met in reliëf aangebrachte schaalverdelingen van 5 tot 30 ml in stappen van 5 ml en een polypropyleen doseerspuit voor orale toediening met schaalverdelingen van 1 ml tot 10 ml in stappen van 0,5 ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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 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

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 Farmacéuticos, 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 2 500 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

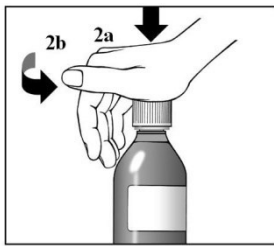
INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Gelieve deze instructies aandachtig te lezen zodat u weet hoe de drank op een juiste manier te gebruiken.



1. Fles die de drank bevat.
2. Kindveilige schroefdop en met een veiligheidsring. Sluit na gebruik de fles altijd met de dop.
3. Oraal doseringsbekertje om de dosis af te meten. Plaats het doseringsbekertje altijd terug op de dop na gebruik en schoonmaken.
4. Doseerspuit voor orale toediening om doses af te meten die niet nauwkeurig met het bekertje afgemeten kunnen worden.

Voorbereiding van een dosis van het geneesmiddel met gebruikmaking van het doseringsbekertje



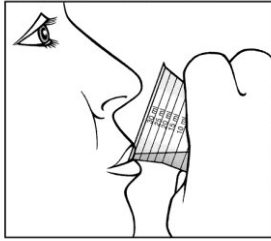
1. Verwijder het doseringsbekertje.
2. Druk (2a) en draai tegelijkertijd naar links aan de kindveilige dop (2b) om de fles te openen.



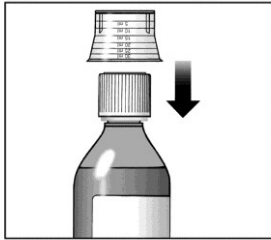
3. Controleer alvorens de drank in het bekertje te gieten de positie van de juiste schaalverdeling om mogelijk afval of verspilling te voorkomen. Houd het bekertje op ooghoogte, giet voorzichtig en langzaam de voorgeschreven hoeveelheid oplossing uit de fles in het doseringsbekertje totdat de oplossing de hoogte van de juiste schaalverdeling bereikt.

Noot: Als de hoeveelheid die in het bekertje geschonken is de vereiste dosis overschrijdt, gooi dan het teveel weg in de gootsteen. Schenk het niet terug in de fles.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

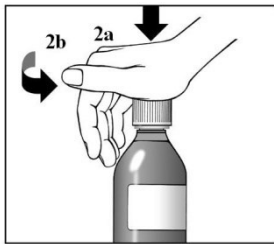


4. Drink de oplossing op of geef het onmiddellijk aan de patiënt.
5. Sluit de fles door de dop er weer stevig op te draaien.

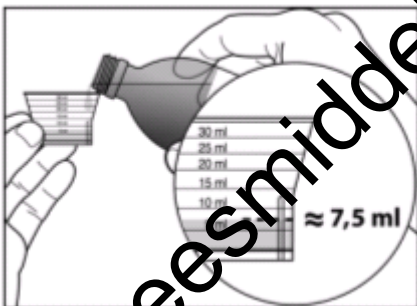


6. Spoel onmiddellijk het doseringsbekertje met water.
7. Verwijder het water uit het doseringsbekertje, veeg het af met een schoon zakdoekje en zet het terug bovenop de dop.

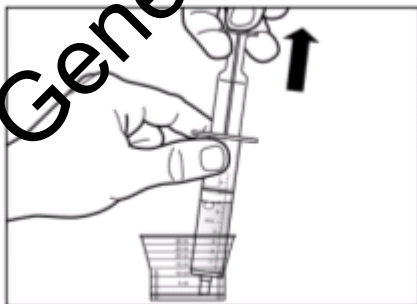
Voorbereiding van een 6 ml dosis van het geneesmiddel met gebruikmaking van de doseerspuit voor orale toediening



1. Verwijder het doseringsbekertje.
2. Druk (2a) en draai tegelijkertijd naar links aan de kindveilige dop (2b) om de fles te openen.

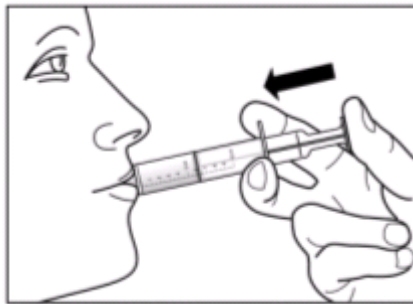
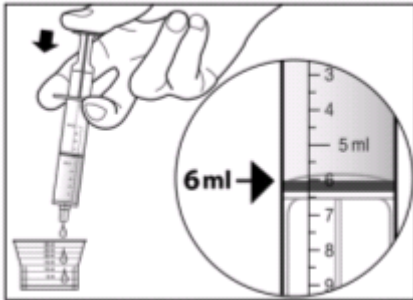
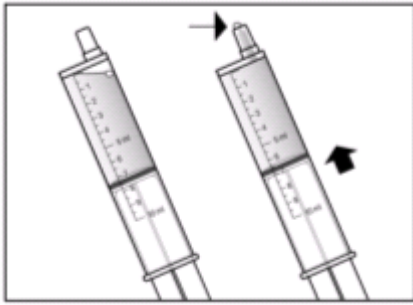


3. Controleer alvorens de oplossing in het bekertje te gieten de positie van de 5 en 10 ml markering om mogelijk morsen of verspilling te voorkomen. Houd het bekertje op ooghoogte, giet voorzichtig en langzaam de voorgeschreven hoeveelheid oplossing uit de fles in het doseringsbekertje totdat zij tot ongeveer halverwege tussen de 5 ml en 10 ml markering komt.



4. Zuig alle oplossing uit het bekertje op in de spuit.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd



5. Draai de spuit rechtop en houd hem een beetje voorover zodat de luchtballen naar de top stijgen.
6. Druk de zuiger voorzichtig en langzaam in om de lucht te verwijderen totdat een druppel oplossing zichtbaar is.

7. Houd de spuit boven het bekertje.
8. Druk de zuiger langzaam en voorzichtig in totdat de oplossing van de 6 ml markering bereikt.

9. Slik de oplossing rechtstreeks uit de spuit onmiddellijk in.
10. Gooi de oplossing die over is in het bekertje weg in de gootsteen. Giet het niet terug in de fles omdat dit besmetting zou kunnen veroorzaken.
11. Sluit de fles stevig.
12. Spoel het bekertje en de spuit met schoon water.
13. Droog het bekertje met een schoon zakdoekje en zet het terug over de dop van de fles.
14. Laat de spuit aan de lucht drogen en bewaar het bij de fles.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate (PSUR) voor telbivudine, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van een cumulatieve beoordeling ingediend door de vergunninghouder in deze PSUR, werd een totaal van 96 gevallen van melkzuuracidose gemeld met telbivudine, waaronder 54 gevallen die secundair waren aan een ernstige onderliggende aandoening zoals rabdomyolyse of myopathie en 26 gevallen zonder duidelijke primaire oorzaak, maar vaak geassocieerd met CK-stijgingen. Bovendien werd één geval van ernstige onbehandelbare melkzuuracidose gemeld in de literatuur tijdens de beoordelingstermijn bij een patiënt die telbivudine monotherapie gebruikte en voor wie geen onderliggende ernstige aandoening werd gemeld. In totaal werden zeven gevallen van melkzuuracidose met een fatale afloop vastgesteld, waaronder zes gevallen waarbij melkzuuracidose gemeld werd als symptoom van of secundair aan rabdomyolyse. Alles in aanmerking genomen, wordt erkend dat het moeilijk blijft om duidelijk vast te stellen of melkzuuracidose spieraandoeningen veroorzaakt of dat melkzuuracidose het gevolg is van schade aan de spieren.

Op basis van de beschikbare gegevens, heeft het PRAC besloten dat de SmPC van telbivudine moet worden aangepast om de huidige waarschuwing met betrekking tot melkzuuracidose in rubriek 4.4 van de SmPC te versterken, voornamelijk door de potentiële fatale afloop van telbivudine-geïnduceerde melkzuuracidose geassocieerd met rabdomyolyse te benadrukken en om de huidige vermelding in rubriek 4.8 van de SmPC dat melkzuuracidose bij gebruik van telbivudine uitsluitend gemeld is als secundair voorval te verwijderen (want dit is niet altijd het geval).

Daarom, gezien de gegevens in de beoordeelde PSUR, heeft het PRAC besloten dat wijzigingen in de productinformatie van telbivudine-bevattende geneesmiddelen gerechtvaardigd waren.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor telbivudine is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat telbivudine bevat ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen te wijzigen.