

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sebivo 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg telbivudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit till lätt gulaktig, oval, filmdragerad tablett, präglad med "LDT" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sebivo är indicerat för behandling av kronisk hepatit B hos vuxna med kompenserad leversjukdom och tecken på virusreplikation, kvarstående förhöjd alaninaminotransferasnivå (ALAT) i serum och histologiskt verifierad aktiv inflammation och/eller fibros.

Inledande av Sebivobehandling ska endast övervägas för användning av ett alternativt antiviralt medel med en högre genetisk barriär mot resistens inte finns tillgängligt eller inte är lämpligt.

Se avsnitt 5.1 för närmare information om den studie och de specifika patientdata som denna indikation baseras på.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen skall inledas av läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit B-infektion.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Sebivo är 600 mg (en tablett) en gång dagligen.

För patienter med sväljsvårigheter kan Sebivo oral lösning övervägas.

Uppföljning under behandling

Behandlingssvaret vid vecka 24 under pågående behandling har visats vara prediktivt för behandlingssvaret på längre sikt (se Tabell 7 i avsnitt 5.1). HBV-DNA-nivåerna bör kontrolleras efter 24 veckors behandling för att bekräfta fullständig virussuppression (HBV-DNA mindre än 300 kopior/ml). För patienter med detekterbart HBV-DNA efter 24 veckors behandling bör justering av behandlingen övervägas.

HBV-DNA bör kontrolleras var 6:e månad för att bekräfta fortsatt svar. Om patienterna vid något tillfälle efter det första behandlingssvaret testas positivt för HBV-DNA ska justering av behandlingen övervägas. Resistensbestämning ska vara vägledande för vad som är optimal behandling.

Behandlingstid

Den optimala behandlingstiden är ej känd. Avbrytande av behandlingen bör övervägas enligt följande:

- Hos HBeAg-positiva patienter utan cirrhos bör behandlingen pågå under minst 6-12 månader efter att serokonversion av HBeAg har bekräftats (HBeAg- och HBV-DNA-förlust med detektion av anti-HBe) eller tills HBsAg-serokonversion uppnås eller behandlingssvikt konstaterats. Efter avslutad behandling ska serum-ALAT och HBV DNA-nivåer följas regelbundet för att möjliggöra upptäckt av sent virologiskt recidiv.
- Hos HBeAg-negativa patienter utan cirrhos bör behandlingen fortsätta åtminstone tills HBsAg-serokonversion uppnås eller tills behandlingssvikt konstaterats. Vid långvarig behandling på mer än 2 år rekommenderas regelbunden utvärdering för att avgöra om valet av behandling är fortsatt lämpligt för patienten.

Glömd dos

Om patienten glömmer att ta en dos, kan den glömda dosen tas upp till 4 timmar före nästa schemalagda dos. Nästa dos bör tas vid ordinarie tidpunkt.

Äldre (över 65 år)

Det finns inga data som stöd för en specifik dosrekommendation för patienter över 65 år (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Justering av den rekommenderade dosen av telbivudin är inte nödvändig för patienter med kreatininclearance ≥ 50 ml/min. Dosen måste justeras för patienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inklusive hemodialyspatienter med terminal njursjukdom (ESRD). En reduktion av den dagliga dosen så som beskrivs i Tabell 1 nedan rekommenderas. Sebivo oral lösning bör användas vid en sådan dosreduktion, men om användning av oral lösning inte är möjlig kan Sebivo filmdragerade tabletter användas. Doseringen ska då justeras genom att dosintervallet mellan doserna utökas så som beskrivs i Tabell 1.

Tabell 1 Dosjustering av Sebivo hos patienter med nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Telbivudin 20 mg/ml oral lösning Daglig dosering	Telbivudin 600 mg filmdragerade tabletter Alternativ dosering med utökat dosintervall**
≥ 50	600 mg (30 ml) en gång dagligen	600 mg en gång dagligen
30-49	400 mg (20 ml) en gång dagligen	600 mg en gång varannan dag
< 30 (ej dialysberoende)	200 mg (10 ml) en gång dagligen	600 mg en gång var tredje dag
ESRD*	120 mg (6 ml) en gång dagligen	600 mg en gång var fjärde dag

*Terminal njursjukdom

**Om användning av oral lösning inte är möjlig

De föreslagna dosjusteringarna baseras på extrapolering och är möjligen inte optimal. Säkerhet och effektivitet med dessa riktlinjer för dosjustering har inte utvärderats kliniskt. Därför rekommenderas noggrann klinisk uppföljning av dessa patienter.

Patienter med ESRD

Hos patienter med ESRD skall Sebivo administreras efter hemodialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Justering av den rekommenderade dosen av Sebivo är inte nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Sebivo hos den pediatrika populationen har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Sebivo ska tas oralt, med eller utan föda. Tabletten får inte tuggas, delas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kombination av telbivudin med pegylerat eller standard interferon alfa (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Svår, akut exacerbation av kronisk hepatit B är relativt vanligt och kännetecknas av tillfälliga ökningar av ALAT i serum. Efter inledande av antiviral behandling kan serumnivåerna av ALAT stiga hos vissa patienter, allteftersom HBV-DNA-nivån i serum sjunker (se avsnitt 4.8). I genomsnitt förflöt 4-5 veckor innan exacerbation inträdde hos patienter som behandlades med telbivudin. På det hela taget inträffade ALAT-stegring oftare hos HBeAg-positiva patienter än hos HBeAg-negativa patienter. Hos patienter med kompenserad leversjukdom åtföljs vanligen inte denna ökning i serum-ALAT av förhöjda nivåer av serum bilirubin eller av andra tecken på lever dekomensation. Risken för lever dekomensation – och efterföljande exacerbation av hepatit – kan vara förhöjd hos patienter med cirrhos. Dessa patienter skall därför övervakas noggrant.

Exacerbation av hepatit har även rapporterats hos patienter efter utsättande av hepatit B-behandlingen. ALAT-stegringar efter behandlingen är vanligen följade av ökning av HBV-DNA nivåer i serum, och de flesta har visat sig vara självbegränsande. Allvarliga exacerbationer – ibland med dödlig utgång – har dock rapporterats efter avslutad sjukdomsbehandling. Leverfunktionen skall därför kontrolleras vid upprepade tillfällen med både klinisk uppföljning och laboratorieuppföljning under minst 6 månader efter avslutad hepatit B-behandling.

Laktacidosis

Sällsynta fall av laktacidosis har rapporterats med telbivudin efter godkännandet för försäljning. Fallen var i de flesta fall sekundära till andra allvarliga tillstånd (t ex rabdomyolys) och/eller associerat med muskelrelaterade händelser (t ex myopati, myositis). Vid dessa sekundära tillstånd var några fall också associerade med pankreatit, leversvikt/leversteatos och njursvikt. Några fall med dödlig utgång rapporterades när laktacidosis var sekundärt till rabdomyolys. Patienterna ska följas noggrant.

Behandling med telbivudin ska avbrytas vid metabolisk acidosis/laktacidosis med okänd etiologi. Godartade gastrointestinala symtom, såsom illamående, kräkningar och buksmärta, kan tyda på utveckling av laktacidosis.

Effekter på muskulaturen

Fall av myopati och myalgi har rapporterats flera veckor till månader efter påbörjad behandling med telbivudin (se avsnitt 4.8). Fall av rabdomyolys har rapporterats efter godkännandet för försäljning av telbivudin (se avsnitt 4.8).

Myopati, definierat som kvarstående, oförklarad muskelsvårhet och/eller muskelsvaghet, oavsett graden av ökning av kreatinkinase (CK), bör övervägas hos varje patient med diffus, oförklarlig myalgi, muskelömheter, muskelsvaghet eller myositis (definierat som myopati med histologiska bevis på muskelskada). Patienterna skall rådas att omedelbart rapportera ihållande oförklarlig muskelsvårhet, smärta, ömheter eller svaghet. Om något av dessa symtom rapporteras ska en detaljerad

muskelundersökning utföras för att utreda muskelfunktion. Behandlingen med telbivudin skall utsättas om myopati diagnostiseras.

Det är inte känt om risken för myopati är förhöjd om telbivudin administreras i kombination med andra läkemedel som associeras med myopati (t.ex. statiner, fibrater eller ciklosporin). Läkare som överväger samtidig behandling med andra läkemedel som associeras med myopati bör göra en noggrann nytta/risk-bedömning samt övervaka patienterna avseende tecken eller symtom som tyder på myopati.

Perifer neuropati

Perifer neuropati har rapporterats som en mindre vanlig biverkan hos patienter behandlade med telbivudin. Vid misstanke om perifer neuropati ska beslutet att behandla med telbivudin omprövas (se avsnitt 4.8).

En ökad risk för utveckling av perifer neuropati observerades i en studie då telbivudin och pegylerat interferon alfa-2a gavs i kombination (se avsnitt 4.5). En sådan förhöjd risk kan inte heller uteslutas för andra alfa interferon (pegylerade eller standard). Dessutom är nyttan av behandling med telbivudin och interferon alfa (pegylerat eller standard) i kombination för närvarande ej säkerställd. Därför är kombinationen av telbivudin med pegylerat eller standard interferon alfa kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Njurfunktion

Telbivudin elimineras huvudsakligen via njurarna, och därför rekommenderas justering av dosintervallet hos patienter med kreatininclearance <50 mL/min, inklusive hemodialyspatienter. Effekten med justering av dosintervallet har inte utvärderats kliniskt. Det virologiska svaret skall därför noggrant kontrolleras hos patienter med ökat dosintervall (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Patienter med icke dekompenenserad cirrhos

På grund av begränsade data (cirka 3% av alkoholiserade patienter hade cirrhos) ska telbivudin användas med speciell försiktighet till patienter med cirrhos. Dessa patienter ska monitoreras noggrant under och efter avslutad behandling med avseende på kliniska, biokemiska och virologiska parametrar associerade till hepatit B.

Patienter med dekompenenserad cirrhos

Adekvata effekt- och säkerhetsdata från behandling av patienter med dekompenenserad cirrhos saknas.

Patienter med tidigare exponering för nukleosid- och nukleotidanaloger

In vitro var telbivudin inte verksamt mot HBV-stammar innehållande mutationerna rtM20V/rtL180M eller rtM204I (se avsnitt 5.1). Telbivudin som monoterapi är inte ett alternativ för patienter med etablerad lamivudinresistent hepatit B-infektion. Patienter som inte har uppnått virologiskt svar efter mer än 24 veckors lamivudinbehandling kommer sannolikt inte ha nytta av behandling med telbivudin i monoterapi. För närvarande saknas kliniska data som är tillräckliga för att utvärdera nyttan och risken med ett byte till telbivudin hos lamivudinbehandlade patienter som har uppnått fullständig viral suppression med lamivudin.

Det finns inga data om telbivudinbehandling hos patienter med säkerställd adefovirresistent singel-mutation av rtN236T eller A181V hos hepatit B-virus. Resultat från cellbaserade undersökningar visar att substitutionen A18V, som associeras med adefovirresistens, hade en 1,5- till cirka 4-faldigt minskad känslighet för telbivudin.

Levertransplanterade patienter

Säkerhet och effekt av telbivudin hos levertransplanterade patienter är okänd.

Äldre

Kliniska studier med telbivudin omfattade inte tillräckligt stort antal patienter ≥ 65 år för att kunna fastställa eventuella skillnader i behandlingssvaret jämfört med yngre patienter. Försiktighet måste i allmänhet iakttas vid förskrivning av Sebivo till äldre, med tanke på den högre frekvensen av nedsatt njurfunktion på grund av annan samtidig sjukdom eller samtidig användning av andra läkemedel.

Andra speciella patientgrupper

Sebivo har inte undersökts hos hepatit B-patienter med simultana infektioner med andra virus (t.ex. HIV) eller patienter med samtidig infektion med humant immunbristsvirus [HIV], hepatit C-virus [HCV] eller hepatit D-virus [HDV]).

Allmänt

Patienterna bör upplysas om att behandling med Sebivo inte har visats minska risken för överföring av HBV till andra personer genom sexuell kontakt eller blodkontamination.

Telbivudin rekommenderas inte att ges tillsammans med lamivudin då det i en fas II studie observerades att behandlingssvaret var lägre vid kombinationsbehandling med telbivudin och lamivudin än med telbivudin ensamt.

Det finns för närvarande inga effekt- eller säkerhetsdata vid kombinationsbehandling med telbivudin och andra antivirala läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och andra interaktioner

Eftersom telbivudin huvudsakligen utsöndras via njurarna kan administrering av Sebivo i kombination med substanser som påverkar njurfunktionen (såsom aminoglykosider, loopdiuretika, platina föreningar, vancomycin, amfoteri B) förändra plasmakoncentrationerna av telbivudin och/eller den samtidigt administrerade substansen. Försiktighet skall iakttas vid administrering av telbivudin i kombination med dessa läkemedel. Telbivudins farmakokinetik vid steady state var oförändrad efter administrering av multipla doser i kombination med lamivudin, adefovirdipivoxil, tenofoviridisoproxilfumarat, ciklosporin eller pegylerat interferon alfa-2a. Dessutom förändrar telbivudin inte farmakokinetiken för lamivudin, adefovirdipivoxil, tenofoviridisoproxilfumarat eller ciklosporin. Ingen definitiv slutsats kunde dras avseende telbivudins effekter på farmakokinetiken hos pegylerat interferon, på grund av stora, interindividuella variationer i koncentrationerna av pegylerat interferon alfa-2a. En klinisk studie där kombinationen telbivudin, 600 mg dagligen, och pegylerat interferon alfa-2a, 180 mikrogram en gång per vecka givet subkutant, studerades tyder på att kombinationen är förknippad med en ökad risk att utveckla perifer neuropati. Mekanismen bakom dessa händelser är inte känd (se avsnitt 4.4). Kombinationen av telbivudin med någon produkt som innehåller interferon alfa är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Telbivudin är inte ett substrat för, hämmare eller inducerare av cytokrom P450 (CYP450)-enzymsystemet (se avsnitt 5.2). Risken för CYP450-medierade läkemedelsinteraktioner med Sebivo är därför låg.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Studier på dräktiga råttor och kaniner visade att telbivudin går över till placenta. Studier på dräktiga kaniner visade på för tidig förlossning och/eller spontanabort, sekundärt till modertoxicitet.

Begränsat med klinisk data (från mindre än 300 graviditeter) efter exponering av telbivudin under första trimestern visar inte på någon missbildande toxicitet och en stor mängd data (från mer än 1000 graviditeter) efter exponering under andra och tredje trimestern visar inte på någon foster/neonataltoxicitet.

Sebivo skall användas under graviditet endast om nyttan för modern överväger den eventuella risken för fostret.

Exponering av telbivudin i andra och/eller tredje trimestern av graviditeten har i litteraturen visat sig minska risken för överföring av HBV från moder till barn om telbivudin ges som tillägg till immunglobulin och vaccin mot Hepatit B.

Amning

Telbivudin utsöndras i bröstmjolk hos råttor. Det är inte känt om telbivudin utsöndras i human bröstmjolk. Kvinnor skall inte amma under behandling med Sebivo.

Fertilitet

Kliniska data saknas på effekten av telbivudin på fertiliteten hos män eller kvinnor. I reproduktionstoxikologiska studier på vuxna djur var fertiliteten något nedsatt då både han- och honråttor fick telbivudin. De ogynnsamma effekterna på fertiliteten var större i en separat studie på juvenila djur där båda kön fick telbivudin (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sebivo har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bedömningen av biverkningarna baseras huvudsakligen på två studier, NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015, i vilka 1 699 patienter med kronisk hepatit B fick dubbelblind behandling med telbivudin 600 mg/dag (n = 847) eller lamivudin (n = 852) i upp till 104 veckor.

De kliniska studierna om 104 veckor klassificerades vanligen de rapporterade biverkningarna som lindriga eller måttliga i svårighetsgrad. De vanligast förekommande biverkningarna var förhöjt kreatinkinase (CK)-värde i blodet grad 3 eller 4 (6,8 %), trötthet (4,4 %), huvudvärk (3,0 %) och illamående (2,6 %).

Tabell över biverkningar

Av Tabell 2 framgår biverkningar i enlighet med MedDRA-systemet för organklass och frekvens. Frekvensen definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar

Metabolism och nutrition	
Sällsynta*	Laktacidosis
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk
Mindre vanliga	Perifer neuropati, smakförändring, parestesier, ischias
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré, förhöjt lipasvärde, illamående, buksmärta
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Myopati/myosit, artralgi, myalgi, smärta i extremiteterna, ryggsmärta, muskelspasm, nacksmärta, flanksmärta
Sällsynta*	Rhabdomyolys
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet
Mindre vanliga	Sjukdomskänsla
Undersökningar	
Vanliga	Förhöjt kreatinkinasvärde, förhöjt alaninaminotransferasvärde, förhöjt amylasvärde
Mindre vanliga	Förhöjt aspartataminotransferasvärde

* Denna biverkning har identifierats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning men har inte observerats i kontrollerade kliniska prövningar. Frekvensen uppskattades från en statistisk beräkning som baserades på det totala antalet patienter som exponerats för telbivudin i kliniska prövningar (n = 8 914).

Beskrivning av vissa biverkningar

Kreatinkinasförhöjning

Förhöjda CK-värden grad 3 eller 4 ($> 7 \times \text{ULN}$) förekom hos 12,6 % av de telbivudinbehandlade patienterna (n = 847) och hos 4,0 % av de lamivudinbehandlade patienterna (n = 846) efter 104 veckors behandling vid en sammanslagen analys av NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015. De flesta CK-ökningarna var asymtomatiska och CK-värdena hade i allmänhet gått tillbaka vid nästa besök vid fortsatt behandling.

ALAT-stegringar

Förekomsten av ALAT-stegringar (flares) under behandling i de två behandlingsarmarna enligt definition från AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (ALAT-ökning $> 2 \times$ baseline och $> 10 \times \text{ULN}$) framgår av Tabell 3 nedan.

Tabell 3 Sammanfattning av ALAT-stegringar under behandling – sammanslagning av studierna NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015

ALAT-stegring: ALAT-ökning >2x baseline och >10x ULN	lamivudin n/N (%)	telbivudin n/N (%)
Totalt	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Baseline till vecka 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Vecka 24 till studiens slut	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Upprepad kontroll av leverfunktionen rekommenderas under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Exacerbationer av hepatit B efter avslutad behandling

Allvarliga akuta exacerbationer av hepatit B har rapporterats hos patienter som avbrutit behandling av hepatit B inklusive behandling med telbivudin (se avsnitt 4.4).

Incidensen av alaninaminotransferas (ALAT)-stegringar efter behandlingen i de två behandlingsarmarna beskrivs ytterligare i Tabell 4 nedan.

Tabell 4 Sammanfattning av ALAT-stegringar efter behandling – sammanslagning av studierna NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015

	lamivudin n/N (%)	telbivudin n/N (%)
ALAT-stegring		
ALAT-ökning >2x baseline och >10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Resultat efter 208 veckor

Efter 104 veckors telbivudinbehandling fortsatte 78 % av patienterna (530/680) från studien NV-02B-007 (GLOBE) och 82 % (137/167) av patienterna från studien NV-02B-015 in i förlängningsstudien CLDT600A2303 (se avsnitt 5.1) för ytterligare behandling i upp till 208 veckor. Säkerheten på lång sikt följdes hos 655 patienter, därav 318 från NV-02B-007 (GLOBE) och 137 från NV-02B-015. Den sammantagna säkerhetsprofilen från den poolade analysen upp till 104 och 208 veckor var jämförbar. CK-förhöjningar grad 3 eller 4 inträffade ånyo hos 15,9 % av de patienter som behandlades med telbivudin i 208 veckor. De flesta av CK-förhöjningarna grad 3 eller 4 var asymtomatiska och övergående.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.4 Överdoser

Det finns ingen information om avsiktlig överdosering av telbivudin, men en studiepatient fick oavsiktligt en överdos, som var asymtomatisk. Testade doser upp till 1 800 mg/dag, vilket är tre gånger högre dos än den rekommenderade dagliga dosen, har tolererats väl. En högsta tolererad dos av telbivudin har inte fastställts. Vid överdosering skall Sebivo utsättas, och lämplig, understödjande standardbehandling insättas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosid- och nukleotidanaloger, ATC-kod: J05AF11

Verkningsmekanism

Telbivudin är en syntetisk tymidin nukleosidanalogue med aktivitet mot HBV-DNA-polymeras. Den fosforyleras effektivt av cellulära kinaser till den aktiva trifosfatformen, som har en intracellulär halveringstid på 14 timmar. Genom att konkurrera med det naturliga substratet tymidin 5'-trifosfat hämmar telbivudin-5'-trifosfat HBV-DNA-polymeras (omvänt transkriptas). Inkorporering av telbivudin-5'-trifosfat i viralt DNA orsakar avbrott i DNA-kedjan, vilket resulterar i hämning av HBV-replikationen.

Farmakodynamisk effekt

Telbivudin hämmar både HBVs syntes av första strängen ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) och andra strängen ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) och visar en tydlig preferens för att hämma andrasträngsproduktion. Däremot hämmade inte telbivudin-5'-trifosfat cellulärt DNA-polymeras α , β eller γ vid koncentrationer upp till $100 \mu M$. I analyser av mitokondriell struktur, funktion och DNA-innehåll visade inte telbivudin någon väsentlig toxisk effekt vid koncentrationer upp till $10 \mu M$ och ökade inte mjölksyraproduktionen *in vitro*.

Telbivudins antivirala aktivitet *in vitro* undersöktes i den HBV-uttryckande, humana hepatomcellinjen 2.2.15. Den koncentration av telbivudin som effektivt hämmade 50 % av virussyntesen (EC_{50}) var cirka $0,2 \mu M$. Telbivudins antivirala aktivitet är specifik för hepatit B-virus och besläktade hepadnavirus. Telbivudin är inte aktivt mot HIV *in vitro*. Den avsaknade aktiviteten av telbivudin mot HIV har inte utvärderats i kliniska studier. Övergående sänkningar av HIV-1 RNA har rapporterats hos ett litet antal patienter efter administrering av telbivudin i frånvaro av antiretroviral terapi. Den kliniska betydelsen av dessa sänkningar har inte fastställts.

Klinisk erfarenhet

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling (104 veckor) av Sebivo har utvärderats i två kontrollerade kliniska studier som inkluderade 1 699 patienter med kronisk hepatit B (NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015).

Studien NV-02B-007 (GLOBE)

Studien NV-02B-007 (GLOBE) är en randomiserad, dubbelblind, multinationell, fas III-studie där telbivudin jämfördes med lamivudin under en behandlingsperiod om 104 veckor med 1 367 nukleosidnaiva HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter med kronisk hepatit B. Majoriteten av de rekryterade patienterna var asiater. De vanligaste HBV genotyperna var B (26 %) och C (51 %). Ett litet antal (totalt 98) kaukasiska patienter behandlades med telbivudin. Den primära analysen utfördes efter det att alla patienterna hade uppnått vecka 52.

HBeAg-positiva patienter: Genomsnittsåldern hos patienterna var 32 år; 74 % var män, 82 % asiater, 12 % kaukasier, och 6 % hade tidigare fått behandling med alfa-interferon.

HBeAg-negativa patienter: Genomsnittsåldern hos patienterna var 43 år; 79 % var män, 65 % asiater, 23 % kaukasier, och 11 % hade tidigare fått behandling med alfa-interferon.

Kliniska resultat vid vecka 52

Endpoint för klinisk och virologisk effekt undersöktes separat hos de HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patientgrupperna. Primär endpoint för terapeutiskt svar var en sammansatt, serologisk endpoint som krävde suppression av HBV-DNA till $<5 \log_{10}$ kopior/ml i förening med antingen förlust av serum-HBeAg eller normaliserat ALAT-värde. Sekundär endpoint inkluderade histologiskt svar, normalisering av ALAT och olika mätningar av den antivirala effekten.

Oavsett egenskaper vid baseline visade de flesta av patienterna som behandlades med Sebivo histologiskt, virologiskt, biokemiskt och serologiskt behandlingssvar. ALAT $>2x$ ULN och HBV-DNA $<9 \log_{10}$ kopior/ml vid baseline var associerade med högre grad av HBeAg-serokonversion hos de HBeAg-positiva patienterna. Patienter som uppnådde HBV-DNA-nivåer om $<3 \log_{10}$ kopior/ml vid 24 veckor svarade optimalt på behandling; omvänt visade patienter med HBV-DNA-nivåer om $>4 \log_{10}$ kopior/ml vid 24 veckor mindre gynnsamt terapisvar vid vecka 52.

Hos HBeAg-positiva patienter var telbivudin överlägset lamivudin i terapisvar (75,3 % mot 67,0 % svarade på behandlingen; $p = 0,0047$). Hos HBeAg-negativa patienter var telbivudin inte bättre än lamivudin (75,2 % och 77,2 % svarade på behandlingen; $p = 0,6187$). Kaukasisk etnicitet var associerat med lägre behandlingssvar mot båda antivirala medlen som användes i studien NV-02B-007 (GLOBE); den kaukasiska patientpopulationen var dock mycket begränsad ($n = 98$).

Vid vecka 24 uppnådde 203 HBeAg-positiva och 177 HBeAg-negativa studiepatienter icke-påvisbara HBV-DNA-nivåer. Av dessa HBeAg-positiva studiepatienter uppnådde 93 % icke-påvisbara HBV-DNA-nivåer, 39 % serokonversion av HBeAg och 90 % normaliserade ALAT-värden vid vecka 52; 0,5 % uppvisade resistens vid vecka 48. På samma sätt uppnådde 96 % av de HBeAg-negativa studiepatienterna icke-påvisbara HBV-DNA-nivåer och 79 % normaliserade ALAT-värden vid vecka 52; 0 % uppvisade resistens vid vecka 48.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Av Tabell 5 framgår utvalda virologiska, biokemiska och serologiska mätresultat och av Tabell 6 framgår histologiskt svar.

Tabell 5 Virologisk, biokemisk och serologisk endpoint vid vecka 52 i studien NV-02B-007 (GLOBE)

Svarsparameter	HBeAg-positiva (n = 921)		HBeAg-negativa (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Genomsnittlig HBV-DNA-reduktion från baseline ($\log_{10}$ kopior/ml) $\pm$ SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
Antal patienter i % med icke påvisbart HBV-DNA med PCR	60 %*	40 %	88 %*	41 %
ALAT-normalisering ⁴	77 %	75 %	74 %	79 %
HBeAg-serokonversion ⁴	23 %	22 %	-	-
HBeAg-förlust ⁵	26 %	23 %	-	-

¹ SEM: Standard error of mean

² Roche COBAS Amplicor® PCR Assay (lägre kvantifieringsgräns ≤ 300 kopior/ml).

³ HBeAg-positiva n = 443 och 444, HBeAg-negativa n = 219 och 219, för telbivudin- respektive lamivudingruppen. Skillnaden i populationer orsakas av att patienter avslutade studien i förtid och att HBV-DNA värden saknades vid vecka 52.

⁴ HBeAg-positiva n = 440 och 446, HBeAg-negativa n = 203 och 207, för telbivudin- respektive lamivudingruppen. Normalisering av ALAT-värden undersöktes endast hos patienter med ALAT > ULN vid baseline.

⁵ n = 432 och 442, för telbivudin- respektive lamivudingruppen. HBeAg-serokonversion och HBeAg-förlust undersöktes endast hos patienter positiva för HBeAg vid baseline.

*p < 0,0001

Tabell 6 Histologisk förbättring och förändring i Ishak fibrosskala vid vecka 52 i studien NV-02B- 007 (GLOBE)

	HBeAg-positiva (n = 921)		HBeAg-negativa (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudin 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 207) ¹
Histologiskt svar²				
Förbättring	71 %*	61 %	71 %	70 %
Ingen förbättring	17 %	24 %	21 %	24 %
Ishak fibrosskala³				
Förbättring	42 %	47 %	49 %	45 %
Ingen förändring	39 %	32 %	34 %	43 %
Försämring	8 %	7 %	9 %	5 %
Utebliven biopsi vid vecka 52	12 %	15 %	9 %	7 %
¹ Patienter med $\geq$ en dos av studieläkemedlet och med bedömningsbar leverbiopsi och Knodell Histological Activity Index (HAI) score >3 vid baseline. ² Histologiskt svar definierat som en reduktion med ≥ 2 poäng enligt Knodell nekroinflammations-skala jämfört med ingångsvärdet, och utan försämring i Knodell fibrosskala. ³ För Ishak fibrosskala definierades förbättring, som en reduktion med ≥ 1 poäng vid vecka 52, jämfört med ingångsvärdet. *p = 0,0024				

Kliniska resultat vid vecka 104

Sammantaget överensstämmer de kliniska resultaten vid vecka 104 med dem vid vecka 52 för telbivudinbehandlade patienter och en varaktig effekt visades för telbivudinbehandlade patienter med fortsatt behandling.

Hos HBeAg-positiva patienter uppvisades det större skillnader mellan telbivudin och lamivudin vid vecka 104 avseende terapeutiskt svar (63 % mot 48 %; p < 0,0001) och sekundära endpoints (genomsnittlig HBV DNA-reduktion log₁₀: -5,74 mot -4,42; p < 0,0001, icke påvisbart HBV-DNA: 56 % mot 39 %; p < 0,0001 och ALAT-normalisering 70 % mot 62 %). En tendens till en högre grad av HBeAg-förlust (35 % mot 29 %) och serokonversion (30 % mot 25 %) observerades också för telbivudin. I den subgrupp patienter som hade ALAT-nivåer ≥ 2 x ULN vid baseline (320), uppnådde dessutom en signifikant högre andel telbivudinbehandlade patienter HBeAg-serokonversion vid vecka 104 jämfört med lamivudinbehandlade (36 % mot 28 %).

Hos HBeAg-negativa patienter var skillnaderna för terapeutiskt svar (78 % mot 66 %) och sekundära endpoints (genomsnittlig HBV DNA-reduktion log₁₀: -5,00 mot -4,17 och andelen icke påvisbart HBV-DNA: 82 % mot 57 %; p < 0,0001) högre för telbivudin upp till vecka 104. Graden av ALAT-normalisering var fortsatt högre vid vecka 104 (78 % mot 70 %).

Predikterbarhet vid vecka 24

Vid vecka 24 uppnådde 203 HBeAg-positiva (44 %) och 177 HBeAg-negativa (80 %) telbivudinbehandlade patienter icke-påvisbara HBV DNA-nivåer.

För både HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter var HBV DNA-resultaten vid vecka 24 en prediktor för positiv långtidseffekt. Telbivudinbehandlade patienter som hade icke påvisbart HBV-DNA med PCR vid vecka 24 hade den högsta graden av icke påvisbart HBV-DNA och HBeAg-serokonversion (hos HBeAg-positiva patienter) och sammantaget den lägsta graden av virologiskt genombrott vid vecka 104.

Behandlingsresultaten vid vecka 104, baserat på HBV DNA-nivåer vid vecka 24, för både HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter redovisas i Tabell 7.

Tabell 7 Huvudsakliga endpoints vid vecka 104 utifrån HBV DNA-nivåer i serum hos telbivudinbehandlade patienter vid vecka 24 i studien NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA-nivåer vid vecka 24	Resultat av huvudsakliga endpoints vid vecka 104 baserat på resultaten vid vecka 24				
	Terapeutiskt svar	HBV DNA-icke påvisbart	HBeAg-serokonversion	ALAT-normalisering	Virologiskt genombrott*
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
HBeAg-positiva					
<300 kopior/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopior/ml till <3 log ₁₀ kopior/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopior/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/185 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negativa					
<300 kopior/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopior/ml till <3 log ₁₀ kopior/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopior/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = not applicable

* Virologiskt genombrott: definierat som ≥ 4 log över det lägsta värdet vid vecka 104.

Studie NV-02B-015

Resultaten avseende effekt och säkerhet i studien NV-02B-007 (GLOBE) bekräftades i NV-02B-015-studien. Detta är en randomiserad, dubbelblind fas III-studie av telbivudin 600 mg en gång dagligen jämfört med lamivudin 100 mg en gång dagligen under en behandlingsperiod om 104 veckor hos 332 nukleosidnaïva, HBeAg-positiva och HBeAg-negativa kinesiska patienter med kronisk hepatit B.

Studie CLDT600A2303 - Kliniska resultat under 208 veckor

CLDT600A2303 var en öppen förlängningsstudie om 104 veckor på patienter med kompenserad kronisk hepatit B som tidigare behandlats med telbivudin i 2 år, där patienter från studierna NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015 ingick. Studien gav resultat avseende effekt och säkerhet efter 156 och 208 veckors kontinuerlig telbivudinbehandling. Patienter med icke detekterbart HBV-DNA vid vecka 24 hade bättre resultat efter 156 och 208 veckor (Tabell 8).

Tabell 8 Effektanalys utifrån sammanslagna data från studierna NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 och CLDT600A2303

	Vecka 52	Vecka 104	Vecka 156	Vecka 208
HBeAg-positiva patienter (n = 293*)				
Kvarstående icke detekterbart HBV-DNA (<300 kopior/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	75,0 % (163/214)
Kvarstående icke detekterbart HBV-DNA (<300 kopior/ml) med icke detekterbart HBV-DNA vid vecka 24	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (130/150)	87,9 % (109/124)
Frekvens kumulativ HBeAg-serokonversion (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Frekvens kumulativ HBeAg-serokonversion hos patienter med icke detekterbart HBV-DNA vid vecka 24 (%)	40,1 % (65/162)	52,5 % (85/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Kvarstående ALAT-normalisering	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
HBeAg-negativa patienter (n = 209*)				
Kvarstående icke detekterbart HBV-DNA (<300 kopior/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
Kvarstående icke detekterbart HBV-DNA (<300 kopior/ml) med icke detekterbart HBV-DNA vid vecka 24	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Kvarstående ALAT-normalisering	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

* Populationen utan virusresistens vid inträdet i studien CLDT600A2303 bestod av 502 patienter (293 HBeAg-positiva och 209 HBeAg-negativa).

Studie CLDT600ACN04E1 - Effekterna av behandling på leverhistologi

I studien CLDT600ACN04E1 utvärderades 57 patienter med parade leverbiopsier tillgängliga vid baseline och efter en genomsnittlig behandlingstid på 260,8 veckor avseende förändringar i leverhistologi (38 HBeAg-positiva och 19 HBeAg-negativa patienter).

- Genomsnittligt poäng på Knodells nekroinflammationsskala vid baseline var 7,6 (SD 2,9) och förbättrades ($p < 0,0001$) till 1,4 (SD 0,9) med en genomsnittlig förändring på -6,3 (SD 2,8).
- Knodells nekroinflammationspoäng på ≤ 3 (ingen eller minimal nekroinflammation) observerades hos 98,2 % (56/57) av patienterna.
- Genomsnittligt Ishak-poäng vid baseline på 2,2 (SD 1,1) förbättrades ($p < 0,0001$) till 0,9 (SD 1,0) med en genomsnittlig förändring på -1,3 (SD 1,3). Ishak fibrospoäng på ≤ 1 (ingen eller minimal fibros) observerades hos 84,2 % (48/57) av patienterna.

Förändringarna av Knodells nekroinflammationspoäng och Ishak-poäng var likartade för HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter.

CLDT600A2303 - Varaktighet hos HBeAg-svaret efter behandling

I studien CLDT600A2303 ingick HBeAg-positiva patienter från studierna NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015 för uppföljning efter avslutad behandling. Dessa patienter hade avslutat ≥ 52 veckors telbivudinbehandling, och uppvisat HBeAg-förlust i ≥ 24 veckor med HBV DNA $< 5 \log_{10}$ kopior/ml vid sista besöket under behandlingen. Medianvärdet för behandlingstiden var 104 veckor. Efter en uppföljningsperiod utan behandling under i median 120 veckor, uppvisade majoriteten av HBeAg-positiva telbivudinbehandlade patienter kvarstående HBeAg-förlust (83,3 %; 25/30) och kvarstående HBeAg-serokonversion (79,2 %; 19/24). Patienter med kvarstående HBeAg-serokonversion hade en genomsnittlig HBV-DNA på $3,3 \log_{10}$ kopior/ml och 73,7 % hade HBV DNA $< 4 \log_{10}$ kopior/ml.

Klinisk resistens

Test av genotypisk resistens utfördes i studien NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) hos patienter med virologiskt återfall (konfirmerad ökning på $\geq 1 \log_{10}$ kopior/ml HBV-DNA från lägsta värde).

Vecka 48 hade 5 % (23/458) av de HBeAg-positiva och 2 % (5/222) av de HBeAg-negativa patienterna fått virologiskt återfall med detekterbara HBV-resistensmutationer.

Studierna NV-02B-007 (GLOBE) och CLDT600A2303 - kumulativ genotypisk resistens

Den ursprungliga analysen av kumulativ genotypisk resistens vecka 104 och vecka 208 baserades på ITT-populationen och omfattade alla patienter som behandlades under 4 år, oavsett HBV-DNA-nivå. Av de 680 telbivudinpatienter som initialt inkluderades i den pivotala studien NV-02B-007 (GLOBE) övergick 517 (76 %) till studie CLDT600A2303 för fortsatt behandling med telbivudin i upp till 208 veckor. Av dessa 517 patienter hade 159 (varav 135 var HBeAg-positiva och 24 HBeAg-negativa) icke detekterbart HBV-DNA.

Den kumulativa genotypiska resistensen vecka 104 var 25,2 % (115 av 458) hos HBeAg-positiva patienter och 10,8 % (24 av 222) hos HBeAg-negativa patienter.

I den totala ITT-populationen var kumulativ resistens år 4 för HBeAg-positiva patienter 40,8 % (131/321) och för HBeAg-negativa patienter 18,9 % (37/196).

Kumulativ genotypisk resistens bedöms även med hjälp av en matematisk modell där endast patienter med icke detekterbart HBV-DNA i början av respektive år inräknades. Kumulativ resistens år 4 var 22,3% för HBeAg-positiva patienter och 16,0% för HBeAg-negativa patienter i denna analys.

Hos patienter med virologiskt genombrott vid vecka 104 i NV-02B-007 (GLOBE) var graden av resistens lägre hos patienter med HBV DNA-nivåer < 300 kopior/ml vid vecka 24 än hos patienter med HBV DNA-nivåer ≥ 300 kopior/ml. Hos HBeAg-positiva patienter med HBV DNA-nivåer < 300 kopior/ml vid vecka 24 var resistensen 1 % (3/203) vid vecka 48 och 9 % (18/203) vid vecka 104, medan resistensen hos patienter med HBV DNA-nivåer ≥ 300 kopior/ml var 8 % (20/247) vid vecka 48 och 39 % (97/247) vid vecka 104. Hos HBeAg-negativa patienter med HBV DNA-nivåer < 300 kopior/ml vid vecka 24 var resistensen 0 % (0/177) vid vecka 48 och 5 % (9/177) vid vecka 104, medan resistensen hos patienter med HBV DNA-nivåer ≥ 300 kopior/ml var 11 % (5/44) vid vecka 48 och 34 % (15/44) vid vecka 104.

Genotypiskt mutationsmönster och korsresistens

Genotypisk analys av 203 utvärderbara prov med HBV-DNA $\geq 1\,000$ kopior/ml vid vecka 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) visade att telbivudinresistens framförallt var associerad med mutation av rtM204I. Mutation av rtL180M och rtL80I/V förekom ofta medan rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I och rtA200V var sällan förekommande. Faktorer vid baseline som associeras med utveckling av genotypisk läkemedelsresistens omfattar: behandling med lamivudin, höga HBV-DNA-nivåer, låga serum-ALAT-nivåer och hög kroppsvikt/BMI. Parametrar som predikerade uppkomst av läkemedelsresistent virus vecka 104 var HBV-DNA-nivåer > 300 kopior/ml och förhöjt serum-ALAT.

Genotypisk analys av 50 HBV-isolat från telbivudinbehandlade patienter vid vecka 208 (CLDT600A2303) visade en liknande resistensprofil som rapporterats vid vecka 104. Ändringar vid position 80 samt 180 och vid polymorfa positioner 91 samt 229, detekterades genomgående i sekvenser som ger M204I-mutation, vilket medför genotypisk resistens. Dessa mutationer är sannolikt kompenserande mutationer. En isolerad rtM204V-mutation och två rtM204I/V/M-mutationer rapporterades hos telbivudinbehandlade patienter som fick viralt genombrott upp till vecka 208. Ingen ny mutation rapporterades.

Korsresistens har observerats bland HBV-nukleosidanaloger (se avsnitt 4.4). I cellbaserade analyser visade lamivudinresistenta HBV-stammar, som innehöll antingen rtM204I-mutation eller rtL180M/rtM204V dubbelmutation, en $\geq 1\ 000$ -faldigt minskad känslighet för telbivudin. HBV som kodar för adefovirresistenta mutationer vid antingen rtN236T eller rtA181V hade en cirka 0,3- respektive 4-faldigt förändrad känslighet för telbivudin i cellkultur (se avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Telbivudins farmakokinetik vid engångsdos och multipla doser studerades hos friska individer och hos patienter med kronisk hepatit B. Telbivudins farmakokinetik utvärderades inte med den rekommenderade dosen 600 mg hos patienter med kronisk hepatit B. Telbivudins farmakokinetik är dock likartad för båda patientgrupperna.

Absorption

Efter peroral administrering av en engångsdos om 600 mg telbivudin till friska individer ($n = 42$) var den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) av telbivudin $3,2 \pm 1,1\ \mu\text{g/ml}$ (medel $\pm$ SD), och den inträffade cirka 3,0 timmar efter doseringen. Areal under plasmakoncentrationstidskurvan för telbivudin ($\text{AUC}_{0-\infty}$) var $28,0 \pm 8,5\ \mu\text{g}\cdot\text{tim/ml}$ (medel $\pm$ SD). Den inter-individuella variabiliteten (CV %) för systemisk exponering ($C_{\max}$, AUC) var i allmänhet cirka 30 %.

Effekten av föda på peroral absorption

Telbivudins absorption och exponering var opåverkade när en engångsdos om 600 mg administrerades tillsammans med föda.

Distribution

Telbivudins bindning *in vitro* till humana plasmaproteiner är låg (3,3 %).

Metabolism

Inga metaboliter av telbivudin upptäcktes efter administrering av ^{14}C -telbivudin till människa. Telbivudin är inte ett substrat för, hämmare eller inducerare av cytokrom-P450 (CYP450)-enzymsystemet.

Eliminering

Efter att ha uppnått maximal plasmakoncentrationen avklingade plasmakoncentrationen av telbivudin på ett biexponentiellt sätt med en terminal halveringstid ($t_{1/2}$) för elimination om $41,8 \pm 11,8$ timmar. Telbivudin elimineras primärt genom utsöndring i urinen av oförändrad substans. Telbivudins njurclearance närmar sig normal, glomerulär filtreringshastighet, vilket talar för att filtration är den huvudsakliga eliminationsvägen. Cirka 42 % av dosen återvinns i urinen under 7 dagar efter en peroral engångsdos av 600 mg telbivudin. Eftersom utsöndring via njurarna är den dominerande elimineringsvägen, krävs justering av dosintervallet för patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion och för dem som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.2).

Linjäritet/icke-linjäritet

Telbivudins farmakokinetik är dosproportionell inom området 25-1 800 mg. Steady state uppnåddes 5-7 dagar efter administrering en gång dagligen, med en cirka 1,5-faldig ackumulering av den systemiska exponeringen, vilket talar för en effektiv ackumuleringshalveringstid om cirka 15 timmar. Efter administrering en gång dagligen av 600 mg telbivudin var dalkoncentrationerna i plasma vid steady state cirka 0,2-0,3 µg/ml.

Speciella patientgrupper

Kön

Det finns inga väsentliga, könsrelaterade skillnader i telbivudins farmakokinetik.

Ras

Det finns inga väsentliga, rasrelaterade skillnader i telbivudins farmakokinetik.

Barn och äldre (≥65 år)

Inga farmakokinetikstudier har utförts på barn eller äldre.

Nedsatt njurfunktion

Telbivudins farmakokinetik efter en engångsdos (200, 400 och 600 mg) har studerats hos patienter (med kronisk hepatit B) med olika grader av nedsatt njurfunktion (med avseende på kreatininclearance). Baserat på resultaten i Tabell 9, rekommenderas justering av dosintervallet för telbivudin hos patienter med kreatininclearance <50 ml/min (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Tabell 9 Telbivudins farmakokinetikparametrar (mean ± SD) hos studiepatienter med olika grader av njurfunktion

	Njurfunktion (kreatininclearance i ml/min)				
	Normal (>80) (n = 8) 600 mg	Lätt nedsatt (50-80) (n = 8) 600 mg	Måttligt nedsatt (30-49) (n = 8) 400 mg	Gravt nedsatt (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Hemodialys (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•tim/ml)	28,5 ± 10,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL _{RENAL} (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

Hemodialyspatienter med nedsatt njurfunktion

Hemodialys (upp till 4 timmar) minskar den systemiska exponeringen för telbivudin med cirka 23 %. Efter justering av dosintervallet för kreatininclearance är ytterligare dosförändring inte nödvändig vid rutinmässig hemodialys (se avsnitt 4.2). Telbivudin bör administreras efter hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för telbivudin har studerats hos patienter (utan kronisk hepatit B) med olika grad av nedsatt leverfunktion och hos ett antal patienter med dekompenenserad leversjukdom. Inga signifikanta förändringar i farmakokinetiken för telbivudin sågs hos personer med nedsatt leverfunktion, jämfört med personer med normal leverfunktion. Resultaten från dessa studier tyder på att dosjustering inte är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier visade inte på någon karcinogen potential av telbivudin. Ingen antydning till direkt toxisk effekt av telbivudin sågs i reproduktionstoxikologiska standardstudier. Doser av telbivudin till kanin, som medförde 37 gånger högre exponering än hos människa vid den terapeutiska dosen (600 mg) orsakade en ökad incidens av spontanabort och för tidig förlösning. Denna effekt betraktades som sekundär till modertoxicitet.

Fertiliteten utvärderades i konventionella studier på råttor och som del i en toxikologisk studie på juvenila djur.

Hos vuxna råttor minskade fertiliteten då både han- och honrattor behandlades med telbivudin i doser om 500 och 1000 mg/kg/dag (lägre fertilitetsindex jämfört med samtidiga kontroller). Det var inga avvikelser avseende spermans morfologi eller funktion och testiklar och ovarier var histologiskt utan anmärkning.

Inga belägg för nedsatt fertilitet kunde ses i andra studier där antingen han- eller honrattor som behandlades med doser på upp till 2000 mg/kg/dag parade sig med obehandlade råttor (systemisk exponering var cirka 6-14 gånger högre än de som uppnås hos människa).

I den toxikologiska studien på juvenila djur behandlades råttor från dag 14 till dag 70 postpartum och parning skedde med råttor som fick samma behandling (ingen parning mellan syskon). Fertiliteten minskade hos par som fick ≥ 1000 mg/kg/dag, visat som minskat fertilitets- och parningsindex liksom minskad konceptionsgrad. Ovarie- och uterusparametrarna var emellertid opåverkade hos honor som parade sig framgångsrikt.

För effekter på fertilitets- och parningsparametrar kunde ingen NOAEL (no observed adverse effect level) till 250 mg/kg/dag, vilket ledde till exponeringsnivåer som är 2,5 till 2,8 gånger högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa med normal njurfunktion.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Natriumstärkelsepolykolat
Koloidal vattnsfri kiseloxid
Magnesiumstearat

Filmslagring

Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminium-blister

Förpackningsstorlekar: 28 eller 98 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 april 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 16 december 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sebivo 20 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 20 mg telbivudin.

Hjälpämne med känd effekt: En dos om 600 mg (30 ml) innehåller cirka 47 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar, ofärgad till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sebivo är indicerat för behandling av kronisk hepatit B hos vuxna med kompenserad leversjukdom och tecken på virusreplikation, kvarstående förhöjd alaninaminotransferasnivå (ALAT) i serum och histologiskt verifierad aktiv inflammation och/eller fibros.

Inledande av Sebivobehandling ska endast övervägas när användning av ett alternativt antiviralt medel med en högre genetisk barriär mot resistens inte finns tillgängligt eller inte är lämpligt.

Se avsnitt 5.1 för närmare information om den studie och de specifika patientdata som denna indikation baseras på.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen skall initieras av läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit B-infektion.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Sebivo är 30 ml en gång dagligen, vilket motsvarar en dos om 600 mg.

Uppföljning under behandling

Behandlingssvaret vid vecka 24 under pågående behandling har visats vara prediktivt för behandlingssvaret på längre sikt (se Tabell 7 i avsnitt 5.1). HBV-DNA-nivåerna bör kontrolleras efter 24 veckors behandling för att bekräfta fullständig virussuppression (HBV-DNA mindre än 300 kopior/ml). För patienter med detekterbart HBV-DNA efter 24 veckors behandling bör justering av behandlingen övervägas.

HBV-DNA bör kontrolleras var 6:e månad för att bekräfta fortsatt svar. Om patienterna vid något tillfälle efter det första behandlingssvaret testas positivt för HBV-DNA ska justering av behandlingen övervägas. Resistensbestämning ska vara vägledande för vad som är optimal behandling.

Behandlingstid

Den optimala behandlingstiden är ej känd. Avbrytande av behandlingen bör övervägas enligt följande:

- Hos HBeAg-positiva patienter utan cirrhos bör behandlingen pågå under minst 6-12 månader efter att serokonversion av HBeAg har bekräftats (HBeAg- och HBV-DNA-förlust med detektion av anti-HBe) eller tills HBsAg-serokonversion uppnås eller behandlingssvikt konstaterats. Efter avslutad behandling ska serum-ALAT och HBV DNA-nivåer följas regelbundet för att möjliggöra upptäckt av sent virologiskt recidiv.
- Hos HBeAg-negativa patienter utan cirrhos bör behandlingen fortsätta åtminstone tills HBsAg-serokonversion uppnås eller tills behandlingssvikt konstaterats. Vid långvarig behandling på mer än 2 år rekommenderas regelbunden utvärdering för att avgöra om valet av behandling är fortsatt lämpligt för patienten.

Glömd dos

Om patienten glömmar att ta en dos, kan den glömda dosen tas upp till 4 timmar före nästa schemalagda dos. Nästa dos bör tas vid ordinarie tidpunkt.

Äldre (över 65 år)

Det finns inga data som stöd för en specifik dosrekommendation för patienter över 65 år (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Justering av den rekommenderade dosen av telbivudin är inte nödvändig för patienter med kreatininclearance ≥ 50 ml/min. Dosen måste justeras för patienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inklusive hemodialyspatienter med terminal njursjukdom (ESRD). En reduktion av den dagliga dosen så som beskrivs i Tabell 1 nedan rekommenderas. Sebivo oral lösning bör användas vid en sådan dosreduktion, men om användning av oral lösning inte är möjlig kan Sebivo filmdragerade tabletter användas. Doseringen ska då justeras genom att dosintervallet mellan doserna utökas så som beskrivs i Tabell 1.

Tabell 1 Dosjustering av Sebivo hos patienter med nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Telbivudin 20 mg/ml oral lösning Daglig dosering	Telbivudin 600 mg filmdragerade tabletter Alternativ dosering med utökat dosintervall**
≥ 50	600 mg (30 ml) en gång dagligen	600 mg en gång dagligen
30-49	400 mg (20 ml) en gång dagligen	600 mg en gång varannan dag
< 30 (ej dialysberoende)	200 mg (10 ml) en gång dagligen	600 mg en gång var tredje dag
ESRD*	120 mg (6 ml) en gång dagligen	600 mg en gång var fjärde dag

*Terminal njursjukdom

**Om användning av oral lösning inte är möjlig

De föreslagna dosjusteringarna baseras på extrapolering och är möjligen inte optimal. Säkerhet och effektivitet med dessa riktlinjer för dosjustering har inte utvärderats kliniskt. Därför rekommenderas noggrann klinisk uppföljning av dessa patienter.

Patienter med ESRD

Hos patienter med ESRD skall Sebivo administreras efter hemodialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Justering av den rekommenderade dosen av Sebivo är inte nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Sebivo hos den pediatrika populationen har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Sebivo ska tas oralt, med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kombination av telbivudin med pegylerat eller standard interferon alfa (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Svår, akut exacerbation av kronisk hepatit B är relativt vanligt och kännetecknas av tillfälliga ökningar av ALAT i serum. Efter inledande av antiviral behandling kan serumnivåerna av ALAT stiga hos vissa patienter, allteftersom HBV-DNA-nivån i serum sjunker (se avsnitt 4.8). I genomsnitt förflöt 4-5 veckor innan exacerbation inträdde hos patienter som behandlades med telbivudin. På det hela taget inträffade ALAT-stegring oftare hos HBeAg-positiva patienter än hos HBeAg-negativa patienter. Hos patienter med kompenserad leversjukdom åtföljs vanligen inte denna ökning i serum-ALAT av förhöjda nivåer av serum bilirubin eller av andra tecken på lever dekomensation. Risken för lever dekomensation – och efterföljande exacerbation av hepatit – kan vara förhöjd hos patienter med cirrhos. Dessa patienter skall därför övervakas noggrant.

Exacerbation av hepatit har även rapporterats hos patienter efter utsättande av hepatit B-behandlingen. ALAT-stegringar efter behandlingen är vanligen följade av ökning av HBV-DNA nivåer i serum, och de flesta har visat sig vara självbegränsande. Allvarliga exacerbationer – ibland med dödlig utgång – har dock rapporterats efter avslutad sjukdomsbehandling. Leverfunktionen skall därför kontrolleras vid upprepade tillfällen med både klinisk uppföljning och laboratorieuppföljning under minst 6 månader efter avslutad hepatit B-behandling.

Laktacidosis

Sällsynta fall av laktacidosis har rapporterats med telbivudin efter godkännandet för försäljning. Fallen var i de flesta fall sekundära till andra allvarliga tillstånd (t ex rabdomyolys) och/eller associerat med muskelrelaterade händelser (t ex myopati, myositis). Vid dessa sekundära tillstånd var några fall också associerade med pankreatit, leversvikt/leversteatos och njursvikt. Några fall med dödlig utgång rapporterades när laktacidosis var sekundärt till rabdomyolys. Patienterna ska följas noggrant.

Behandling med telbivudin ska avbrytas vid metabolisk acidosis/laktacidosis med okänd etiologi. Godartade gastrointestinala symtom, såsom illamående, kräkningar och buksmärta, kan tyda på utveckling av laktacidosis.

Effekter på muskulaturen

Fall av myopati och myalgi har rapporterats flera veckor till månader efter påbörjad behandling med telbivudin (se avsnitt 4.8). Fall av rabdomyolys har rapporterats efter godkännandet för försäljning av telbivudin (se avsnitt 4.8).

Myopati, definierat som kvarstående, oförklarad muskelsvårhet och/eller muskelsvaghet, oavsett graden av ökning av kreatinkinase (CK), bör övervägas hos varje patient med diffus, oförklarlig myalgi, muskelömhets, muskelsvaghet eller myositis (definierat som myopati med histologiska bevis på muskelskada). Patienterna skall rådas att omedelbart rapportera ihållande oförklarlig muskelsvårhet, smärta, ömhets eller svaghet. Om något av dessa symtom rapporteras ska en detaljerad

muskelundersökning utföras för att utreda muskelfunktion. Behandlingen med telbivudin skall utsättas om myopati diagnostiseras.

Det är inte känt om risken för myopati är förhöjd om telbivudin administreras i kombination med andra läkemedel som associeras med myopati (t.ex. statiner, fibrater eller ciklosporin). Läkare som överväger samtidig behandling med andra läkemedel som associeras med myopati bör göra en noggrann nytta/risk-bedömning samt övervaka patienterna avseende tecken eller symtom som tyder på myopati.

Perifer neuropati

Perifer neuropati har rapporterats som en mindre vanlig biverkan hos patienter behandlade med telbivudin. Vid misstanke om perifer neuropati ska beslutet att behandla med telbivudin omprövas (se avsnitt 4.8).

En ökad risk för utveckling av perifer neuropati observerades i en studie då telbivudin och pegylerat interferon alfa-2a gavs i kombination (se avsnitt 4.5). En sådan förhöjd risk kan inte heller uteslutas för andra alfa interferon (pegylerade eller standard). Dessutom är nyttan av behandling med telbivudin och interferon alfa (pegylerat eller standard) i kombination för närvarande ej säkerställd. Därför är kombinationen av telbivudin med pegylerat eller standard interferon alfa kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Njurfunktion

Telbivudin elimineras huvudsakligen via njurarna, och därför rekommenderas justering av dosintervallet hos patienter med kreatininclearance <50 ml/min, inklusive hemodialyspatienter. Effekten med justering av dosintervallet har inte utvärderats kliniskt. Det virologiska svaret skall därför noggrant kontrolleras hos patienter med ökat dosintervall (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Patienter med icke dekompenenserad cirrhos

På grund av begränsade data (cirka 3% av alkoholiserade patienter hade cirrhos) ska telbivudin användas med speciell försiktighet till patienter med cirrhos. Dessa patienter ska monitoreras noggrant under och efter avslutad behandling med avseende på kliniska, biokemiska och virologiska parametrar associerade till hepatit B.

Patienter med dekompenenserad cirrhos

Adekvata effekt- och säkerhetsdata från behandling av patienter med dekompenenserad cirrhos saknas.

Patienter med tidigare exponering för nukleosid- och nukleotidanaloger

In vitro var telbivudin inte verksamt mot HBV-stammar innehållande mutationerna rtM20V/rtL180M eller rtM204I (se avsnitt 5.1). Telbivudin som monoterapi är inte ett alternativ för patienter med etablerad lamivudinresistent hepatit B-infektion. Patienter som inte har uppnått virologiskt svar efter mer än 24 veckors lamivudinbehandling kommer sannolikt inte ha nytta av behandling med telbivudin i monoterapi. För närvarande saknas kliniska data som är tillräckliga för att utvärdera nyttan och risken med ett byte till telbivudin hos lamivudinbehandlade patienter som har uppnått fullständig viral suppression med lamivudin.

Det finns inga data om telbivudinbehandling hos patienter med säkerställd adefovirresistent singel-mutation av rtN236T eller A181V hos hepatit B-virus. Resultat från cellbaserade undersökningar visar att substitutionen A18V, som associeras med adefovirresistens, hade en 1,5- till cirka 4-faldigt minskad känslighet för telbivudin.

Levertransplanterade patienter

Säkerhet och effekt av telbivudin hos levertransplanterade patienter är okänd.

Äldre

Kliniska studier med telbivudin omfattade inte tillräckligt stort antal patienter ≥ 65 år för att kunna fastställa eventuella skillnader i behandlingssvaret jämfört med yngre patienter. Försiktighet måste i allmänhet iaktas vid förskrivning av Sebivo till äldre, med tanke på den högre frekvensen av nedsatt njurfunktion på grund av annan samtidig sjukdom eller samtidig användning av andra läkemedel.

Andra speciella patientgrupper

Sebivo har inte undersökts hos hepatit B-patienter med samtidiga infektioner med andra virus (t.ex. HIV) eller patienter med samtidig infektion med humant immunbristvirus [HIV], hepatit C-virus [HCV] eller hepatit D-virus [HDV]).

Allmänt

Patienterna bör upplysas om att behandling med Sebivo inte har visats minska risken för överföring av HBV till andra personer genom sexuell kontakt eller blodkontamination.

Telbivudin rekommenderas inte att ges tillsammans med lamivudin då det i en fas II studie observerades att behandlingssvaret var lägre vid kombinationsbehandling med telbivudin och lamivudin än med telbivudin ensamt.

Det finns för närvarande inga effekt- eller säkerhetsdata vid kombinationsbehandling med telbivudin och andra antivirala läkemedel.

Hjälpämnen

Sebivo oral lösning innehåller cirka 47 mg natrium per 600 mg dos (30 ml), vilket bör beaktas för patienter som står på saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom telbivudin huvudsakligen utsöndras via njurarna kan administrering av Sebivo i kombination med substanser som påverkar njurfunktionen (såsom aminoglykosider, loopdiuretika, platina föreningar, vancomycin, amfotericin B) förändra plasmakoncentrationerna av telbivudin och/eller den samtidigt administrerade substansen. Försiktighet skall iaktas vid administrering av telbivudin i kombination med dessa läkemedel. Telbivudins farmakokinetik vid steady state var oförändrad efter administrering av multipla doser i kombination med lamivudin, adefovirdipivoxil, tenofovir disoproxilfumarat, ciklosporin eller pegylerat interferon alfa-2a. Dessutom förändrar telbivudin inte farmakokinetiken för lamivudin, adefovirdipivoxil, tenofovir disoproxilfumarat eller ciklosporin. Ingen definitiv slutsats kunde dras avseende telbivudins effekter på farmakokinetiken hos pegylerat interferon, på grund av stora, interindividuella variationer i koncentrationerna av pegylerat interferon alfa-2a. En klinisk studie där kombinationen telbivudin, 600 mg dagligen, och pegylerat interferon alfa-2a, 180 mikrogram en gång per vecka givet subkutant, studerades tyder på att kombinationen är förknippad med en ökad risk att utveckla perifer neuropati. Mekanismen bakom dessa händelser är inte känd (se avsnitt 4.4). Kombinationen av telbivudin med någon produkt som innehåller interferon alfa är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Telbivudin är inte ett substrat för, hämmare eller inducerare av cytokrom P450 (CYP450)-enzymsystemet (se avsnitt 5.2). Risken för CYP450-medierade läkemedelsinteraktioner med Sebivo är därför låg.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Studier på dräktiga råttor och kaniner visade att telbivudin går över till placenta. Studier på dräktiga kaniner visade på för tidig förlossning och/eller spontanabort, sekundärt till modertoxicitet.

Begränsat med klinisk data (från mindre än 300 graviditeter) efter exponering av telbivudin under första trimestern visar inte på någon missbildande toxicitet och en stor mängd data (från mer än 1000 graviditeter) efter exponering under andra och tredje trimestern visar inte på någon foster/neonataltoxicitet.

Sebivo skall användas under graviditet endast om nyttan för modern överväger den eventuella risken för fostret.

Exponering av telbivudin i andra och/eller tredje trimestern av graviditeten har i litteraturen visat sig minska risken för överföring av HBV från moder till barn om telbivudin ges som tillägg till immunglobulin och vaccin mot Hepatit B.

Amning

Telbivudin utsöndras i bröstmjolk hos råttor. Det är inte känt om telbivudin utsöndras i human bröstmjolk. Kvinnor skall inte amma under behandling med Sebivo.

Fertilitet

Kliniska data saknas på effekten av telbivudin på fertiliteten hos män eller kvinnor. I reproduktionstoxikologiska studier på vuxna djur var fertiliteten något nedsatt då både han- och honråttor fick telbivudin. De ogynnsamma effekterna på fertiliteten var större i en separat studie på juvenila djur där båda kön fick telbivudin (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sebivo har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bedömningen av biverkningarna baseras huvudsakligen på två studier, NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015, i vilka 1 699 patienter med kronisk hepatit B fick dubbelblind behandling med telbivudin 600 mg/dag (n = 847) eller lamivudin (n = 852) i upp till 104 veckor.

De kliniska studierna om 104 veckor klassificerades vanligen de rapporterade biverkningarna som lindriga eller måttliga i svårighetsgrad. De vanligast förekommande biverkningarna var förhöjt kreatinkinas (CK)-värde i blodet grad 3 eller 4 (6,8 %), trötthet (4,4 %), huvudvärk (3,0 %) och illamående (2,6 %).

Tabell över biverkningar

Av Tabell 2 framgår biverkningar i enlighet med MedDRA-systemet för organklass och frekvens. Frekvensen definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar

Metabolism och nutrition	
Sällsynta*	Laktacidosis
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk
Mindre vanliga	Perifer neuropati, smakförändring, ödemat känsel, parestesier, ischias
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré, förhöjt lipasvärde, illamående, buksmärta
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Myopati/myosit, artralgi, myalgi, smärta i extremiteterna, ryggsmärta, muskelspasm, nacksmärta, flanksmärta
Sällsynta*	Rhabdomyolys
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet
Mindre vanliga	Sjukdomskänsla
Undersökningar	
Vanliga	Förhöjt kreatinkinasvärde, förhöjt alaninaminotransferasvärde, förhöjt amylasvärde
Mindre vanliga	Förhöjt aspartataminotransferasvärde

* Denna biverkning har identifierats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning men har inte observerats i kontrollerade kliniska prövningar. Frekvensen uppskattades från en statistisk beräkning som baserades på det totala antalet patienter som exponerats för telbivudin i kliniska prövningar (n = 8 914).

Beskrivning av vissa biverkningar

Kreatinkinasförhöjning

Förhöjda CK-värden grad 3 eller 4 ($> 7 \times \text{ULN}$) förekom hos 12,6 % av de telbivudinbehandlade patienterna (n = 847) och hos 4,0 % av de lamivudinbehandlade patienterna (n = 846) efter 104 veckors behandling vid en sammanslagen analys av NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015. De flesta CK-ökningarna var asymtomatiska och CK-värdena hade i allmänhet gått tillbaka vid nästa besök vid fortsatt behandling.

ALAT-stegringar

Förekomsten av ALAT-stegringar (flares) under behandling i de två behandlingsarmarna enligt definition från AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (ALAT-ökning >2x baseline och >10x ULN) framgår av Tabell 3 nedan.

Tabell 3 Sammanfattning av ALAT-stegringar under behandling – sammanslagning av studierna NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015

ALAT-stegring: ALAT-ökning >2x baseline och >10x ULN	lamivudin n/N (%)	telbivudin n/N (%)
Totalt	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Baseline till vecka 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Vecka 24 till studiens slut	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Upprepad kontroll av leverfunktionen rekommenderas under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Exacerbationer av hepatit B efter avslutad behandling

Allvarliga akuta exacerbationer av hepatit B har rapporterats hos patienter som avbrutit anti-hepatit B behandling inklusive behandling med telbivudin (se avsnitt 4.4).

Incidensen av alaninaminotransferas (ALAT)-stegringar efter behandlingen i de två behandlingsarmarna beskrivs ytterligare i Tabell 4 nedan.

Tabell 4 Sammanfattning av ALAT-stegringar efter behandling – sammanslagning av studierna NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015

	lamivudin	telbivudin
ALAT-stegring	n/N (%)	n/N (%)
ALAT-ökning >2x baseline och >10x ULN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Resultat efter 208 veckor

Efter 104 veckors telbivudinbehandling fortsatte 78 % av patienterna (530/680) från studien NV-02B-007 (GLOBE) och 82 % (137/167) av patienterna från studien NV-02B-015 in i förlängningsstudien CLDT600A2303 (se avsnitt 5.1) för ytterligare behandling i upp till 208 veckor. Säkerheten på lång sikt följdes hos 655 patienter, därav 518 från NV-02B-007 (GLOBE) och 137 från NV-02B-015. Den sammantagna säkerhetsprofilen från den poolade analysen upp till 104 och 208 veckor var jämförbar. CK-förhöjning grad 3 eller 4 inträffade ånyo hos 15,9 % av de patienter som behandlades med telbivudin i 208 veckor. De flesta av CK-förhöjningarna grad 3 eller 4 var asymtomatiska och övergående.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen information om avsiktlig överdosering av telbivudin, men en studiepatient fick oavsiktligt en överdos, som var asymtomatisk. Testade doser upp till 1 800 mg/dag, vilket är tre gånger högre dos än den rekommenderade dagliga dosen, har tolererats väl. En högsta tolererad dos av telbivudin har inte fastställts. Vid överdosering skall Sebivo utsättas, och lämplig, understödjande standardbehandling insättas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosid- och nukleotidanaloger, ATC-kod: J05AF11

Verkningsmekanism

Telbivudin är en syntetisk tymidin nukleosid analog med aktivitet mot HBV-DNA polymeras. Den fosforyleras effektivt av cellulära kinaser till den aktiva trifosfatformen, som har en intracellulär halveringstid på 14 timmar. Genom att konkurrera med det naturliga substratet tymidin 5'-trifosfat hämmar telbivudin-5'-trifosfat HBV-DNA-polymeras (omvänt transkriptas). Inkorporering av telbivudin-5'-trifosfat i viralt DNA orsakar avbrott i DNA-kedjan, vilket resulterar i hämning av HBV-replikationen.

Farmakodynamisk effekt

Telbivudin hämmar både HBVs syntes av första strängen ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) och andra strängen ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) och visar en tydlig preferens för att hämma andrasträngsproduktion. Däremot hämmade inte telbivudin-5'-trifosfat cellulärt DNA polymeras α , β eller γ vid koncentrationer upp till $100 \mu M$. I analyser av mitokondriell struktur, funktion och DNA-innehåll visade inte telbivudin någon väsentlig toxisk effekt vid koncentrationer upp till $10 \mu M$ och ökade inte mjölksyraproduktionen *in vitro*.

Telbivudins antivirala aktivitet *in vitro* undersöktes i den HBV-uttryckande, humana hepatomcellinjen 2.2.15. Den koncentration av telbivudin som effektivt hämmade 50 % av virussyntesen (EC_{50}) var cirka $0,2 \mu M$. Telbivudins antivirala aktivitet är specifik för hepatit B-virus och besläktade hepadnavirus. Telbivudin är inte aktivt mot HIV *in vitro*. Den avsaknade aktiviteten av telbivudin mot HIV har inte utvärderats i kliniska studier. Övergående sänkningar av HIV-1 RNA har rapporterats hos ett litet antal patienter efter administrering av telbivudin i frånvaro av antiretroviral terapi. Den kliniska betydelsen av dessa sänkningar har inte fastställts.

Klinisk erfarenhet

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling (104 veckor) av Sebivo har utvärderats i två kontrollerade kliniska studier som inkluderade 1 699 patienter med kronisk hepatit B (NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015).

Studien NV-02B-007 (GLOBE)

Studien NV-02B-007 (GLOBE) är en randomiserad, dubbelblind, multinationell, fas III-studie där telbivudin jämfördes med lamivudin under en behandlingsperiod om 104 veckor med 1 367 nukleosidnaiva HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter med kronisk hepatit B. Majoriteten av de rekryterade patienterna var asiater. De vanligaste HBV genotyperna var B (26 %) och C (51 %). Ett litet antal (totalt 98) kaukasiska patienter behandlades med telbivudin. Den primära dataanalysen utfördes efter det att alla patienterna hade uppnått vecka 52.

HBeAg-positiva patienter: Genomsnittsåldern hos patienterna var 32 år; 74 % var män, 82 % asiater, 12 % kaukasier, och 6 % hade tidigare fått behandling med alfa-interferon.

HBeAg-negativa patienter: Genomsnittsåldern hos patienterna var 43 år; 79 % var män, 65 % asiater, 23 % kaukasier, och 11 % hade tidigare fått behandling med alfa-interferon.

Kliniska resultat vid vecka 52

Endpoint för klinisk och virologisk effekt undersöktes separat hos de HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patientgrupperna. Primär endpoint för terapeutiskt svar var en sammansatt serologisk endpoint som krävde suppression av HBV-DNA till $<5 \log_{10}$ kopior/ml i förening med antingen förlust av serum-HBeAg eller normaliserat ALAT-värde. Sekundär endpoint inkluderade histologiskt svar, normalisering av ALAT och olika mätningar av den antivirala effekten.

Oavsett egenskaper vid baseline visade de flesta av patienterna som behandlades med Sebivo histologiskt, virologiskt, biokemiskt och serologiskt behandlingssvar. ALAT $>2x$ ULN och HBV-DNA $<9 \log_{10}$ kopior/ml vid baseline var associerade med högre grad av HBeAg-serokonversion hos de HBeAg-positiva patienterna. Patienter som uppnådde HBV-DNA-nivåer om $<3 \log_{10}$ kopior/ml vid 24 veckor svarade optimalt på behandling; omvänt visade patienter med HBV-DNA-nivåer om $>4 \log_{10}$ kopior/ml vid 24 veckor mindre gynnsamt terapissvar vid vecka 52.

Hos HBeAg-positiva patienter var telbivudin överlägset lamivudin i terapissvar (75,3 % mot 67,0 % svarade på behandlingen; $p = 0,0047$). Hos HBeAg-negativa patienter var telbivudin inte sämre än lamivudin (75,2 % och 77,2 % svarade på behandlingen; $p = 0,6187$). Kaukasisk etnicitet var associerat med lägre behandlingssvar mot båda antivirala medlen som användes i studien NV-02B-007 (GLOBE); den kaukasiska patientpopulationen var dock mycket begränsad ($n = 98$).

Vid vecka 24 uppnådde 203 HBeAg-positiva och 177 HBeAg-negativa studiepatienter icke-påvisbara HBV-DNA-nivåer. Av dessa HBeAg-positiva studiepatienter uppnådde 95 % icke-påvisbara HBV-DNA-nivåer, 39 % serokonversion av HBeAg och 90 % normaliserade ALAT-värden vid vecka 52; 0,5 % uppvisade resistens vid vecka 48. På samma sätt uppnådde 96 % av de HBeAg-negativa studiepatienterna icke-påvisbara HBV-DNA-nivåer och 79 % normaliserade ALAT-värden vid vecka 52; 0 % uppvisade resistens vid vecka 48.

Av Tabell 5 framgår utvalda virologiska, biokemiska och serologiska mätresultat och av Tabell 6 framgår histologiskt svar.

Tabell 5 Virologisk, biokemisk och serologisk endpoint vid vecka 52 i studien NV-02B-007 (GLOBE)

Svarsparameter	HBeAg-positiva (n = 921)		HBeAg-negativa (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Genomsnittlig HBV-DNA-reduktion från baseline ($\log_{10}$ kopior/ml) $\pm$ SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13) *
Antal patienter i % med icke påvisbart HBV-DNA med PCR	60 %*	40 %	88 %*	41 %
ALAT-normalisering ⁴	77 %	75 %	74 %	79 %
HBeAg-serokonversion ⁴	23 %	22 %	-	-
HBeAg-förlust ⁵	26 %	23 %	-	-

¹ SEM: Standard error of mean

² Roche COBAS Amplicor® PCR Assay (lägre kvantifieringsgräns ≤ 300 kopior/ml).

³ HBeAg-positiva n = 443 och 444, HBeAg-negativa n = 219 och 219, för telbivudin- respektive lamivudingruppen. Skillnaden i populationer orsakas av att patienter avslutade studien i förtid och att HBV-DNA värden saknades vid vecka 52.

⁴ HBeAg-positiva n = 440 och 446, HBeAg-negativa n = 203 och 207, för telbivudin- respektive lamivudingruppen. Normalisering av ALAT-värden undersöktes endast hos patienter med ALAT > ULN vid baseline.

⁵ n = 432 och 442, för telbivudin- respektive lamivudingruppen. HBeAg-serokonversion och HBeAg-förlust undersöktes endast hos patienter positiva för HBeAg vid baseline.

*p < 0,0001

Tabell 6 Histologisk förbättring och förändring i Ishak fibrosskala vid vecka 52 i studien NV-02B- 007 (GLOBE)

	HBeAg-positiva (n = 921)		HBeAg-negativa (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudin 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 207) ¹
Histologiskt svar²				
Förbättring	71 %*	61 %	71 %	70 %
Ingen förbättring	17 %	24 %	21 %	24 %
Ishak fibrosskala³				
Förbättring	42 %	47 %	49 %	45 %
Ingen förändring	39 %	32 %	34 %	43 %
Försämring	8 %	7 %	9 %	5 %
Utebliven biopsi vid vecka 52	12 %	15 %	9 %	7 %
¹ Patienter med $\geq$ en dos av studieläkemedlet och med bedömningsbar leverbiopsi och Knodell Histological Activity Index (HAI) score >3 vid baseline. ² Histologiskt svar definierat som en reduktion med ≥ 2 poäng enligt Knodell nekroinflammations-skala jämfört med ingångsvärdet, och utan försämring i Knodell fibrosskala. ³ För Ishak fibrosskala definierades förbättring, som en reduktion med ≥ 1 poäng vid vecka 52, jämfört med ingångsvärdet. *p = 0,0024				

Kliniska resultat vid vecka 104

Sammantaget överensstämmer de kliniska resultaten vid vecka 104 med dem vid vecka 52 för telbivudinbehandlade patienter och en varaktig effekt visades för telbivudinbehandlade patienter med fortsatt behandling.

Hos HBeAg-positiva patienter uppvisades det större skillnader mellan telbivudin och lamivudin vid vecka 104 avseende terapeutiskt svar (63 % mot 48 %; p < 0,0001) och sekundära endpoints (genomsnittlig HBV DNA-reduktion log₁₀: -5,74 mot -4,42; p < 0,0001, icke påvisbart HBV-DNA: 56 % mot 39 %; p < 0,0001 och ALAT-normalisering 70 % mot 62 %). En tendens till en högre grad av HBeAg-förlust (35 % mot 29 %) och serokonversion (30 % mot 25 %) observerades också för telbivudin. I den subgrupp patienter som hade ALAT-nivåer ≥ 2 x ULN vid baseline (320), uppnådde dessutom en signifikant högre andel telbivudinbehandlade patienter HBeAg-serokonversion vid vecka 104 jämfört med lamivudinbehandlade (36 % mot 28 %).

Hos HBeAg-negativa patienter var skillnaderna för terapeutiskt svar (78 % mot 66 %) och sekundära endpoints (genomsnittlig HBV DNA-reduktion log₁₀: -5,00 mot -4,17 och andelen icke påvisbart HBV-DNA: 82 % mot 57 %; p < 0,0001) högre för telbivudin upp till vecka 104. Graden av ALAT-normalisering var fortsatt högre vid vecka 104 (78 % mot 70 %).

Predikterbarhet vid vecka 24

Vid vecka 24 uppnådde 203 HBeAg-positiva (44 %) och 177 HBeAg-negativa (80 %) telbivudinbehandlade patienter icke-påvisbara HBV DNA-nivåer.

För både HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter var HBV DNA-resultaten vid vecka 24 en prediktor för positiv långtidseffekt. Telbivudinbehandlade patienter som hade icke påvisbart HBV-DNA med PCR vid vecka 24 hade den högsta graden av icke påvisbart HBV-DNA och HBeAg-serokonversion (hos HBeAg-positiva patienter) och sammantaget den lägsta graden av virologiskt genombrott vid vecka 104.

Behandlingsresultaten vid vecka 104, baserat på HBV DNA-nivåer vid vecka 24, för både HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter redovisas i Tabell 7.

Tabell 7 Huvudsakliga endpoints vid vecka 104 utifrån HBV DNA-nivåer i serum hos telbivudinbehandlade patienter vid vecka 24 i studien NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA-nivåer vid vecka 24	Resultat av huvudsakliga endpoints vid vecka 104 baserat på resultaten vid vecka 24				
	Terapeutiskt svar	HBV DNA-icke påvisbart	HBeAg-serokonversion	ALAT-normalisering	Virologiskt genombrott*
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
HBeAg-positiva					
<300 kopior/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopior/ml till <3 log ₁₀ kopior/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopior/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/185 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negativa					
<300 kopior/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopior/ml till <3 log ₁₀ kopior/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopior/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = not applicable

* Virologiskt genombrott: definierat som ≥ 4 log över det lägsta värdet vid vecka 104.

Studie NV-02B-015

Resultaten avseende effekt och säkerhet i studien NV-02B-007 (GLOBE) bekräftades i NV-02B-015-studien. Detta är en randomiserad, dubbelblind fas III-studie av telbivudin 600 mg en gång dagligen jämfört med lamivudin 100 mg en gång dagligen under en behandlingsperiod om 104 veckor hos 332 nukleosidnaïva, HBeAg-positiva och HBeAg-negativa kinesiska patienter med kronisk hepatit B.

Studie CLDT600A2303 - Kliniska resultat under 208 veckor

CLDT600A2303 var en öppen förlängningsstudie om 104 veckor på patienter med kompenserad kronisk hepatit B som tidigare behandlats med telbivudin i 2 år, där patienter från studierna NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015 ingick. Studien gav resultat avseende effekt och säkerhet efter 156 och 208 veckors kontinuerlig telbivudinbehandling. Patienter med icke detekterbart HBV-DNA vid vecka 24 hade bättre resultat efter 156 och 208 veckor (Tabell 8).

Tabell 8 Effektanalys utifrån sammanslagna data från studierna NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 och CLDT600A2303

	Vecka 52	Vecka 104	Vecka 156	Vecka 208
HBeAg-positiva patienter (n = 293*)				
Kvarstående icke detekterbart HBV-DNA (<300 kopior/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	75,0 % (163/214)
Kvarstående icke detekterbart HBV-DNA (<300 kopior/ml) med icke detekterbart HBV-DNA vid vecka 24	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (130/150)	87,9 % (109/124)
Frekvens kumulativ HBeAg-serokonversion (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Frekvens kumulativ HBeAg-serokonversion hos patienter med icke detekterbart HBV-DNA vid vecka 24 (%)	40,1 % (65/162)	52,5 % (85/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Kvarstående ALAT-normalisering	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
HBeAg-negativa patienter (n = 209*)				
Kvarstående icke detekterbart HBV-DNA (<300 kopior/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
Kvarstående icke detekterbart HBV-DNA (<300 kopior/ml) med icke detekterbart HBV-DNA vid vecka 24	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Kvarstående ALAT-normalisering	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

* Populationen utan virusresistens vid inträdet i studien CLDT600A2303 bestod av 502 patienter (293 HBeAg-positiva och 209 HBeAg-negativa).

Studie CLDT600ACN04E1 - Effekterna av behandling på leverhistologi

I studien CLDT600ACN04E1 utvärderades 57 patienter med parade leverbiopsier tillgängliga vid baseline och efter en genomsnittlig behandlingstid på 260,8 veckor avseende förändringar i leverhistologi (38 HBeAg-positiva och 19 HBeAg-negativa patienter).

- Genomsnittligt poäng på Knodells nekroinflammationsskala vid baseline var 7,6 (SD 2,9) och förbättrades ($p < 0,0001$) till 1,4 (SD 0,9) med en genomsnittlig förändring på -6,3 (SD 2,8).
- Knodells nekroinflammationspoäng på ≤ 3 (ingen eller minimal nekroinflammation) observerades hos 98,2 % (56/57) av patienterna.
- Genomsnittligt Ishak-poäng vid baseline på 2,2 (SD 1,1) förbättrades ($p < 0,0001$) till 0,9 (SD 1,0) med en genomsnittlig förändring på -1,3 (SD 1,3). Ishak fibrospoäng på ≤ 1 (ingen eller minimal fibros) observerades hos 84,2 % (48/57) av patienterna.

Förändringarna av Knodells nekroinflammationspoäng och Ishak-poäng var likartade för HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter.

CLDT600A2303 - Varaktighet hos HBeAg-svaret efter behandling

I studien CLDT600A2303 ingick HBeAg-positiva patienter från studierna NV-02B-007 (GLOBE) och NV-02B-015 för uppföljning efter avslutad behandling. Dessa patienter hade avslutat ≥ 52 veckors telbivudinbehandling, och uppvisat HBeAg-förlust i ≥ 24 veckor med HBV DNA $< 5 \log_{10}$ kopior/ml vid sista besöket under behandlingen. Medianvärdet för behandlingstiden var 104 veckor. Efter en uppföljningsperiod utan behandling under i median 120 veckor, uppvisade majoriteten av HBeAg-positiva telbivudinbehandlade patienter kvarstående HBeAg-förlust (83,3 %; 25/30) och kvarstående HBeAg-serokonversion (79,2 %; 19/24). Patienter med kvarstående HBeAg-serokonversion hade en genomsnittlig HBV-DNA på $3,3 \log_{10}$ kopior/ml och 73,7 % hade HBV DNA $< 4 \log_{10}$ kopior/ml.

Klinisk resistens

Test av genotypisk resistens utfördes i studien NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) hos patienter med virologiskt återfall (konfirmerad ökning på $\geq 1 \log_{10}$ kopior/ml HBV-DNA från lägsta värde).

Vecka 48 hade 5 % (23/458) av de HBeAg-positiva och 2 % (5/222) av de HBeAg-negativa patienterna fått virologiskt återfall med detekterbara HBV-resistensmutationer.

Studierna NV-02B-007 (GLOBE) och CLDT600A2303 - kumulativ genotypisk resistens

Den ursprungliga analysen av kumulativ genotypisk resistens vecka 104 och vecka 208 baserades på ITT-populationen och omfattade alla patienter som behandlades under 4 år, oavsett HBV-DNA-nivå. Av de 680 telbivudinpatienter som initialt inkluderades i den pivotala studien NV-02B-007 (GLOBE) övergick 517 (76 %) till studie CLDT600A2303 för fortsatt behandling med telbivudin i upp till 208 veckor. Av dessa 517 patienter hade 159 (varav 135 var HBeAg-positiva och 24 HBeAg-negativa) icke detekterbart HBV-DNA.

Den kumulativa genotypiska resistensen vecka 104 var 25,2 % (115 av 458) hos HBeAg-positiva patienter och 10,8 % (24 av 222) hos HBeAg-negativa patienter.

I den totala ITT-populationen var kumulativ resistens år 4 för HBeAg-positiva patienter 40,8 % (131/321) och för HBeAg-negativa patienter 18,9 % (37/196).

Kumulativ genotypisk resistens bedöms även med hjälp av en matematisk modell där endast patienter med icke detekterbart HBV-DNA i början av respektive år inräknades. Kumulativ resistens år 4 var 22,3% för HBeAg-positiva patienter och 16,0% för HBeAg-negativa patienter i denna analys.

Hos patienter med virologiskt genombrott vid vecka 104 i NV-02B-007 (GLOBE) var graden av resistens lägre hos patienter med HBV DNA-nivåer < 300 kopior/ml vid vecka 24 än hos patienter med HBV DNA-nivåer ≥ 300 kopior/ml. Hos HBeAg-positiva patienter med HBV DNA-nivåer < 300 kopior/ml vid vecka 24 var resistensen 1 % (3/203) vid vecka 48 och 9 % (18/203) vid vecka 104, medan resistensen hos patienter med HBV DNA-nivåer ≥ 300 kopior/ml var 8 % (20/247) vid vecka 48 och 39 % (97/247) vid vecka 104. Hos HBeAg-negativa patienter med HBV DNA-nivåer < 300 kopior/ml vid vecka 24 var resistensen 0 % (0/177) vid vecka 48 och 5 % (9/177) vid vecka 104, medan resistensen hos patienter med HBV DNA-nivåer ≥ 300 kopior/ml var 11 % (5/44) vid vecka 48 och 34 % (15/44) vid vecka 104.

Genotypiskt mutationsmönster och korsresistens

Genotypisk analys av 203 utvärderbara prov med HBV-DNA $\geq 1\,000$ kopior/ml vid vecka 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) visade att telbivudinresistens framförallt var associerad med mutation av rtM204I. Mutation av rtL180M och rtL80I/V förekom ofta medan rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I och rtA200V var sällan förekommande. Faktorer vid baseline som associeras med utveckling av genotypisk läkemedelsresistens omfattar: behandling med lamivudin, höga HBV-DNA-nivåer, låga serum-ALAT-nivåer och hög kroppsvikt/BMI. Parametrar som predikterade uppkomst av läkemedelsresistent virus vecka 104 var HBV-DNA-nivåer > 300 kopior/ml och förhöjt serum-ALAT.

Genotypisk analys av 50 HBV-isolat från telbivudinbehandlade patienter vid vecka 208 (CLDT600A2303) visade en liknande resistensprofil som rapporterats vid vecka 104. Ändringar vid position 80 samt 180 och vid polymorfa positioner 91 samt 229, detekterades genomgående i sekvenser som ger M204I-mutation, vilket medför genotypisk resistens. Dessa mutationer är sannolikt kompensande mutationer. En isolerad rtM204V-mutation och två rtM204I/V/M-mutationer rapporterades hos telbivudinbehandlade patienter som fick viralt genombrott upp till vecka 208. Ingen ny mutation rapporterades.

Korsresistens har observerats bland HBV-nukleosidanaloger (se avsnitt 4.4). I cellbaserade analyser visade lamivudinresistenta HBV-stammar, som innehöll antingen rtM204I-mutation eller rtL180M/rtM204V dubbelmutation, en $\geq 1\ 000$ -faldigt minskad känslighet för telbivudin. HBV som kodar för adefovirresistenta mutationer vid antingen rtN236T eller rtA181V hade en cirka 0,3- respektive 4-faldigt förändrad känslighet för telbivudin i cellkultur (se avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Telbivudins farmakokinetik vid engångsdos och multipla doser studerades hos friska individer och hos patienter med kronisk hepatit B. Telbivudins farmakokinetik utvärderades inte med den rekommenderade dosen 600 mg hos patienter med kronisk hepatit B. Telbivudins farmakokinetik är dock likartad för båda patientgrupperna.

Absorption

Efter peroral administrering av en engångsdos om 600 mg telbivudin till friska individer ($n = 42$) var den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) av telbivudin $3,2 \pm 1,1$ µg/ml (medel $\pm$ SD), och den inträffade cirka 3,0 timmar efter doseringen. Areal under plasmakoncentrationstidskurvan för telbivudin ($AUC_{0-\infty}$) var $28,0 \pm 8,5$ µg·tim/ml (medel $\pm$ SD). Den inter-individuella variabiliteten (CV %) för systemisk exponering (C_{max} , AUC) var ungefär cirka 30 %. Filmdragerade tabletter innehållande 600 mg telbivudin är bioekvivalent med telbivudin 30 ml oral lösning (20 mg/ml).

Effekten av föda på peroral absorption

Telbivudins absorption och exponering var opåverkade när en engångsdos om 600 mg administrerades tillsammans med föda.

Distribution

Telbivudins bindning *in vitro* till humana plasmaproteiner är låg (3,3 %).

Metabolism

Inga metaboliter av telbivudin upptäcktes efter administrering av 14 C-telbivudin till människa. Telbivudin är inte ett substrat för, hämmare eller inducerare av cytokrom-P450 (CYP450)-enzymsystemet.

Eliminering

Efter att ha uppnått maximal plasmakoncentrationen avklingade plasmakoncentrationen av telbivudin på ett biexponentiellt sätt med en terminal halveringstid ($t_{1/2}$) för elimination om $41,8 \pm 11,8$ timmar. Telbivudin elimineras primärt genom utsöndring i urinen av oförändrad substans. Telbivudins njurclearance närmar sig normal, glomerulär filtreringshastighet, vilket talar för att filtration är den huvudsakliga eliminationsvägen. Cirka 42 % av dosen återvinns i urinen under 7 dagar efter en peroral engångsdos av 600 mg telbivudin. Eftersom utsöndring via njurarna är den dominerande elimineringsvägen, krävs justering av dosintervallet för patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion och för dem som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.2).

Linjäritet/icke-linjäritet

Telbivudins farmakokinetik är dosproportionell inom området 25-1 800 mg. Steady state uppnåddes 5-7 dagar efter administrering en gång dagligen, med en cirka 1,5-faldig ackumulering av den systemiska exponeringen, vilket talar för en effektiv ackumuleringshalveringstid om cirka 15 timmar. Efter administrering en gång dagligen av 600 mg telbivudin var dalkoncentrationerna i plasma vid steady state cirka 0,2-0,3 µg/ml.

Speciella patientgrupper

Kön

Det finns inga väsentliga, könsrelaterade skillnader i telbivudins farmakokinetik.

Ras

Det finns inga väsentliga, rasrelaterade skillnader i telbivudins farmakokinetik.

Barn och äldre (≥65 år)

Inga farmakokinetikstudier har utförts på barn eller äldre.

Nedsatt njurfunktion

Telbivudins farmakokinetik efter en engångsdos (200, 400 och 600 mg) har studerats hos patienter (med kronisk hepatit B) med olika grader av nedsatt njurfunktion (med avseende på kreatininclearance). Baserat på resultaten i Tabell 9, rekommenderas justering av dosintervallet för telbivudin hos patienter med kreatininclearance <50 ml/min (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Tabell 9 Telbivudins farmakokinetikparametrar (mean ± SD) hos studiepatienter med olika grader av njurfunktion

	Njurfunktion (kreatininclearance i ml/min)				
	Normal (>80) (n = 8) 600 mg	Lätt nedsatt (50-80) (n = 8) 600 mg	Måttligt nedsatt (30-49) (n = 8) 400 mg	Gravt nedsatt (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Hemodialys (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•tim/ml)	28,5 ± 10,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL _{RENAL} (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

Hemodialyspatienter med nedsatt njurfunktion

Hemodialys (upp till 4 timmar) minskar den systemiska exponeringen för telbivudin med cirka 23 %. Efter justering av dosintervallet för kreatininclearance är ytterligare dosförändring inte nödvändig vid rutinmässig hemodialys (se avsnitt 4.2). Telbivudin bör administreras efter hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för telbivudin har studerats hos patienter (utan kronisk hepatit B) med olika grad av nedsatt leverfunktion och hos ett antal patienter med dekompenenserad leversjukdom. Inga signifikanta förändringar i farmakokinetiken för telbivudin sågs hos personer med nedsatt leverfunktion, jämfört med personer med normal leverfunktion. Resultaten från dessa studier tyder på att dosjustering inte är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier visade inte på någon karcinogen potential av telbivudin. Ingen antydning till direkt toxisk effekt av telbivudin sågs i reproduktionstoxikologiska standardstudier. Doser av telbivudin till kanin, som medförde 37 gånger högre exponering än hos människa vid den terapeutiska dosen (600 mg) orsakade en ökad incidens av spontanabort och för tidig förlossning. Denna effekt betraktades som sekundär till modertoxicitet.

Fertiliteten utvärderades i konventionella studier på råttor och som del i en toxikologisk studie på juvenila djur.

Hos vuxna råttor minskade fertiliteten då både han- och honrattor behandlades med telbivudin i doser om 500 och 1000 mg/kg/dag (lägre fertilitetsindex jämfört med samtidiga kontroller). Det var inga avvikelser avseende spermans morfologi eller funktion och testiklar och ovarier var histologiskt utan anmärkning.

Inga belägg för nedsatt fertilitet kunde ses i andra studier där antingen han- eller honrattor som behandlades med doser på upp till 2000 mg/kg/dag parade sig med obehandlade råttor (systemisk exponering var cirka 6-14 gånger högre än de som uppnås hos människa).

I den toxikologiska studien på juvenila djur behandlades råttor från dag 14 till dag 70 postpartum och parning skedde med råttor som fick samma behandling (ingen parning mellan syskon). Fertiliteten minskade hos par som fick ≥ 1000 mg/kg/dag, visat som minskat fertilitets- och parningsindex liksom minskad konceptionsgrad. Ovarie- och uterusparametrarna var emellertid opåverkade hos honor som parade sig framgångsrikt.

För effekter på fertilitets- och parningsparametrar kunde inget NOAEL (no observed adverse effect level) till 250 mg/kg/dag, vilket ledde till exponeringsnivåer som är 2,5 till 2,8 gånger högre än de som uppnås vid terapeutiska doser hos människa med normal njurfunktion.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensoesyra (E210)
Natriumsackarin
Smakämne, passionsfrukt
Natriumhydroxid
Citronsyra, vattenfri
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Använd inom 2 månader efter att flaskan har öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

300 ml brun glasflaska med barnsäker förslutning inkluderande förseglingshölje av polyeten och en förslutningsring, en doseringskopp av polypropen graderad från 5 till 30 ml i steg om 5 ml och en spruta för oral användning av polypropen graderad från 1 till 10 ml i steg om 0,5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/388/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 april 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 16 december 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i överenskomna farmakovigilansplanen, (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Sebivo 600 mg filmdragerade tabletter
telbivudin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 600 mg telbivudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Tabletten får inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sebivo 600 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT

EG:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sebivo 600 mg filmdragerade tabletter
telbivudin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

KARTONG OCH FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sebivo 20 mg/ml oral lösning
telbivudin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 20 mg telbivudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Oral lösning

1 flaska innehållande 300 ml oral lösning [endast kartong]
1 doseringskopp + 1 spruta för oral användning [endast kartong]

300 ml [endast flasketikett]

5. ADMINISTRERINGSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

Använd inom 2 månader efter att flaskan har öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/388/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sebivo 20 mg/ml [endast kartong]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD [endast kartong]

[En tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.]

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA [endast kartong]

PC:
SN:
NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Sebivo 600 mg filmdragerade tabletter Telbivudin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Sebivo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Sebivo
3. Hur du tar Sebivo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sebivo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Sebivo är och vad det används för

Sebivo innehåller det aktiva ämnet telbivudin. Sebivo tillhör en grupp läkemedel som kallas antivirussläkemedel och används för att behandla infektion som orsakats av virus.

Sebivo används för att behandla kronisk hepatit B hos vuxna. Behandling med Sebivo bör endast övervägas när det inte är möjligt eller lämpligt att använda ett alternativt läkemedel som hepatit B-viruset är mindre benäget att utveckla resistens mot. Din läkare kommer att avgöra vilken behandling som är mest lämplig för dig.

Hepatit B orsakas av infektion med hepatit B-virus, som angriper levern och leder till leverskada. Behandling med Sebivo minskar mängden hepatit B-virus i kroppen genom att blockera tillväxten av viruset. På så sätt minskar leverskadan och leverfunktionen förbättras.

2. Vad du behöver veta innan du tar Sebivo

Ta inte Sebivo

- om du är allergisk mot telbivudin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
 - om du behandlas med pegylerat eller standard interferon alfa (se ”Intag av andra läkemedel”).
- Om detta gäller för dig, **ta inte Sebivo utan tala med läkare.**

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Sebivo

- om du har eller har haft njurproblem. Din läkare kan låta utföra laboratorietester för att kontrollera att dina njurar fungerar som de ska före och under behandlingen. Beroende på resultatet av dessa tester kan din läkare råda dig att ändra hur ofta du ska ta Sebivo.
- om du har skrumplever (ett allvarligt tillstånd som orsakar "ärr" på levern). I så fall kan läkaren vilja kontrollera dig noggrannare.
- om du har genomgått levertransplantation.
- om du tar något läkemedel som kan ge muskelbesvär (tala med läkare eller apotekspersonalen om du är osäker).
- om du har HIV-, hepatit C- eller hepatit D-infektion, eller om du redan behandlas med något antiviralläkemedel.

Om något av ovanstående gäller för dig, **tala med läkare innan du tar Sebivo.**

Under behandling med Sebivo:

- Sebivo kan orsaka ihållande oförklarlig muskelsvaghet eller muskelsmärta (myopati). Muskelsymtomen kan utvecklas och bli allvarliga och ibland leda till muskelönderfall (rabdomyolys), vilket kan orsaka njurskador.
- Mindre vanliga biverkningar som Sebivo kan leda till är domningar, stickningar, smärta och/eller brännande känsla i armar och/eller ben (perifer neuropati).

Om du upplever något av dessa symtom under behandlingen med Sebivo, **kontakta omedelbart läkare.**

Övriga biverkningar av denna typ av läkemedel

Sebivo kan orsaka för mycket mjölksyra i blodet (mjölksyraacidos) vilket vanligtvis förknippas med leverförstoring (hepatomegali). Mjölksyraacidosis är en sällsynt men allvarlig biverkning, som ibland kan ha dödlig utgång. Läkaren kommer följa upp dig regelbundet under tiden du tar Sebivo. Om du upplever muskelsmärta, svår och ihållande magsmärta med illamående och kräkningar, svåra och ihållande andningssvårigheter, trötthet eller obehag i buken när du tar Sebivo, **kontakta omedelbart läkare.**

Vissa personer kan få mycket allvarliga hepatitsymtom när de slutar att ta läkemedel som Sebivo. Efter att du avslutat behandlingen med Sebivo kommer läkaren regelbundet kontrollera din hälsostatus och ta blodprover för att undersöka levern. Tala omedelbart om för läkaren om du märker några nya eller ovanliga symtom efter att du har avslutat behandlingen (se avsnitt 3 i denna information, "Om du slutar att ta Sebivo").

Var försiktig så att du inte smittar andra människor

Även om du tar Sebivo kan du fortfarande infektera andra människor med hepatit B-virus (HBV) genom sexuellt umgänge eller kontakt med smittat blod eller andra kroppsvätskor. Om du har sexuellt umgänge med en person som inte är immun mot hepatit B ska ni alltid använda kondom och undvika all överföring av andra kroppsvätskor. Dela aldrig kanyl med någon annan. Dela inte personliga tillhörigheter som kan bära spår av blod eller kroppsvätskor, som t ex tandborste eller rakblad, med någon annan. Det finns vaccin som förhindrar HBV-infektion.

Barn och ungdomar

Sebivo rekommenderas inte till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Sebivo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Läkare eller apotekspersonal behöver veta vilka andra läkemedel du tar, eftersom vissa läkemedel kan påverka njurarna. Sebivo lämnar i allmänhet kroppen via njurarna med urinen.

Använd inte Sebivo om du tar pegylerat eller standard interferon alfa (se ”Ta inte Sebivo”), eftersom kombinationen av dessa läkemedel kan öka risken för att utveckla perifer neuropati (domningar, stickningar och/eller brännande känsla i ben och/eller armar). Tala om för läkare eller apotekspersonal om du behandlas med interferon.

Graviditet och amning

- Använd inte Sebivo under graviditet, såvida inte din läkare rekommenderar det. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Din läkare kommer att informera dig om de eventuella riskerna med att ta Sebivo under graviditet.
- Om du har hepatit B och blir gravid, tala med läkare om hur du ska skydda ditt barn på bästa sätt. Sebivo kan minska risken för överföring av hepatit B-virus till ett ofödd barn om det tas i kombination med Hepatit B immunglobulin och vaccin mot Hepatit B.
- Amma inte då du behandlas med Sebivo. Om du ammar, tala med läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Sebivo har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du känner dig yr när du tar detta läkemedel skall du inte framföra fordon eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Sebivo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket Sebivo ska du ta

Rekommenderad dos av Sebivo är en tablett 600 mg om dagen. Ta tabletten ungefär samma tid varje dag.

Tabletten kan tas med eller utan mat. Svälj den hel tillsammans med lite vatten. Tugga, dela eller krossa den inte.

Din dos kan behöva sänkas om du har njurproblem. Tala med läkare om du har eller har haft njurproblem.

Hur länge ska du ta Sebivo

Fortsätt ta Sebivo varje dag så länge läkaren inte säger något annat. Ändra inte dosen och sluta inte att ta Sebivo utan att först tala med läkare. Detta läkemedel är avsett för långtidsbehandling, kanske under flera månader eller år. Din läkare kommer att kontrollera dig med jämna mellanrum för att se att behandlingen har önskad effekt.

Om du har tagit för stor mängd av Sebivo

Om du har tagit för mycket Sebivo, eller om någon annan av misstag har tagit dina tabletter, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus och be om råd. Ta med dig tablettförpackningen och visa den för läkaren.

Om du har glömt att ta Sebivo

- Om du glömmar att ta Sebivo, ta tabletten så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid.
- Om det emellertid är mindre än 4 timmar innan nästa dos ska du hoppa över den dos du missat och ta nästa dos i vanlig tid.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett. Detta kan öka risken för att du får oönskade biverkningar. Fråga läkare eller apotekspersonal om du inte är säker på vad du ska göra.

Om du slutar att ta Sebivo

Om du avbryter behandlingen med Sebivo kan det leda till att hepatit B-infektionen förvärras, dvs sjukdomen blir värre och prover visar onormala resultat (ökad virusmängd, ökat ALAT-värde). Sluta inte att ta Sebivo, såvida inte läkare säger det. Se till att Sebivo inte tar slut under tiden du står på Sebivo.

Efter att du avslutat behandlingen med Sebivo kommer läkaren regelbundet kontrollera din hälsostatus och ta blodprover för att undersöka levern, eftersom hepatit B-infektionen kan förvärras eller bli mycket allvarlig när behandlingen avslutas. Tala omedelbart om för läkaren om du märker några nya eller ovanliga symtom efter att du har avslutat behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga:

- ihållande muskelsvaghet eller muskelsmärta
- domningar, stickningar, smärta och/eller brännande känsla i armar och/eller ben.

Om du upplever något av dessa symtom, kontakta omedelbart läkare.

Sebivo kan även orsaka andra biverkningar:

Vanliga (förekommer hos upp till 1 av 10 patienter)

- Yrsel, huvudvärk
- Hosta
- Diarré, illamående, magsmärta
- Hudutslag
- Trötthet
- Blodproverna kan visa på högre värden av vissa leverenzymmer (t.ex. ALAT, ASAT), amylas, lipas eller kreatinkinas.

Mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 patienter)

- Ledsmärta
- Ihållande muskelsvaghet eller muskelsmärta (myopati/myosit), muskelkramp
- Rygg- nack- och flanksmärta
- Domningar, stickningar, smärta och/eller brännande känsla i armar och/eller ben eller runt munnen
- Smärta i nedre delen av ryggen eller höften som ibland strålar ut i benet (ischias)
- Smakförändring
- Sjukdomskänsla.

Sällsynta (förekommer hos upp till 1 av 1 000 patienter)

- Överskott av mjölksyra i blodet (laktacidosis)
- Muskelsönderfall (rabdomyolys).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Sebivo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller visar tecken på oönskade förändringar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är telbivudin. En tablett innehåller 600 mg telbivudin.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, povidon, natriumstärkelseglykolat, kolloidal vattenfri kiseloxid, magnesiumstearat, hypromellos, titandioxid (E171), talk och makrogol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sebivo filmdragerade tabletter är vita till lätt gulaktiga, ovala, filmdragerade tabletter, präglade med "LDT" på ena sidan.

Sebivo filmdragerade tabletter levereras i förpackningar om 28 eller 98 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Novartis Europharma Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Irland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
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 31 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Sebivo 20 mg/ml oral lösning Telbivudin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Sebivo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Sebivo
3. Hur du tar Sebivo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sebivo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Sebivo är och vad det används för

Sebivo innehåller det aktiva ämnet telbivudin. Sebivo tillhör en grupp läkemedel som kallas antivirussläkemedel och används för att behandla infektion som orsakats av virus.

Sebivo används för att behandla kronisk hepatit B hos vuxna. Behandling med Sebivo bör endast övervägas när det inte är möjligt eller lämpligt att använda ett alternativt läkemedel som hepatit B-viruset är mindre benäget att utveckla resistens mot. Din läkare kommer att avgöra vilken behandling som är mest lämplig för dig.

Hepatit B orsakas av infektion med hepatit B-virus, som angriper levern och leder till leverskada. Behandling med Sebivo minskar mängden hepatit B-virus i kroppen genom att blockera tillväxten av viruset. På så sätt minskar leverskadan och leverfunktionen förbättras.

2. Vad du behöver veta innan du tar Sebivo

Ta inte Sebivo

- om du är allergisk mot telbivudin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
 - om du behandlas med pegylerat eller standard interferon alfa (se ”Intag av andra läkemedel”).
- Om detta gäller för dig, **ta inte Sebivo utan tala med läkare.**

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Sebivo

- om du har eller har haft njurproblem. Din läkare kan låta utföra laboratorietester för att kontrollera att dina njurar fungerar som de ska före och under behandlingen. Beroende på resultatet av dessa tester kan din läkare råda dig att ändra hur ofta du ska ta Sebivo.
- om du har skrumplever (ett allvarligt tillstånd som orsakar "ärr" på levern). I så fall kan läkaren vilja kontrollera dig noggrannare.
- om du har genomgått levertransplantation.
- om du tar något läkemedel som kan ge muskelbesvär (tala med läkare eller apotekspersonalen om du är osäker).
- om du har HIV-, hepatit C- eller hepatit D-infektion, eller om du redan behandlas med något antivirsläkemedel.

Om något av ovanstående gäller för dig, **tala med läkare innan du tar Sebivo.**

Under behandling med Sebivo:

- Sebivo kan orsaka ihållande oförklarlig muskelsvaghet eller muskelsmärta (myopati). Muskelsymtomen kan utvecklas och bli allvarliga och ibland leda till muskelönderfall (rabdomyolys), vilket kan orsaka njurskador.
- Mindre vanliga biverkningar som Sebivo kan leda till är domningar, stickningar, smärta och/eller brännande känsla i armar och/eller ben (perifer neuropati).

Om du upplever något av dessa symtom under behandlingen med Sebivo, **kontakta omedelbart läkare.**

Övriga biverkningar av denna typ av läkemedel

Sebivo kan orsaka för mycket mjölksyra i blodet (mjölksyraacidos) vilket vanligtvis förknippas med leverförstoring (hepatomegali). Mjölksyraacidosis är en sällsynt men allvarlig biverkning, som ibland kan ha dödlig utgång. Läkaren kommer följa upp dig regelbundet under tiden du tar Sebivo. Om du upplever muskelsmärta, svår och ihållande magsmärta med illamående och kräkningar, svåra och ihållande andningssvårigheter, trötthet eller obehag i buken när du tar Sebivo, **kontakta omedelbart läkare.**

Vissa personer kan få mycket allvarliga hepatitsymtom när de slutar att ta läkemedel som Sebivo. Efter att du avslutat behandlingen med Sebivo kommer läkaren regelbundet kontrollera din hälsostatus och ta blodprover för att undersöka levern. Tala omedelbart om för läkaren om du märker några nya eller ovanliga symtom efter att du har avslutat behandlingen (se avsnitt 3 i denna information, "Om du slutar att ta Sebivo").

Var försiktig så att du inte smittar andra människor

Även om du tar Sebivo kan du fortfarande infektera andra människor med hepatit B-virus (HBV) genom sexuellt umgänge eller kontakt med smittat blod eller andra kroppsvätskor. Om du har sexuellt umgänge med en person som inte är immun mot hepatit B ska ni alltid använda kondom och undvika all överföring av andra kroppsvätskor. Dela aldrig kanyl med någon annan. Dela inte personliga tillhörigheter som kan bära spår av blod eller kroppsvätskor, som t ex tandborste eller rakblad, med någon annan. Det finns vaccin som förhindrar HBV-infektion.

Barn och ungdomar

Sebivo rekommenderas inte till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Sebivo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Läkare eller apotekspersonal behöver veta vilka andra läkemedel du tar, eftersom vissa läkemedel kan påverka njurarna. Sebivo lämnar i allmänhet kroppen via njurarna med urinen.

Använd inte Sebivo om du tar pegylerat eller standard interferon alfa (se ”Ta inte Sebivo”), eftersom kombinationen av dessa läkemedel kan öka risken för att utveckla perifer neuropati (domningar, stickningar och/eller brännande känsla i ben och/eller armar). Tala om för läkare eller apotekspersonal om du behandlas med interferon.

Graviditet och amning

- Använd inte Sebivo under graviditet, såvida inte din läkare rekommenderar det. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Din läkare kommer att informera dig om de eventuella riskerna med att ta Sebivo under graviditet.
- Om du har hepatit B och blir gravid, tala med läkare om hur du ska skydda ditt barn på bästa sätt. Sebivo kan minska risken för överföring av hepatit B-virus till ditt ofödda barn om det tas i kombination med Hepatit B immunglobulin och vaccin mot Hepatit B.
- Amma inte då du behandlas med Sebivo. Om du ammar, tala med läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Sebivo har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du känner dig yr när du tar detta läkemedel skall du inte framföra fordon eller använda verktyg eller maskiner.

Sebivo innehåller natrium

Sebivo oral lösning innehåller cirka 47 mg natrium per 600 mg dos (30 ml). Om du står på saltfattig kost, rådgör med läkaren.

3. Hur du tar Sebivo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket Sebivo ska du ta

Rekommenderad dos av Sebivo är 30 ml oral lösning en gång dagligen (600 mg telbivudin). Ta Sebivo ungefär samma tid varje dag. Det kan tas med eller utan mat.

För ytterligare instruktioner om hur du tar Sebivo, se avsnittet ”Bruksanvisning” i slutet av denna information.

Ta fram doseringskoppen och öppna flaskan. Håll lösningen långsamt och försiktigt i doseringskoppen tills föreskriven mängd nås. Svälj genast hela innehållet i doseringskoppen.

Om du inte kan mäta upp exakt mängd enbart med doseringskoppen ska du använda sprutan för oral användning. Detaljerad instruktion om användning av denna finner du i avsnittet ”Bruksanvisning”.

Din dos kan behöva sänkas om du har njurproblem. Tala med läkare om du har eller har haft njurproblem.

Hur länge ska du ta Sebivo

Fortsätt ta Sebivo varje dag så länge läkaren inte säger något annat. Ändra inte dosen och sluta inte att ta Sebivo utan att först tala med läkare. Detta läkemedel är avsett för långtidsbehandling, kanske under flera månader eller år. Din läkare kommer att kontrollera dig med jämna mellanrum för att se att behandlingen har önskad effekt.

Om du har tagit för stor mängd av Sebivo

Om du har tagit för mycket Sebivo, eller om någon annan av misstag har tagit din orala lösning, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus och be om råd. Ta med dig förpackningen och visa den för läkaren.

Om du har glömt att ta Sebivo

- Om du glömmet att ta Sebivo, ta tabletten så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid.
- Om det emellertid är mindre än 4 timmar innan nästa dos ska du hoppa över den dos du missat och ta nästa dos i vanlig tid.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Detta kan öka risken för att du får oönskade biverkningar. Fråga läkare eller apotekspersonal om du inte är säker på vad du ska göra.

Om du slutar att ta Sebivo

Om du avbryter behandlingen med Sebivo kan det leda till att hepatit B-infektionen förvärras, dvs. sjukdomen blir värre och prover visar onormala resultat (ökad virusmängd, ökat ALAT-värde). Sluta inte att ta Sebivo, såvida inte läkare säger det. Se till att Sebivo inte tar slut under tiden du står på Sebivo.

Efter att du avslutat behandlingen med Sebivo kommer läkaren regelbundet kontrollera din hälsostatus och ta blodprover för att undersöka levern, eftersom hepatit B-infektionen kan förvärras eller bli mycket allvarlig när behandlingen avslutas. Tala omedelbart om för läkaren om du märker några nya eller ovanliga symtom efter att du har avslutat behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvariga:

- ihållande muskelsvaghet eller muskelsmärta
- domningar, stickningar, smärta och/eller brännande känsla i armar och/eller ben.

Om du upplever något av dessa symtom, **kontakta omedelbart läkare.**

Sebivo kan även orsaka andra biverkningar:

Vanliga (förekommer hos upp till 1 av 10 patienter)

- Yrsel, huvudvärk
- Hosta
- Ömhet, illamående, magsmärta
- Hudutslag
- Trötthet

Blodproverna kan visa på högre värden av vissa leverenzymmer (t.ex. ALAT, ASAT), amylas, lipas eller kreatinkinas.

Mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 patienter)

- Ledsmärta
- Ihållande muskelsvaghet eller muskelsmärta (myopati/myosit), muskelkramp
- Rygg- nack- och flanksmärta
- Domningar, stickningar, smärta och/eller brännande känsla i armar och/eller ben eller runt munnen
- Smärta i nedre delen av ryggen eller höften som ibland strålar ut i benet (ischias)
- Smakförändring
- Sjukdomskänsla.

Sällsynta (förekommer hos upp till 1 av 1 000 patienter)

- Överskott av mjölksyra i blodet (laktacidosis)
- Muskelsönderfall (rabdomyolys).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Sebivo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.

Använd inom 2 månader efter att flaskan har öppnats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är telbivudin. 30 ml oral lösning innehåller 600 mg telbivudin.
- Övriga innehållsämnen är: bensoesyra, natriumsackarin, smakämne passionsfrukt, natriumhydroxid, vattenfri citronsyra, renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sebivo 20 ml/mg oral lösning tillhandahålls som en 300 ml klar, ofärgad till ljus gul lösning i en brun 400 ml flaska med barnsäker förslutning av polypropen med förseglingshölje av polyeten och en förslutningsring. Förpackningen innehåller en doseringskopp av polypropen graderad från 5 till 30 ml i steg om 5 ml och en spruta för oral användning av polypropen graderad från 1 till 10 ml i steg om 0,5 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698376

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BRUKSANVISNING

Läs instruktionerna noggrant så att du använder lösningen på rätt sätt.

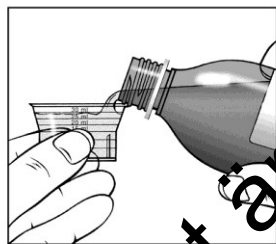


1. Flaska innehållande oral lösning.
2. Barnsäker skruvkork med en förslutningsring. Stäng alltid flaskan med korken efter användning.
3. Doseringskopp för uppmätning av dosen. Sätt alltid tillbaka doseringskoppen på korken efter användning och rengöring.
4. Spruta för oral användning för att mäta upp doser som inte kan mätas exakt med doseringskoppen.

Förberedelse av en läkemedelsdos med doseringskopp

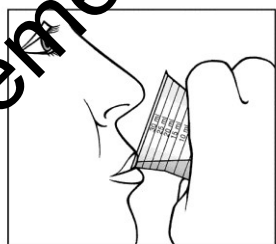


1. Lyft av doseringskoppen.
2. För att öppna flaskan tryck (2a) den barnsäkra korken samtidigt som du skruvar av kånster (2b).

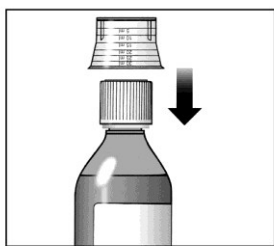


3. Kontrollera nivån för den mängd du ska ha innan du börjar fylla doseringskoppen så att onödigt spill undviks. Håll koppen i ögonhöjd och håll noggrant och försiktigt föreskriven mängd lösning i doseringskoppen tills den övre nivån av graderingen nås.

OBS! Om mängden som hällts upp överskrider angiven dos, kasta överflödet i vasken. Håll inte tillbaka det i flaskan.

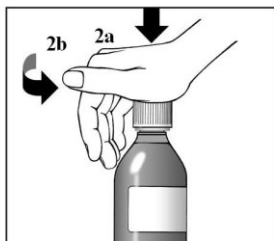


4. Drink, eller administrera lösningen till patienten, genast.
5. Stäng flaskan genom att skruva på korken ordentligt.

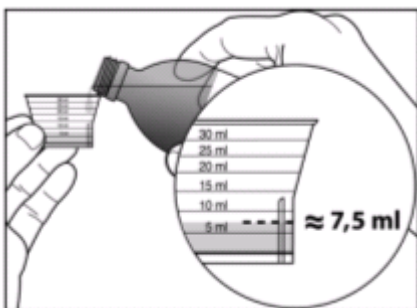


6. Skölj doseringskoppen med vatten direkt efter användning.
7. Torka av doseringskoppen med en ren handduk och sätt tillbaka den på skruvkorken.

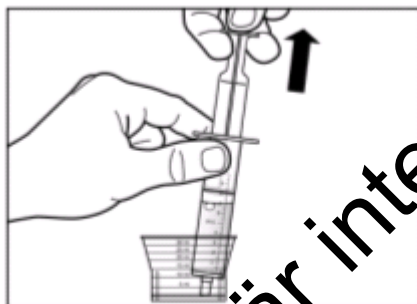
Förberedelse av en 6 ml läkemedelsdos med spruta för oral användning



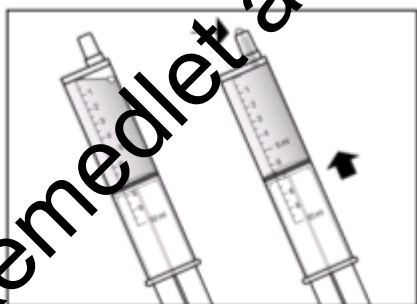
1. Lyft av doseringskoppen.
2. För att öppna flaskan tryck ner (2a) den barn säkra korken samtidigt som du skruvar åt vänster (2b).



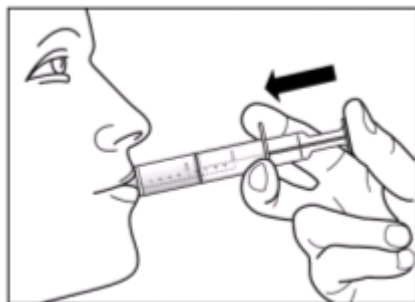
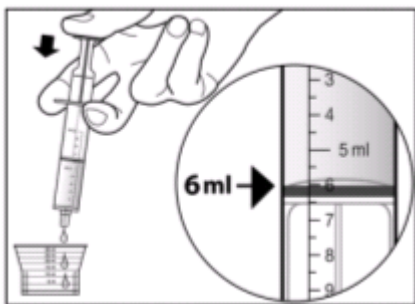
3. Kontrollera nivån för mätningarna mellan 5 och 10 ml så att onödigt spill undviks. Håll koppen i ögonhöjd och håll noggrant och försiktigt lösning i doseringskoppen till du når ungefär mitten av 5 och 10 ml.



4. Dra upp all lösning i koppen med sprutan.



5. Vänd sprutan uppåt och luta den något så att luftbubblorna når toppen av sprutan.
6. Ta bort luften genom att trycka ner kolven långsamt och försiktigt tills en droppe av lösningen blir synlig.



7. Håll sprutan över koppen.
8. Tryck ner kolven långsamt och försiktigt tills lösningen når 6 ml markeringen.

9. Svälj lösningen direkt från sprutan.
10. Släng överbliven lösning i koppen i vasken. Håll inte tillbaka det i flaskan eftersom det kan smutsa ner lösningen.
11. Stäng flaskan ordentligt.
12. Skölj doseringskoppen och sprutan med vatten.
13. Torka av doseringskoppen med en ren handduk och sätt tillbaka den på skruvkorken.
14. Låt sprutan lufttorka och förvara den med flaskan.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten för telbivudin är CHMP:s slutsatser följande:

Baserat på en kumulativ granskning som tillsammans med denna PSUR inlämnats av MAH rapporterades totalt 96 fall av laktacidosis med telbivudin, varav 54 fall som sekundär händelse till ett allvarligt bakomliggande tillstånd såsom rabdomyolys eller myopati, samt 26 fall utan uppenbar primär orsak, fastän det ofta var förknippat med ökat CPK. Dessutom rapporterades det under granskningsperioden en fallrapport från litteraturen med svår refraktär laktacidosis hos en patient som fått telbivudin som monoterapi och där inget allvarligt bakomliggande tillstånd rapporterats. Sju dödliga fall av laktacidosis registrerades kumulativt, varav sex fall rapporterades som symtom eller sekundärt till rabdomyolys. Sammantaget är det bekräftat att det fortfarande är svårt att tydligt avgöra om laktacidosis orsakar muskelhändelser eller om laktacidosis är en följd av skador i muskulan.

Baserat på tillgängliga bevis ansåg PRAC att produktresumén för telbivudin bör uppdateras för att förtydliga befintlig varning om laktacidosis i avsnitt 4.4, särskilt genom att belysa de potentiella dödliga utfallet av telbivudin-inducerad laktacidosis i samband med rabdomyolys. I avsnitt 4.8 bör nuvarande information om att laktacidosis har rapporterats med telbivudin endast som en sekundär händelse tas bort (eftersom så inte alltid är fallet).

Utifrån de data som presenterats i granskad PSUR, ansåg därför PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller telbivudin var motiverat.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för telbivudin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller telbivudin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning ändras.