

**Sebivo<sup>®</sup>**

**R<sub>x</sub> (F)**

**Novartis**

Filmdragerad tablett 600 mg

(Tillhandahålls ej) (Vit till lätt gulaktig, oval, filmdragerad tablett, präglad med "LDT" på ena sidan)

Virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosid- och nukleotidanaloger

**Aktiv substans:**

Telbivudin

**ATC-kod:**

J05AF11

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Subventioneras för behandling av hepatit B endast för patienter som tidigare inte har behandlats med nukleosidanaloger och som behöver behandling under en begränsad tid (maximalt 1 år).*

*Texten är baserad på produktresumé: 2018-04-12*

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

## 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 Farmakodynamik för närmare information om den studie och de specifika patientdata som denna indikation baseras på.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnittet Innehåll.

Kombination av telbivudin med pegylerat eller standard interferon alfa (se Varningar och försiktighet och Interaktioner).

## Dosering

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

### *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 Farmakodynamik). 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 glömmet 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 Varningar och försiktighet).

### *Nedsatt njurfunktion*

Justering av den rekommenderade dosen av telbivudin är inte nödvändig för patienter med kreatininclearance  $\geq 50$  ml/min. Dosen måste justeras för patienter med kreatininclearance  $< 50$  ml/min, inklusive hemodialyspatienter med terminal njursvikt (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 njursvikt

\*\*Om användning av oral lösning inte är möjlig

De föreslagna dosjusteringarna baseras på extrapolering och är möjligen inte optimal. Säkerhet och effekt 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 Farmakokinetik).

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Pediatrisk population*

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

#### **Administreringsätt**

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

## **Varningar och försiktighet**

Svår, akut exacerbation av kronisk hepatit B är relativt vanligt och kännetecknas av tillfälliga ökning 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 Biverkningar). 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 förenade med 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**

Förekomst av laktacidosis (utan hypoxemi), ibland med dödlig utgång, och vanligen associerad med allvarlig hepatomegali och steatos, har rapporterats vid användning av nukleosid/nukleotid-analoger. Eftersom telbivudin är en nukleosidanalog kan denna risk inte uteslutas. Behandling med nukleosidanaloger skall utsättas när snabbt stigande aminotransferasnivåer, progressiv hepatomegali eller metabolisk acidosis/laktacidosis med okänd etiologi inträffar. Godartade gastrointestinala symtom, såsom illamående, kräkningar och buksmärta, kan tyda på utveckling av laktacidosis. Svåra fall, ibland med dödlig utgång, har associerats med pankreatit, leversvikt/leversteatos, njursvikt och högre nivåer av serum laktat. Försiktighet bör iakttagas vid förskrivning av nukleosidanaloger till varje patient (i synnerhet överviktiga kvinnor) med hepatomegali, hepatit eller andra kända riskfaktorer för leversjukdom. Dessa patienter skall följas noggrant.

### **Effekter på muskulaturen**

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

Myopati, definierat som kvarstående, oförklarad muskelsvaghets och/eller muskelsvaghets, oavsett graden av ökning av kreatinkinaset (CK), bör övervägas hos varje patient med diffus, oförklarlig myalgi, muskelömhets, muskelsvaghets eller myositis (definierat som myopati med histologiska bevis på muskelskada). Patienterna skall rådas att omedelbart rapportera ihållande oförklarlig muskelsvaghets, smärta, ömhets eller svaghets. 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 Biverkningar).

En ökad risk för utveckling av perifer neuropati observerades i en studie då telbivudin och pegylerat interferon alfa-2a gavs i kombination (se Interaktioner). En sådan förhöjd risk kan inte heller uteslutas för andra alfa interferoner (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 Kontraindikationer).

### **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 Dosering och Farmakokinetik).

### **Patienter med icke dekompenenserad cirrhos**

På grund av begränsade data (cirka 3 % av allokerade 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 dekomenserad cirrhos**

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

### **Patienter med tidigare exponering för nukleosid- och nukleotidanaloger**

*In vitro* var telbivudin inte verksamt mot HBV-stammar innehållande mutationerna rtM204V/rtL180M eller rtM204I (se Farmakodynamik). 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  $\geq 65$  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 samtidiga infektioner med andra virus (t ex 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.

## **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 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 Varningar och försiktighet). Kombinationen av telbivudin med någon produkt som innehåller interferon alfa är kontraindicerad (se Kontraindikationer).

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

## Graviditet

Kategori B:1.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se Prekliniska uppgifter). Studier på dräktiga råttor och kaniner visade att telbivudin går över till placentan. 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

Grupp IVa.

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 Prekliniska uppgifter).

## Trafik

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

# 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.

I 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

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Sällsynta*	Laktacidosis som sekundär händelse ofta förknippat med allvarliga tillstånd (t ex multipel organsvikt eller sepsis)
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk
Mindre vanliga	Perifer neuropati, smakförändring, nedsatt känsel, parestesier, ischias
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Vanliga	Hosta
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Diarré, förhöjt lipasvärde, illamående, buksmärta
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	Hudutslag
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mindre vanliga	Myopati/myosit, artralgi, myalgi, smärta i extremiteterna, ryggsmärta, muskelspasm, nacksmärta, flanksmärta
Sällsynta*	Rabdomyolys
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Trötthet
Mindre vanliga	Sjukdomskänsla
<b>Undersökningar</b>	
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 (>7x 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 Varningar och försiktighet).

### *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 Varningar och försiktighet).

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	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 Farmakodynamik) 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-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 till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## 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, understödande standardbehandling insättas vid behov.

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

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

Telbivudins antivirala aktivitet *in vitro* undersöktes i den HBV-uttryckande, humana hepatocellinjen 2.2.15. Den koncentration av telbivudin som effektivt hämmade 50% av virussyntesen ( $EC_{50}$ ) var cirka  $0,2 \mu\text{M}$ . 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 eAg-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)
	- 6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)

Genomsnittlig HBV-DNA-reduktion från baseline (log <sub>10</sub> kopior/ml) ± SEM <sup>1,2,3</sup>				
Antal patienter i % med icke påvisbart HBV-DNA med PCR	60 %*	40 %	88 %*	71 %
ALAT-normalisering <sup>4</sup>	77 %	75 %	74 %	79 %
HBeAg-serokonversion <sup>4</sup>	23 %	22 %	-	-
HBeAg-förlust <sup>5</sup>	26 %	23 %	-	-

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

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

<sup>3</sup> 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.

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

<sup>5</sup> 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) <sup>1</sup>	Lamivudin 100 mg (n=386) <sup>1</sup>	Telbivudin 600 mg (n=199) <sup>1</sup>	Lamivudin 100 mg (n=207) <sup>1</sup>
<b>Histologiskt svar<sup>2</sup></b>				
Förbättring	71 %*	61 %	71 %	70 %
Ingen förbättring	17 %	24 %	21 %	24 %
<b>Ishak fibrosskala<sup>3</sup></b>				
Förbättring	42 %	47 %	49 %	45 %
Ingen förändring	39 %	32 %	34 %	43 %
Försämring	8 %	7 %	9 %	5 %
<b>Utebliven biopsi vid vecka 52</b>	12 %	15 %	9 %	7 %

<sup>1</sup> Patienter med ≥en dos av studieläkemedlet och med bedömningsbar leverbiopsi och Knodell Histological Activity Index (HAI) score >3 vid baseline.

<sup>2</sup> Histologiskt svar definierat som en reduktion med  $\geq 2$  poäng enligt Knodell nekroinflammations-skala jämfört med ingångsvärdet, och utan försämring i Knodell fibrosskala.

<sup>3</sup> För Ishak fibrosskala definierades förbättring, som en reduktion med  $\geq 1$  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 allt 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  $\log_{10}$ : -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  $\geq 2 \times$  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  $\log_{10}$ : -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 n/N (%)	HBV DNA-icke påvisbart n/N (%)	HBeAg- serokonv ersion n/N (%)	ALAT-normaliseri ng n/N (%)	Virologiskt genombrott* n/N (%)
<b>HBeAg-positiva</b>					
<300 kopior/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)

HBV DNA-nivåer vid vecka 24	Resultat av huvudsakliga endpoints vid vecka 104 baserat på resultaten vid vecka 24				
300 kopior/ml till <math><3 \log_{10}</math> kopior/ml					
$\geq 3 \log_{10}$ kopior/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
<b>HBeAg-negativa</b>					
<math><300</math> kopior/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopior/ml till <math><3 \log_{10}</math> kopior/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
$\geq 3 \log_{10}$ kopior/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = not applicable

\* Virologiskt genombrott: definierat som 1 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 nukleosidnaiva, 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 and 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
<b>HBeAg-positiva patienter (n = 293*)</b>				
Kvarstående icke detekterbart HBV-DNA (<math><300</math> kopior/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
Kvarstående icke detekterbart HBV-DNA (<math><300</math> 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)	87,5v% (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
<b><i>HBeAg-negativa patienter (n = 209*)</i></b>				
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  $\leq 3$  (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  $\leq 1$  (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  $\geq 52$  veckors telbivudinbehandling, och uppvisat HBeAg-förlust i  $\geq 24$  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<sub>10</sub> kopior/ml och 73,7% hade HBV DNA <4 log<sub>10</sub> 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<sub>10</sub> kopior/ml HBV-DNA från lägsta värdet).

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 25,1% (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 bedömdes 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  $\geq 300$  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  $\geq 300$  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  $\geq 300$  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 Varningar och Försiktighet). I cellbaserade analyser visade lamivudinresistenta HBV-stammar, som innehöll antingen rtM204I-mutation eller rtL180M/rtM204V dubbelmutation, en  $\geq 1000$  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 Varningar och Försiktighet).

## Farmakokinetik

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. Arean under plasmakoncentrationstidskurvan för telbivudin ( $AUC_{0-\infty}$ ) 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  $^{14}\text{C}$ -telbivudin till människa. Telbivudin är inte ett substrat för, hämmare eller inducerare av cytokrom-P450 (CYP450)-enzymssystemet.

### 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 Dosering).

### 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 Dosering och Varningar och försiktighet).

**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 <sub>max</sub> (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
AUC <sub>0-∞</sub> (µg•tim/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL <sub>RENAL</sub> (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

#### 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 Dosering). 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 Dosering).

## Prekliniska uppgifter

Gängse 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 honråttor 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 honråttor 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  $\geq 1000$  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 uppgick 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.

## Innehåll

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg telbivudin.

*Tablettkärna:* Mikrokristallin cellulosa, povidon, natriumstärkelseglykolat, kolloidal vattenfri kiseloxid, magnesiumstearat

*Filmdragering:* Titandioxid (E171), makrogol, talk, hypromellos

## Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 600 mg* Vit till lätt gulaktig, oval, filmdragerad tablett, präglad med "LDT" på ena sidan  
28 styck blister, *tillhandahålls ej*