

**Arzneimittel nicht länger zugelassen**

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sebivo 600 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 600 mg Telbivudin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis leicht gelbliche, ovale Filmtablette mit dem Aufdruck „LDT“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Sebivo ist für die Behandlung der chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung und Nachweis viraler Replikation, anhaltend erhöhten Alanin-Aminotransferase-(ALT-)Spiegeln und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose indiziert.

Die Einleitung einer Therapie mit Sebivo sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein alternativer antiviraler Wirkstoff mit einer höheren genetischen Resistenz-Barriere nicht verfügbar oder nicht geeignet ist.

Zu Einzelheiten der Studie und zu den besonderen Patientenmerkmalen, auf denen diese Indikation basiert, siehe Abschnitt 5.1.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem in der Behandlung chronischer Hepatitis-B-Infektionen erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosis Sebivo beträgt 600 mg (eine Tablette) einmal täglich.

Bei Patienten mit Schluckbeschwerden kann Sebivo Lösung zum Einnehmen angewendet werden.

##### *Überwachung während der Behandlung*

Ein Ansprechen auf die Behandlung in Woche 24 erwies sich als prädiktiv für ein längerfristiges Ansprechen (siehe Tabelle 7 in Abschnitt 5.1). Die HBV-DNA-Spiegel sollten nach 24 Wochen Behandlung kontrolliert werden, um eine vollständige Virussuppression sicherzustellen (HBV-DNA weniger als 300 Kopien/ml). Bei Patienten mit nachweisbarer HBV-DNA nach 24 Wochen Behandlung sollte eine Modifizierung der Therapie erwogen werden.

Die HBV-DNA sollte alle 6 Monate kontrolliert werden, um ein dauerhaftes Ansprechen sicherzustellen. Werden Patienten nach anfänglichem Ansprechen zu einem beliebigen Zeitpunkt positiv auf HBV-DNA getestet, sollte eine Modifizierung der Therapie erwogen werden. Eine optimale Behandlung sollte durch Resistenztestung bestimmt werden.

#### Dauer der Behandlung

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt. Die Beendigung der Behandlung sollte sich an folgenden Vorgaben orientieren:

- Bei HBeAg-positiven Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens 6-12 Monate lang nach bestätigtem Nachweis der HBeAg-Serokonversion (Verlust von HBeAg und Verlust von HBV-DNA mit Nachweis von Anti-HBe) oder bis zur HBsAg-Serokonversion durchgeführt werden oder bis Anzeichen für einen Wirksamkeitsverlust vorliegen. ALT im Serum und die HBV-DNA-Spiegel sollten nach Beendigung der Behandlung regelmäßig überwacht werden, um einen späten virologischen Rückfall zu entdecken.
- Bei HBeAg-negativen Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens bis zur HBsAg-Serokonversion oder bis Anzeichen für einen Wirksamkeitsverlust vorliegen durchgeführt werden. Bei einer längeren Behandlung (mehr als 2 Jahre) werden regelmäßige Folgeuntersuchungen empfohlen, um sicherzustellen, dass eine Weiterführung der gewählten Therapie für den Patienten geeignet bleibt.

#### Vergessene Einnahme

Wenn die Einnahme vergessen wurde, darf der Patient die vergessene Dosis nur bis zu 4 Stunden vor der nächsten planmäßigen Dosis einnehmen. Die nächste Dosis sollte zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

#### Ältere Menschen (Alter über 65 Jahre)

Es liegen keine Daten vor, die eine spezielle Dosisempfehlung für Patienten über 65 Jahren unterstützen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $\geq 50$  ml/min ist keine Anpassung der empfohlenen Telbivudin-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 50$  ml/min, einschließlich solcher mit terminalem Nierenversagen (ESRD), die eine Hämodialyse erhalten, ist eine Anpassung der Dosis erforderlich. Es wird empfohlen, die Tagesdosis zu reduzieren und Sebivo Lösung zum Einnehmen anzuwenden, wie in Tabelle 1 unten beschrieben. Falls die Lösung zum Einnehmen nicht angewendet werden kann, können alternativ Sebivo Filmtabletten eingenommen werden. In diesem Fall soll die Dosierung durch Verlängerung des Zeitintervalls zwischen den Dosen angepasst werden, wie in Tabelle 1 beschrieben.

**Tabelle 1 Anpassung der Dosis von Sebivo bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Telbivudin 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen Anpassung der Tagesdosis	Telbivudin 600 mg Filmtablette Alternative** Dosisanpassung mit verlängerten Dosierintervallen
$\geq 50$	600 mg (30 ml) einmal täglich	600 mg einmal täglich
30-49	400 mg (20 ml) einmal täglich	600 mg einmal alle 48 Stunden
<30 (nicht dialysepflichtig) ESRD*	200 mg (10 ml) einmal täglich	600 mg einmal alle 72 Stunden
	120 mg (6 ml) einmal täglich	600 mg einmal alle 96 Stunden

\* „end-stage renal disease“: Terminale Niereninsuffizienz

\*\* Falls die Lösung zum Einnehmen nicht angewendet werden kann

Die vorgeschlagenen Dosismodifikationen basieren auf einer Extrapolation und sind möglicherweise nicht optimal. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Vorgaben für die Anpassung der Dosis wurden nicht klinisch evaluiert. Aus diesem Grund sollten diese Patienten engmaschig überwacht werden.

#### *Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD)*

Patienten mit ESRD sollten Sebivo nach der Hämodialyse erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Einschränkung der Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der empfohlenen Dosis von Sebivo erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sebivo bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Sebivo wird per os mit oder ohne Nahrung eingenommen. Die Tablette sollte nicht zerkratzt, zerteilt oder zerstoßen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination von Telbivudin mit pegyliertem oder Standard Interferon alfa (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Schwere akute Exazerbationen einer chronischen Hepatitis B sind relativ häufig und durch einen vorübergehenden Anstieg des ALT-Serumspiegels gekennzeichnet. Bei einigen Patienten kann es nach Beginn der antiviralen Therapie zu einem ALT-Anstieg kommen, während die HBV-DNA-Serumkonzentrationen abnehmen (siehe Abschnitt 4.8). Bei mit Telbivudin behandelten Patienten vergingen durchschnittlich 4-5 Wochen bis zum Auftreten einer Exazerbation. Insgesamt trat eine ALT-Erhöhung bei HBeAg-positiven Patienten häufiger auf als bei HBeAg-negativen Patienten. Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung geht dieser Anstieg des ALT-Serumspiegels im Allgemeinen nicht mit erhöhten Bilirubin-Serumspiegeln oder anderen Anzeichen einer Leberdekompensation einher. Das Risiko für eine Leberdekompensation – und für eine nachfolgende Exazerbation der Hepatitis – kann bei Patienten mit Zirrhose erhöht sein. Diese Patienten sollten daher engmaschig überwacht werden.

Hepatitis-Exazerbationen wurden auch bei Patienten beschrieben, die eine Hepatitis-B-Therapie beendeten. Eine nach Behandlungsende auftretende ALT-Erhöhung geht normalerweise mit einem Anstieg des HBV-DNA-Serumspiegels einher. Die Mehrzahl dieser Fälle erwies sich als selbstlimitierend. Dennoch gab es auch Berichte über schwere – und manchmal tödlich verlaufende – Exazerbationen der Erkrankung nach Behandlungsende. Aus diesem Grund sollte die Leberfunktion in regelmäßigen Abständen überwacht werden, wobei eine klinische Nachbeobachtung einschließlich Überwachung der Laborparameter für einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach Beendigung der Hepatitis-B-Therapie erfolgen sollte.

## Laktazidose

Unter der Anwendung von Telbivudin wurden nach der Markteinführung seltene Fälle einer Laktazidose beschrieben. Diese Fälle traten häufiger sekundär zu anderen schwerwiegenden Erkrankungen auf (z. B. Rhabdomyolyse) und/oder waren mit muskulären Ereignissen (z. B. Myopathie, Myositis) assoziiert. Bei Fällen, die sekundär zu anderen Erkrankungen auftraten, gab es einige Fälle, die auch mit Pankreatitis, Leberversagen/Lebersteatose und Nierenversagen einhergingen. Es wurde auch von einigen Todesfällen berichtet, wenn die Laktazidose sekundär in Verbindung mit einer Rhabdomyolyse auftrat. Patienten sollten daher engmaschig überwacht werden.

Die Behandlung mit Telbivudin sollte abgesetzt werden, wenn es zu einer metabolischen Azidose/Laktazidose unbekannter Ätiologie kommt. Gutartige gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen können auf die Entwicklung einer Laktazidose hinweisen.

## Auswirkungen auf die Muskulatur

Unter der Anwendung von Telbivudin wurden mehrere Wochen bis Monate nach Beginn der Behandlung Fälle von Myopathie und Myalgie beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Nach der Markteinführung wurden Fälle von Rhabdomyolyse beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).

Bei allen Patienten mit diffuser ungeklärter Myalgie, Muskelspannung, Muskelschwäche oder Myositis (definiert als Myopathie mit einer histologisch bestätigten Schädigung des Muskels) sollte an eine Myopathie gedacht werden. Diese ist definiert als persistierende oder ungeklärte Muskelschmerz und/oder Muskelschwäche, unabhängig vom Ausmaß des Anstiegs der Kreatinkinase(CK)-Spiegel. Die Patienten sollten angehalten werden, persistierende ungeklärte Muskelschmerzen, Muskelspannung oder Schwäche unverzüglich mitzuteilen. Falls irgendeines dieser Symptome berichtet wird, sollte eine genaue Muskeluntersuchung durchgeführt werden, um die Muskelfunktion zu überprüfen. Bei Diagnosestellung einer Myopathie muss die Telbivudin-Therapie abgebrochen werden.

Es ist nicht bekannt, ob das Myopathie-Risiko während einer Behandlung mit Telbivudin erhöht ist, wenn gleichzeitig weitere Arzneimittel angewendet werden, die mit einer Myopathie assoziiert sind (z. B. Statine, Fibrate oder Ciclosporin). Ärzte, die eine gleichzeitige Behandlung mit anderen mit einer Myopathie assoziierten Substanzen erwägen, sollten sorgfältig den potenziellen Nutzen und die potenziellen Risiken abwägen und den Patienten auf etwaige Anzeichen oder Symptome überwachen, die auf eine Myopathie hinweisen.

## Periphere Neuropathie

Bei mit Telbivudin behandelten Patienten wurde gelegentlich über eine periphere Neuropathie berichtet. Falls der Verdacht auf eine periphere Neuropathie besteht, sollte die Behandlung mit Telbivudin überdacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie bei einer kombinierten Anwendung von Telbivudin und pegyliertem Interferon alfa-2a wurde in einer einzelnen Studie beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Solch ein erhöhtes Risiko kann für andere alfa-Interferone (pegyliert oder Standardform) nicht ausgeschlossen werden. Zudem ist der Vorteil einer Kombination von Telbivudin mit Interferon alfa (pegyliert oder Standardform) gegenwärtig nicht belegt. Die Kombination von Telbivudin mit pegyliertem oder Standard-Interferon alfa ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

## Nierenfunktion

Telbivudin wird vorwiegend durch renale Exkretion eliminiert. Aus diesem Grund wird bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min, einschließlich solcher, die eine Hämodialyse erhalten, eine Anpassung des Dosisintervalls empfohlen. Die Wirksamkeit der Anpassung des Dosisintervalls wurde nicht klinisch evaluiert. Daher sollte bei Patienten mit verlängertem Dosisintervall das virologische Ansprechen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

## Patienten mit Leberzirrhose ohne Dekompensation

Aufgrund der limitierten verfügbaren Daten (ungefähr 3% der eingeschlossenen Patienten hatten eine Zirrhose) sollte Telbivudin bei Patienten mit Leberzirrhose mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Während und nach der Behandlung sollten diese Patienten hinsichtlich klinischer, biochemischer und virologischer Parameter im Zusammenhang mit Hepatitis B engmaschig überwacht werden.

## Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose vor.

## Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber Nukleosid-/Nukleotidanaloga

Telbivudin war *in vitro* nicht gegen HBV-Stämme mit rtM204V/I, rtI180M- oder rtM204I-Mutationen wirksam (siehe Abschnitt 5.1). Eine Telbivudin-Monotherapie ist keine Option für Patienten mit nachgewiesener Lamivudin-resistenter Hepatitis-B-Virusinfektion. Patienten, die auf eine mehr als 24-wöchige Behandlung mit Lamivudin virologisch nicht ansprechen, profitieren wahrscheinlich auch nicht von einer Telbivudin-Monotherapie. Für Patienten, die mit Lamivudin behandelt wurden und unter Lamivudin eine vollständige Virussuppression erreichten, gibt es gegenwärtig keine klinischen Daten, anhand derer man Nutzen und Risiken eines Wechsels zu Telbivudin ausreichend abschätzen könnte.

Es liegen keine Daten zur Behandlung mit Telbivudin bei Patienten mit nachgewiesener Infektion durch Adefovir-resistente Hepatitis-B-Viren mit Einzelmutationen von rtN236T oder A181V vor. Die Ergebnisse von zellbasierten Assays haben gezeigt, dass die mit einer Adefovir-Resistenz assoziierte Substitution A181V die Empfindlichkeit gegenüber Telbivudin um den Faktor 1,5 bis ca. 4 verringerte.

## Empfänger von Lebertransplantaten

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin bei Empfängern von Lebertransplantaten ist nicht bekannt.

## Ältere Menschen

Klinische Studien mit Telbivudin schlossen keine ausreichende Zahl an Patienten  $\geq 65$  Jahren ein, um zu bestimmen, ob diese anders ansprechen als jüngere Patienten. Im Allgemeinen ist bei Verordnung von Sebivo an ältere Patienten angesichts des häufigeren Vorliegens einer verminderten Nierenfunktion aufgrund von Begleiterkrankungen oder der gleichzeitigen Anwendung anderer Arzneimittel Vorsicht geboten.

## Andere besondere Patientengruppen

Sebivo wurde nicht an Hepatitis-B-Patienten mit Koinfektion (z. B. Patienten mit Koinfektion mit dem Human Immunodeficiency Virus [HIV], Hepatitis-C-Virus [HCV] oder Hepatitis-D-Virus [HDV]) untersucht.

## Allgemein

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung mit Sebivo das Risiko einer Übertragung von HBV auf Andere durch sexuellen Kontakt oder eine Blutkontamination nicht verringert.

Es wird nicht empfohlen, Telbivudin zusammen mit Lamivudin anzuwenden, da in einer Phase-II-Studie das Ansprechen auf die Behandlung mit einer Kombination aus Telbivudin und Lamivudin geringer war als mit Telbivudin allein.

Gegenwärtig gibt es keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für eine Kombination von Telbivudin mit anderen antiviralen Mitteln.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Da Telbivudin vorwiegend durch renale Exkretion eliminiert wird, kann die gleichzeitige Gabe von Sebivo mit Substanzen, die die Nierenfunktion beeinflussen (wie z. B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika, Platinverbindungen, Vancomycin, Amphotericin B), die Plasmakonzentrationen von Telbivudin und/oder der gleichzeitig gegebenen Substanz beeinflussen. Bei Kombination von Telbivudin mit diesen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten. Die Steady-State-Pharmakokinetik von Telbivudin war nach mehrfacher Gabe in Kombination mit Lamivudin, Adefovir-Dipivoxil, Tenofovir-Disoproxilfumarat, Ciclosporin oder pegyliertem Interferon alfa-2a unverändert. Außerdem verändert Telbivudin nicht die Pharmakokinetik von Lamivudin, Adefovir-Dipivoxil, Tenofovir-Disoproxilfumarat oder Ciclosporin. Wegen der hohen interindividuellen Variabilität der Konzentrationen an pegyliertem Interferon alfa-2a konnten keine definitiven Schlussfolgerungen zum Einfluss von Telbivudin auf die Pharmakokinetik von pegyliertem Interferon gezogen werden. Daten einer klinischen Studie, in der eine Kombination von Telbivudin (600 mg täglich) und pegyliertem Interferon alfa-2a (180 Mikrogramm einmal pro Woche subkutan) untersucht wird, weisen darauf hin, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer peripheren Neuropathie assoziiert ist. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombination von Telbivudin mit einem Präparat, das Interferon alfa enthält, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Telbivudin ist kein Substrat, Hemmstoff oder Induktor des Cytochrom-P450-(CYP450)-Enzymsystems (siehe Abschnitt 5.2). Aus diesem Grund ist das Potenzial für CYP450-vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen mit Sebivo gering.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Studien an trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten, dass Telbivudin die Plazenta passiert. Studien an trächtigen Ratten zeigten eine frühe Geburt und/oder Aborte aufgrund toxischer Wirkungen auf das Muttertier.

Die wenigen klinischen Daten (weniger als 300 Schwangerschaften) nach Exposition mit Telbivudin während des ersten Schwangerschaftstrimesters deuten nicht auf eine Fehlbildungen verursachende Toxizität hin. Eine große Datenmenge (mehr als 1000 Schwangerschaften) nach Exposition während des zweiten und dritten Trimesters deutet nicht auf eine fötale/neonatale Toxizität hin.

Sebivo darf in der Schwangerschaft nur gegeben werden, wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Literaturdaten zeigen, dass eine Exposition mit Telbivudin im zweiten und/oder dritten Schwangerschaftstrimester das Risiko einer HBV-Übertragung von der Mutter auf das Kind verringert, wenn Telbivudin zusätzlich zu Hepatitis-B-Immunglobulinen und einer Hepatitis-B-Impfung verabreicht wird.

#### Stillzeit

In Ratten geht Telbivudin in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Telbivudin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Frauen dürfen nicht stillen, wenn sie Sebivo einnehmen.

#### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Telbivudin auf die männliche oder weibliche Fertilität vor. In Studien zur Reproduktionstoxizität an erwachsenen Tieren war die Fertilität geringfügig reduziert, wenn sowohl die männlichen als auch die weiblichen Partner Telbivudin erhielten. Die Auswirkungen auf die Fertilität waren größer in einer anderen Studie an juvenilen Tieren, in der beide Geschlechter Telbivudin erhielten (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sebivo hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung von Nebenwirkungen basiert im Wesentlichen auf zwei Studien, NV-02B-007 (GLOBE) sowie NV-02B-015, in denen 1.999 Patienten mit chronischer Hepatitis B über einen Zeitraum von 104 Wochen eine doppelblinde Behandlung mit Telbivudin 600 mg/Tag (n = 847) oder Lamivudin (n = 852) erhielten.

In den 104-wöchigen klinischen Studien wurde der Schweregrad der berichteten Nebenwirkungen in der Regel als leicht oder mittel eingestuft. Die häufigsten Nebenwirkungen waren ein Anstieg der Kreatinkinase im Blut vom Grad 3 oder 4 (6,8%), Erschöpfung (4,4%), Kopfschmerzen (3,0%) und Übelkeit (2,6%).

## Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 2 enthält die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit, wobei die folgende Konvention verwendet wurde: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 2 Nebenwirkungen**

<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Selten*	Laktazidose
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen
Gelegentlich	Periphere Neuropathie, Dysgeusie, Hypästhesie, Parästhesie, Ischiasschmerz
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Diarrhö, Anstieg der Lipase im Blut, Übelkeit, abdominale Schmerzen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Hautausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Gelegentlich	Myopathie/Myositis, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Lendenschmerzen
Selten*	Rhabdomyolyse
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Erschöpfung
Gelegentlich	Unwohlsein
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	Anstieg der Kreatin-Phosphokinase im Blut, Anstieg der Alanin-Aminotransferase im Blut, Anstieg der Amylase im Blut
Gelegentlich	Anstieg der Aspartat-Aminotransferase

\* Diese Nebenwirkung wurde durch Überwachung nach Markteinführung identifiziert, jedoch nicht in kontrollierten klinischen Studien beobachtet. Die Häufigkeitskategorie wurde an Hand einer statistischen Berechnung geschätzt, die auf der Gesamtzahl von Patienten basierte, die Telbivudin in klinischen Studien erhielten (n = 8.914).

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Anstieg der Kreatinkinase*

Bei 12,6% (n = 847) der mit Telbivudin und bei 4,0% (n = 846) der mit Lamivudin behandelten Patienten war es in der gepoolten Analyse von NV-02B-007 (GLOBE) und NV-02B-015 bis Woche 104 zu einem CK-Anstieg vom Grad 3 oder 4 ( $> 7 \times$  ULN [„upper limit of normal“: Obergrenze Referenzbereich]) gekommen. Die meisten CK-Anstiege waren asymptomatisch, und die CK-Werte nahmen typischerweise unter fortgesetzter Therapie bis zur nächsten Kontrolle ab.

### ALT-Anstieg

In der folgenden Tabelle 3 sind die Inzidenzen des Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) während der Behandlung in den beiden Behandlungsarmen entsprechend der Definition der AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases, ALT-Anstieg >2x Ausgangswert und >10x ULN) näher beschrieben.

**Tabelle 3 Zusammenfassung der Fälle von ALT-Anstieg während der Behandlung – Studien NV-02B-007 (GLOBE) und NV-02B-015 gepoolt**

ALT-Anstieg: ALT-Anstieg >2x Ausgangswert und >10x ULN*	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Insgesamt	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Ausgangswert bis Woche 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Woche 24 bis Studienende	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

\*ULN: Obergrenze Normbereich

Es wird empfohlen, die Leberfunktion während der Behandlung regelmäßig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

### Exazerbationen einer Hepatitis B nach Absetzen der Behandlung

Bei Patienten, die eine Anti-Hepatitis-B-Behandlung einschließlich Telbivudin absetzten, wurden schwere akute Hepatitis-B-Exazerbationen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Inzidenz eines Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) nach der Behandlung in beiden Behandlungsarmen ist in der folgenden Tabelle 4 beschrieben.

**Tabelle 4 Zusammenfassung der Fälle von ALT-Anstieg nach der Behandlung – Studien NV-02B-007 (GLOBE) und NV-02B-015 gepoolt**

	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
ALT-Anstieg	n/N (%)	n/N (%)
ALT-Anstieg >2x Ausgangswert und >10x ULN*	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

\*ULN: Obergrenze Normbereich

### Ergebnisse nach 208 Wochen

Nach 104 Wochen Therapie mit Telbivudin wurden 78% der Patienten (530/680) der Studie NV-02B-007 (GLOBE) und 82% der Patienten (137/167) der Studie NV-02B-015 in die Erweiterungsstudie CLDT600A2303 (siehe Abschnitt 5.1) aufgenommen, um die Behandlung für bis zu 208 Wochen fortzusetzen. Die Population für die Untersuchung der langfristigen Sicherheit bestand aus 655 Patienten, darunter 518 aus NV-02B-007 (GLOBE) und 137 aus NV-02B-015. Das Gesamtsicherheitsprofil aus der gepoolten Analyse nach den Wochen 104 und 208 war vergleichbar. CK-Anstiege vom Grad 3 oder 4 traten neu bei 15,9% der Patienten auf, die 208 Wochen lang mit Telbivudin behandelt wurden. Die meisten CK-Anstiege vom Grad 3 oder 4 waren asymptomatisch und vorübergehend.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen zu einer vorsätzlichen Überdosierung mit Telbivudin vor, allerdings erhielt ein Proband eine nicht beabsichtigte Überdosis, ohne dass Symptome auftraten. Dosen von bis zu 1.800 mg/Tag, dem Dreifachen der empfohlenen Tagesdosis, wurden gut vertragen. Eine maximal verträgliche Telbivudin-Dosis wurde nicht bestimmt. Im Falle einer Überdosierung sollte Sebivo abgesetzt werden, und es sollte bedarfsorientiert eine allgemeine supportive Therapie erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AF11

#### Wirkmechanismus

Telbivudin ist ein synthetisches Thymidin-Nukleosid-Analogon mit Aktivität gegenüber der HBV-DNA-Polymerase. Es wird durch zelluläre Kinasen effizient in die aktive 5'-Triphosphat-Form phosphoryliert, die eine intrazelluläre Halbwertszeit von 14 Stunden besitzt. Telbivudin-5'-Triphosphat hemmt die HBV-DNA-Polymerase (Reverse Transkriptase) über einen kompetitiven Mechanismus mit dem natürlichen Substrat, Thymidin-5'-Triphosphat. Der Einbau von Telbivudin-5'-Triphosphat in die Virus-DNA verursacht einen DNA-Kettenabbruch, wodurch die HBV-Replikation gehemmt wird.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Telbivudin hemmt sowohl die Synthese des ersten HBV-Strangs ( $EC_{50} = 0,4-1,3 \mu\text{M}$ ) als auch die Synthese des zweiten Strangs ( $EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$ ) und zeigt dabei eine deutliche Präferenz für die Hemmung der Synthese des zweiten Strangs. Im Gegensatz dazu bewirkte Telbivudin-5'-Triphosphat in Konzentrationen von bis zu  $100 \mu\text{M}$  keine Hemmung der zellulären DNA-Polymerasen  $\alpha$ ,  $\beta$  oder  $\gamma$ . In Testverfahren zu Mitochondrienstatus, Funktion und DNA-Gehalt hatte Telbivudin in Konzentrationen von bis zu  $10 \mu\text{M}$  keine nennenswerte toxische Wirkung und bewirkte *in vitro* keine Zunahme der Milchsäure-Produktion.

Die antivirale *In-vitro*-Wirksamkeit von Telbivudin wurde an der HBV-exprimierenden humanen Hepatom-Zelllinie 2.2.15 untersucht. Die Telbivudin-Konzentration, die eine effektive Hemmung von 50% der Virussyntese ( $EC_{50}$ ) erzielte, betrug etwa  $0,2 \mu\text{M}$ . Die antivirale Aktivität von Telbivudin ist für das Hepatitis-B-Virus und verwandte Hepadna-Viren spezifisch. Telbivudin war *in vitro* nicht wirksam gegen HIV. Die fehlende Wirksamkeit von Telbivudin gegen HIV wurde nicht im Rahmen von klinischen Studien evaluiert. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten wurde eine vorübergehende Reduktion der HIV-1 RNA nach Anwendung von Telbivudin ohne antiretrovirale Therapie berichtet. Die klinische Bedeutung dieser Reduktion wurde nicht bestimmt.

#### Klinische Erfahrung

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Langzeit-Behandlung (104 Wochen) mit Sebivo wurden in zwei aktiv kontrollierten klinischen Studien an insgesamt 1.699 Patienten mit chronischer Hepatitis B (NV-02B-007 [GLOBE] sowie NV-02B-015) evaluiert.

### Studie NV-02B-007 (GLOBE)

Bei NV-02B-007 (GLOBE) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multinationale Phase-III-Studie, in der 1.367 Nukleosid-naive HBeAg-positive und HBeAg-negative Patienten mit chronischer Hepatitis B über einen Zeitraum von 104 Wochen mit Telbivudin beziehungsweise Lamivudin behandelt wurden. Die meisten der eingeschlossenen Patienten waren Asiaten. Die häufigsten HBV-Genotypen waren B (26%) und C (51%). Eine geringe Anzahl (insgesamt 98) Patienten kaukasischer Abstammung erhielt Telbivudin. Die primäre Datenanalyse erfolgte, nachdem alle Patienten Woche 52 erreicht hatten.

*HBeAg-positive Patienten:* Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 32 Jahre, 74% waren männlich, 82% asiatisch, 12% kaukasisch und 6% hatten zuvor eine Behandlung mit Interferon alfa erhalten.

*HBeAg-negative Patienten:* Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 43 Jahre, 79% waren männlich, 65% asiatisch, 23% kaukasisch und 11% hatten zuvor eine Behandlung mit Interferon alfa erhalten.

### *Klinische Ergebnisse in Woche 52*

Die klinischen und virologischen Wirksamkeits-Endpunkte wurden für die HBeAg-positive und die HBeAg-negative Patientenpopulation separat untersucht. Der primäre Endpunkt des therapeutischen Ansprechens war ein zusammengesetzter serologischer Endpunkt, der eine Suppression der HBV-DNA auf  $<5 \log_{10}$  Kopien/ml zusammen mit entweder einem Verlust von HBeAg im Serum oder einer ALT-Normalisierung erforderte. Sekundäre Endpunkte waren histologisches Ansprechen, ALT-Normalisierung sowie unterschiedliche Parameter der antiviralen Wirksamkeit.

Unabhängig von den Ausgangscharakteristika zeigte die Mehrzahl der mit Sebivo behandelten Patienten ein histologisches, virologisches, biochemisches und serologisches Ansprechen auf die Behandlung. ALT-Ausgangsspiegel  $>2x$  ULN und HBV-DNA-Ausgangsspiegel  $<9 \log_{10}$  Kopien/ml gingen bei HBeAg-positiven Patienten mit einer höheren Rate an HBeAg-Serokonversionen einher. Patienten, die bis Woche 24 HBV-DNA-Spiegel  $<3 \log_{10}$  Kopien/ml erreichten, reagierten optimal auf die Behandlung; dagegen hatten Patienten, die nach 24 Wochen HBV-DNA-Spiegel  $>4 \log_{10}$  Kopien/ml aufwiesen, in Woche 52 weniger günstige Ergebnisse.

Bei HBeAg-positiven Patienten war Telbivudin Lamivudin in Bezug auf das therapeutische Ansprechen überlegen (75,3% vs. 67,0% Responder;  $p = 0,0047$ ). Bei HBeAg-negativen Patienten war Telbivudin Lamivudin nicht unterlegen (75,2% und 77,2% Responder;  $p = 0,6187$ ). Eine kaukasische Abstammung ging einher mit einem geringeren Ansprechen auf die Behandlung mit beiden antiviralen Substanzen, die in der Studie NV-02B-007 (GLOBE) eingesetzt wurden; die kaukasische Patientengruppe war jedoch sehr klein ( $n = 98$ ).

In Woche 24 hatten 203 HBeAg-positive und 177 HBeAg-negative Patienten HBV-DNA-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze erzielt. Von den entsprechenden HBeAg-positiven Patienten erzielten 95% in Woche 52 HBV-DNA-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze, 39% eine HBeAg-Serokonversion und 90% eine ALT-Normalisierung, und 0,5% zeigten in Woche 48 eine Resistenz. In vergleichbarer Weise erzielten von den entsprechenden HBeAg-negativen Patienten 96% in Woche 52 HBV-DNA-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze und 79% eine ALT-Normalisierung, und 0% zeigten in Woche 48 eine Resistenz.

Tabelle 5 zeigt ausgewählte virologische, biochemische und serologische Verlaufparameter und Tabelle 6 das histologische Ansprechen.

**Tabelle 5 Virologische, biochemische und serologische Endpunkte in Woche 52 in der Studie NV-02B-007 (GLOBE)**

Ansprechkriterium	HBeAg-positiv (n = 921)		HBeAg-negativ (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Durchschnittliche HBV-DNA-Reduktion gegenüber den Ausgangswerten ( $\log_{10}$ Kopien/ml) $\pm$ SEM <sup>1,2,3</sup>	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% Patienten HBV-DNA nicht nachweisbar mittels PCR	60%*	40%	88%*	71%
ALT-Normalisierung <sup>4</sup>	77%	75%	74%	79%
HBeAg-Serokonversion <sup>4</sup>	23%	22%	-	-
HBeAg-Verlust <sup>5</sup>	26%	23%	-	-

<sup>1</sup> Standardfehler des Mittelwerts

<sup>2</sup> Roche COBAS Amplicor® PCR Assay (Untergrenze der Quantifizierung  $\leq$ 300 Kopien/ml).

<sup>3</sup> HBeAg-positiv n = 443 und 444, HBeAg-negativ n = 219 und 219 für die Telbivudin- bzw. Lamivudin-Gruppe. Die Unterschiede der Populationen beruhen auf dem Abbruch der Behandlung durch einige Patienten und der fehlenden HBV-DNA-Untersuchung in Woche 52.

<sup>4</sup> HBeAg-positiv n = 440 und 446, HBeAg-negativ n = 203 und 207 für die Telbivudin- bzw. Lamivudin-Gruppe. Die ALT-Normalisierung wurde nur an Patienten bestimmt, deren ALT im Ausgangszustand über der Obergrenze des Normbereiches lag.

<sup>5</sup> n = 432 und 442 für die Telbivudin- bzw. Lamivudin-Gruppe. HBeAg-Serokonversion und -Verlust wurden nur bei Patienten mit nachweisbarem HBeAg im Ausgangszustand untersucht.

\*p < 0,0001

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**Tabelle 6 Histologische Verbesserung und Änderung im Ishak-Fibrose-Score in Woche 52 in der Studie NV-02B-007 (GLOBE)**

	HBeAg-positiv (n = 921)		HBeAg-negativ (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>Histologisches Ansprechen<sup>2</sup></b>				
Verbesserung	71%*	61%	71%	70%
Keine Verbesserung	17%	24%	21%	24%
<b>Ishak-Fibrose-Score<sup>3</sup></b>				
Verbesserung	42%	47%	49%	45%
Keine Änderung	39%	32%	34%	42%
Verschlechterung	8%	7%	9%	13%
<b>Fehlende Biopsie aus Woche 52</b>	12%	15%	9%	7%
<sup>1</sup> Patienten mit $\geq$ einer Dosis der Studienmedikation und auswertbaren Leberbiopsien bei Studienbeginn sowie einem Punktwert im Histologie-Aktivitäts-Index (HAI) nach Knodell $>3$ bei Studienbeginn. <sup>2</sup> Histologisches Ansprechen definiert als Abnahme im nekro-inflammatorischen Knodell-Score $\geq 2$ Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne Verschlechterung im Knodell-Fibrose-Score. <sup>3</sup> Im Ishak-Fibrose-Score bedeutet Verbesserung eine Reduktion des Ishak-Fibrose-Scores $\geq 1$ Punkt zwischen Studienbeginn und Woche 52. *p = 0,0024				

#### Klinische Ergebnisse in Woche 104

Insgesamt standen die bei Patienten unter Telbivudin in Woche 104 dokumentierten klinischen Ergebnisse in Einklang mit den Ergebnissen in Woche 52 und waren ein Beleg für die Dauerhaftigkeit des Ansprechens unter fortgeführter Behandlung mit Telbivudin.

Bei HBeAg-positiven Patienten zeigte sich in Woche 104 ein noch größerer Unterschied im Hinblick auf das therapeutische Ansprechen (63% vs. 48%;  $p < 0,0001$ ) und das Erreichen entscheidender sekundärer Endpunkte (mittlere  $\log_{10}$ -HBV-DNA-Reduktion: -5,74 vs. -4,42;  $p < 0,0001$ , nicht nachweisbare HBV-DNA: 56% vs. 39%;  $p < 0,0001$  und ALT-Normalisierung von 70% vs. 62%) zwischen Telbivudin bzw. Lamivudin. Unter Telbivudin waren außerdem tendenziell höhere HBeAg-Verlust- (35% vs. 29%) und Serokonversionsraten (30% vs. 25%) zu beobachten. Darüber hinaus erreichte in der Subgruppe der Patienten mit ALT-Ausgangswerten  $\geq 2 \times$  ULN (320) ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Telbivudin gegenüber Lamivudin bis Woche 104 eine HBeAg-Serokonversion (38% gegenüber 28%).

Bei HBeAg-negativen Patienten fielen die Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Ansprechens (78% vs. 66%) und des Erreichens entscheidender sekundärer Endpunkte (mittlere  $\log_{10}$ -HBV-DNA-Reduktion: -5,00 vs. -4,17 und nicht nachweisbare HBV-DNA: 82% vs. 57%;  $p < 0,0001$ ) bis Woche 104 zwischen Telbivudin und Lamivudin größer aus. Die ALT-Normalisierungsraten (78% vs. 70%) waren bis Woche 104 weiterhin höher.

### Vorhersagbarkeit in Woche 24

In Woche 24 erreichten 203 HBeAg-positive (44%) und 177 HBeAg-negative (80%) Patienten unter Telbivudin-Behandlung nicht nachweisbare HBV-DNA-Spiegel.

Die HBV-DNA-Ergebnisse in Woche 24 erwiesen sich sowohl bei HBeAg-positiven als auch HBeAg-negativen Patienten als Prädiktor für einen langfristig günstigen Behandlungserfolg. Mit Telbivudin behandelte Patienten, bei denen bis Woche 24 HBV-DNA mittels PCR nicht mehr nachweisbar war, wiesen in Woche 104 die höchste Rate für nicht nachweisbare HBV-DNA, die höchste HBeAg-Serokonversionsrate (bei HBeAg-positiven Patienten) und die niedrigsten Gesamtraten an virologischen Durchbrüchen auf.

Tabelle 7 zeigt die Behandlungsergebnisse in Woche 104, ausgehend von den HBV-DNA-Werten in Woche 24, bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten.

**Tabelle 7 Wichtigste Wirksamkeitsendpunkte in Woche 104 in Bezug zu den Serum-HBV-DNA-Spiegeln in Woche 24 für mit Telbivudin behandelte Patienten in der Studie NV-02B-007 (GLOBE)**

HBV-DNA in Woche 24	Ergebnisse für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte nach 104 Wochen, ausgehend von den Ergebnissen in Woche 24				
	Therapeutisches Ansprechen n/N (%)	HBV-DNA nicht nachweisbar n/N (%)	HBeAg-Serokonversion n/N (%)	ALT-Normalisierung n/N (%)	Virologischer Durchbruch* n/N (%)
<b>HBeAg-positiv</b>					
<300 Kopien/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	14/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 Kopien/ml bis <3 log <sub>10</sub> Kopien/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	11/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log <sub>10</sub> Kopien/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
<b>HBeAg-negativ</b>					
<300 Kopien/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 Kopien/ml bis <3 log <sub>10</sub> Kopien/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log <sub>10</sub> Kopien/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = Nicht anwendbar

\* Virologischer Durchbruch: definiert als „1 log über Nadir“ und beurteilt in Woche 104

### Studie NV-02B-015

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Studie NV-02B-007 (GLOBE) wurden in der Studie NV-02B-015 bestätigt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie an 332 chinesischen Nukleosid-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis B (HBeAg-positiv und HBeAg-negativ), die über einen Zeitraum von 104 Wochen mit 600 mg Telbivudin einmal täglich bzw. 100 mg Lamivudin einmal täglich behandelt wurden.

Studie CLDT600A2303 – Klinische Ergebnisse über 208 Wochen

Bei der Studie CLDT50A2303 handelte es sich um eine offene Erweiterungsstudie von 104 Wochen Dauer mit Patienten mit kompensierter chronischer Hepatitis B, die zuvor 2 Jahre lang mit Telbivudin behandelt worden waren, darunter Patienten aus den Studien NV-02B-007 (GLOBE) und NV-02B-015, die nach 156 und 208 Wochen kontinuierlicher Telbivudin-Therapie Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit lieferte. Patienten mit nicht nachweisbarer HBV-DNA in Woche 24 wiesen nach 156 und 208 Wochen bessere Ergebnisse auf (Tabelle 8).

**Tabelle 8 Wirksamkeitsanalyse der gepoolten Daten der Studien NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 und CLDT600A2303**

	Woche 52	Woche 104	Woche 156	Woche 208
<b>HBeAg-positive Patienten (n = 293*)</b>				
Anhaltend nicht nachweisbare HBV-DNA (<300 Kopien/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
Anhaltend nicht nachweisbare HBV-DNA (<300 Kopien/ml) mit nicht nachweisbarer HBV-DNA in Woche 24	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Kumulative HBeAg-Serokonversionsraten (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Kumulative HBeAg-Serokonversionsraten bei Patienten mit nicht nachweisbarer HBV-DNA in Woche 24 (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Anhaltende ALT-Normalisierung	81,4% (228/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
<b>HBeAg-negative Patienten (n = 209*)</b>				
Anhaltend nicht nachweisbare HBV-DNA (<300 Kopien/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Anhaltend nicht nachweisbare HBV-DNA (<300 Kopien/ml) mit nicht nachweisbarer HBV-DNA in Woche 24	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Anhaltende ALT-Normalisierung	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

\* Die Population ohne Virusresistenz bei Eintritt in die Studie CLDT600A2303 bestand aus 502 Patienten (293 HBeAg-positiv und 209 HBeAg-negativ).

Studie CLDT600ACN04E1 – Einfluss der Behandlung auf die Leberhistologie

In der Studie CLDT600ACN04E1 wurden 57 Patienten mit verfügbaren gepaarten Leberbiopsien bei Baseline und nach einer mittleren Behandlungsdauer von 260,8 Wochen auf Veränderungen der Leberhistologie ausgewertet (38 HBeAg-positive und 19 HBeAg-negative Patienten).

• Der mittlere nekro-inflammatorische Knodell-Score von 7,6 (SD 2,9) bei Baseline verbesserte sich ( $p < 0,0001$ ) auf 1,4 (SD 0,9) mit einer mittleren Änderung von -6,3 (SD 2,8). Ein nekro-inflammatorischer Knodell-Score  $\leq 3$  (keine oder minimale nekro-inflammatorische Veränderungen) wurde bei 98,2% (56/57) der Patienten beobachtet.

• Der mittlere Ishak-Score von 2,2 (SD 1,1) bei Baseline verbesserte sich ( $p < 0,0001$ ) auf 0,9 (SD 1,0) mit einer mittleren Änderung von -1,3 (SD 1,3). Ein Ishak-Fibrose-Score  $\leq 1$  (keine oder minimale Fibrose) wurde bei 84,2% (48/57) der Patienten beobachtet.

Die Änderungen beim nekro-inflammatorischen Knodell-Score und dem Ishak-Score waren für HBeAg-positive und HBeAg-negative Patienten vergleichbar.

### CLDT600A2303 –Anhalten des HBeAg-Ansprechens nach Beendigung der Therapie

In der Studie CLDT600A2303 befanden sich HBeAg-positive Patienten aus den Studien NV-02B-007 (GLOBE) oder NV-02B-015 zur Nachbeobachtung nach Beendigung der Therapie. Diese Patienten hatten  $\geq 52$  Wochen Therapie mit Telbivudin abgeschlossen und hatten einen Verlust von HBeAg über  $\geq 24$  Wochen mit HBV-DNA  $< 5 \log_{10}$  Kopien/ml bei der letzten Kontrolle während der Therapie gezeigt. Die Behandlungsdauer betrug im Median 104 Wochen. Nach einer Nachbeobachtungsphase von im Median 120 Wochen außerhalb der Therapie zeigte sich bei der Mehrzahl der HBeAg-positiven mit Telbivudin behandelten Patienten ein anhaltender Verlust von HBeAg (83,3%, 25/30) sowie eine anhaltende HBeAg-Serokonversion (79,2%, 19/24). Patienten mit anhaltender HBeAg-Serokonversion hatten eine mittlere HBV-DNA von  $3,3 \log_{10}$  Kopien/ml; und 73,7% hatten HBV DNA  $< 4 \log_{10}$  Kopien/ml.

### Klinische Resistenz

Ein Test auf genotypische Resistenz wurde in der Studie NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) bei Patienten mit virologischem Rebound durchgeführt (bestätigter Anstieg um  $\geq 1 \log_{10}$  Kopien/ml HBV-DNA vom Nadir).

In Woche 48 war unter den HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten bei 5% (23/458) bzw. 2% (5/222) ein virologischer Rebound mit nachweisbaren HBV-Resistenzmutationen zu verzeichnen.

### Studien NV-02B-007 (GLOBE) und CLDT600A2303 - kumulative genotypische Resistenzraten

Die Originalanalyse für die kumulative genotypische Resistenz in den Wochen 104 und 208 basierte auf der ITT-Population und umfasste alle Patienten, die bis zu einer Dauer von 4 Jahren die Behandlung fortsetzten, ungeachtet der HBV-DNA-Spiegel. Von 680 Telbivudin-Patienten, die ursprünglich an der pivotalen Studie NV-02B-007 (GLOBE) teilnahmen, wurden 517 (76%) in die Studie CLDT600A2303 eingeschlossen und weiterhin bis zu 208 Wochen lang mit Telbivudin behandelt. Von diesen 517 Patienten war bei 159 Patienten (HBeAg-positiv=135, HBeAg-negativ=24) HBV-DNA nachweisbar.

Die kumulativen genotypischen Resistenzraten in Woche 104 lagen bei 25,1% (115/458) im Fall von HBeAg-positiven bzw. bei 10,8% (24/222) im Fall von HBeAg-negativen Patienten.

In der ITT-Gesamtpopulation betragen die kumulativen Resistenzraten im 4. Jahr für HBeAg-positiv und HBeAg-negativ Patienten 40,8% (131/321) bzw. 18,9% (37/196).

Kumulative genotypische Resistenzraten wurden auch mittels Anwendung eines mathematischen Modells bewertet, für das nur Patienten mit nicht nachweisbarer HBV-DNA zu Beginn des betreffenden Jahres berücksichtigt werden. In dieser Auswertung lagen die kumulativen Resistenzraten im 4. Jahr bei 22,3% für HBeAg-positiv und bei 16,0% für HBeAg-negativ Patienten.

Betrachtet man Patienten mit einem viralen Durchbruch bis Woche 104 in NV-02B-007 (GLOBE), so war die Resistenzrate bei Patienten mit einer HBV-DNA  $< 300$  Kopien/ml in Woche 24 geringer als bei Patienten mit einer HBV-DNA  $\geq 300$  Kopien/ml in Woche 24. Bei HBeAg-positiven Patienten mit einer HBV-DNA  $< 300$  Kopien/ml in Woche 24 belief sich die Resistenzrate nach 48 Wochen auf 1% (2/203) und nach 104 Wochen auf 9% (18/203), während bei Patienten mit einer HBV-DNA  $\geq 300$  Kopien/ml die Resistenzrate nach 48 Wochen 8% (20/247) und nach 104 Wochen 39% (97/247) betrug. Bei HBeAg-negativen Patienten mit einer HBV-DNA  $< 300$  Kopien/ml in Woche 24 war die Resistenzrate nach 48 Wochen 0% (0/177) und nach 104 Wochen 5% (9/177), während bei Patienten mit einer HBV-DNA  $\geq 300$  Kopien/ml die Resistenzrate nach 48 Wochen 11% (5/44) und nach 104 Wochen 34% (15/44) betrug.

## Genotypisches Mutationsmuster und Kreuzresistenz

Eine genotypische Analyse von 203 auswertbaren Probenpaaren mit einer HBV-DNA  $\geq 1.000$  Kopien/ml in Woche 104 (NV-02B-007 [GLOBE]) zeigte, dass primär die Mutation rtM204I mit einer Telbivudin-Resistenz einherging, häufig in Verbindung mit den Mutationen rtL180M sowie rtL80I/V und gelegentlich mit rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I und rtA200V. Ausgangsfaktoren, die mit der Entwicklung einer genotypisch bestätigten Wirkstoff-Resistenz assoziiert sind, waren: eine Behandlung mit Lamivudin, höhere HBV-DNA-Ausgangswerte, niedrigere ALT-Ausgangswerte im Serum sowie ein höheres Körpergewicht/ein höherer BMI. Parameter, die unter laufender Behandlung in Woche 24 als Prädiktoren für die Entwicklung von resistenten Viren bis Woche 104 angesehen werden können, waren eine HBV-DNA  $>300$  Kopien/ml sowie ein ALT-Anstieg im Serum.

Eine genotypische Analyse von 50 HBV-Isolaten von mit Telbivudin behandelten Patienten aus der Woche 208 (CLDT600A2303) zeigte ein ähnliches Resistenzprofil wie in Woche 104 berichtet. Konversionen an den Positionen 80, 180 und den polymorphen Positionen 91 und 229 wurden bei Sequenzen mit der M204I-Mutation, die eine genotypische Resistenz verursacht, immer nachgewiesen. Diese Mutationen sind höchstwahrscheinlich kompensierende Mutationen. Bei mit Telbivudin behandelten Patienten, bei denen bis zur Woche 208 ein viraler Durchbruch auftrat, wurde über eine isolierte rtM204V-Mutation und zwei rtM204I/V/M-Mutationen berichtet. Es wurde über keine neuartige Mutation berichtet.

Zwischen HBV-Nukleosid-Analoga wurde eine Kreuzresistenz beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). In zellbasierten Testverfahren wiesen Lamivudin-resistente HBV-Stämme, die entweder die rtM204I-Mutation oder die rtL180M/rtM204V-Doppelmutation enthielten, eine  $\geq 1.000$ -fach verminderte Empfindlichkeit gegenüber Telbivudin auf. HBV, welche die mit einer Adefovir-Resistenz assoziierten Substitutionen rtN236T oder rtA181V trugen, zeigten in der Zellkultur eine Veränderung der Empfindlichkeit gegenüber Telbivudin um das ca. 3- bzw. 4-Fache (siehe Abschnitt 4.4).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Telbivudin nach einer Einzeldosis oder nach Mehrfachgabe wurde an gesunden Probanden und an Patienten mit chronischer Hepatitis B untersucht. Die Pharmakokinetik von Telbivudin wurde an Patienten mit chronischer Hepatitis B nicht mit der empfohlenen Dosis von 600 mg untersucht. Die Pharmakokinetik von Telbivudin ist jedoch in beiden Populationen vergleichbar.

### Resorption

Nach peroraler Gabe einer Einzeldosis von 600 mg Telbivudin an gesunde Probanden ( $n = 42$ ) betrug die maximale Telbivudin-Plasmakonzentration ( $C_{max}$ )  $3,2 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und wurde im Median 3,0 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Telbivudin ( $AUC_{0,\infty}$ ) betrug  $28,0 \pm 8,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Die interindividuelle Variabilität (CV%) betrug bei Parametern der systemischen Exposition ( $C_{max}$ , AUC) typischerweise etwa 30%.

### *Auswirkungen von Nahrung auf die orale Resorption*

Die Telbivudin-Resorption und -Exposition wurde bei Einnahme einer 600-mg-Einzeldosis mit Nahrung nicht beeinflusst.

### Verteilung

Die Bindung von Telbivudin an menschliche Plasmaproteine ist *in vitro* gering (3,3%).

### Biotransformation

Beim Menschen wurden nach Gabe von  $^{14}\text{C}$ -Telbivudin keine Telbivudin-Metaboliten nachgewiesen. Telbivudin ist kein Substrat, Hemmstoff oder Induktor des Cytochrom-P450-(CYP450)-Enzym-Systems.

### Elimination

Nach Erreichen der maximalen Konzentration nahm die Konzentration von Telbivudin im Plasma mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von  $41,8 \pm 11,8$  Stunden biexponentiell ab. Telbivudin wird vorwiegend durch renale Exkretion der unveränderten Substanz eliminiert. Die renale Clearance von Telbivudin ist der physiologischen glomerulären Filtrationsrate ähnlich, was darauf hinweist, dass die Filtration der Hauptmechanismus der Exkretion ist. Nach einer peroralen Einzeldosis von 600 mg Telbivudin werden etwa 42% der Dosis innerhalb von 7 Tagen im Urin nachgewiesen. Da die renale Exkretion der vorwiegende Eliminationsweg ist, ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung sowie bei solchen, die eine Hämodialyse erhalten, eine Anpassung des Dosisintervalls erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Telbivudin ist über den Bereich von 25 bis 800 mg dosisproportional. Der Steady-State wurde bei einmal täglicher Gabe nach 5 bis 7 Tagen erreicht. Dabei kam es zu einer Akkumulation der systemischen Exposition auf das ungefähr 1,5-fache, was auf eine effektive Akkumulationshalbwertszeit von etwa 15 Stunden hinweist. Nach einmal täglicher Gabe von 600 mg Telbivudin betragen die Steady-State-Plasmatalespiegel etwa 0,2-0,3  $\mu\text{g/ml}$ .

### Besondere Patientengruppen

#### *Geschlecht*

Die Pharmakokinetik von Telbivudin weist keine signifikanten Geschlechts-abhängigen Unterschiede auf.

#### *Rasse*

Die Pharmakokinetik von Telbivudin weist keine signifikanten Rasse-abhängigen Unterschiede auf.

#### *Kinder und ältere Menschen (über 65 Jahre)*

Es wurden keine Pharmakokinetik-Studien an Kindern und älteren Menschen durchgeführt.

### Einschränkung der Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Telbivudin-Einzeldosen (200, 400 und 600 mg) wurde bei Patienten (ohne chronische Hepatitis B) mit Einschränkung der Nierenfunktion unterschiedlichen Ausmaßes (bestimmt über die Kreatinin-Clearance) untersucht. Auf der Basis der in Tabelle 9 gezeigten Ergebnisse wird bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <50 ml/min eine Anpassung des Dosisintervalls von Telbivudin empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**Tabelle 9 Pharmakokinetische Parameter (Mittelwert ± SD) von Telbivudin bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion**

	Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance in ml/min)				
	Normal (>80) (n = 8) 600 mg	Leicht (50-80) (n = 8) 600 mg	Mittelschwer (30-49) (n = 8) 400 mg	Schwer (<30) (n = 6) 200 mg	Terminale Niereninsuffizienz Hämodialyse (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·h/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	-

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die eine Hämodialyse erhalten

Eine Hämodialyse (bis zu 4 Stunden) vermindert die systemische Telbivudin-Exposition um etwa 23%. Nach Anpassung des Dosisintervalls an die Kreatinin-Clearance ist während einer Routine-Hämodialyse keine weitere Dosismodifikation erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Telbivudin muss im Anschluss an die Hämodialyse gegeben werden.

### Einschränkung der Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Telbivudin wurde an Patienten (ohne chronische Hepatitis B) mit Einschränkung der Leberfunktion unterschiedlichen Ausmaßes und an einigen Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung untersucht. Die Pharmakokinetik von Telbivudin zeigte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion im Vergleich zu solchen ohne Einschränkung keine signifikante Änderung. Die Ergebnisse dieser Studien weisen darauf hin, dass bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Telbivudin zeigte kein kanzerogenes Potenzial. Standardtests zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Evidenz für direkte toxische Wirkungen von Telbivudin. Bei Kaninchen gingen Telbivudin-Dosen, die einer Exposition in Höhe des 37-Fachen der beim Menschen unter der therapeutischen Dosis (600 mg) beobachteten Exposition entsprachen, mit einer vermehrten Inzidenz von Aborten und frühen Geburten einher. Diese Wirkung wurde auf eine mütterliche Toxizität zurückgeführt.

Die Fertilität wurde in konventionellen Studien an erwachsenen Ratten und als Teil einer toxikologischen Studie an juvenilen Tieren untersucht.

Bei erwachsenen Ratten war die Fertilität verringert, wenn sowohl die männlichen als auch die weiblichen Ratten mit Telbivudin-Dosen von 500 oder 1000 mg/kg/Tag behandelt wurden (der Fertilitätsindex war geringer im Vergleich zu den mitgeführten Kontrollen). Es gab keine Anomalien bei der Morphologie oder Funktion der Spermien, und die Hoden und Eierstöcke waren histologisch unauffällig.

In anderen Studien, bei denen entweder männliche oder weibliche Ratten mit Dosen bis zu 2000 mg/kg/Tag behandelt und mit unbehandelten Ratten gepaart wurden, wurden keine Anzeichen für eine beeinträchtigte Fertilität gesehen (bei einer systemischen Exposition von etwa dem 6- bis 14-fachen der beim Menschen erreichten Exposition).

In der juvenilen Toxizitätsstudie wurden Ratten von Tag 14 bis Tag 70 nach der Geburt behandelt und mit Ratten gepaart, die die gleiche Behandlung erhielten (keine Paarung von Geschwistern). Bei Paaren, die  $\geq 1000$  mg/kg/Tag erhalten hatten, war die Fertilität beeinträchtigt, wie durch eine Abnahme der Fertilitäts- und Paarungsindizes sowie durch eine verringerte Konzeptionsrate gezeigt wurde. Die Parameter für Eierstock und Uterus der weiblichen Tiere, die sich erfolgreich gepaart hatten, waren jedoch nicht beeinflusst.

Die Dosis, bei der kein Einfluss auf Fertilitäts- oder Paarungsparameter beobachtet wurde („no observed adverse effect level“ NOEL), lag bei 250 mg/kg/Tag, was eine 1,5- bis 2,8-fach höheren Exposition entspricht als beim Menschen mit normaler Nierenfunktion unter therapeutischen Dosen erreicht wird.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Povidon  
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug der Tabletten

Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Talkum  
Hypromellose

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium-Blisterpackung

Packungsgrößen: 28 oder 98 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. April 2007  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Dezember 2016

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sebivo 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 20 mg Telbivudin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Dosis von 600 mg (30 ml) der Lösung zum Einnehmen enthält ungefähr 47 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Sebivo ist für die Behandlung der chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung und Nachweis viraler Replikation, anhaltend erhöhten Alanin-Aminotransferase-(ALT-)Spiegeln und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose indiziert.

Die Einleitung einer Therapie mit Sebivo sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein alternativer antiviraler Wirkstoff mit einer höheren genetischen Resistenz-Barriere nicht verfügbar oder nicht geeignet ist.

Zu Einzelheiten der Studie und zu den besonderen Patientenmerkmalen, auf denen diese Indikation basiert, siehe Abschnitt 5.1.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem in der Behandlung chronischer Hepatitis-B-Infektionen erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosis Sebivo beträgt 30 ml, entsprechend einer Dosis von 600 mg einmal täglich.

##### *Überwachung während der Behandlung*

Ein Ansprechen auf die Behandlung in Woche 24 erwies sich als prädiktiv für ein längerfristiges Ansprechen (siehe Tabelle 7 in Abschnitt 5.1). Die HBV-DNA-Spiegel sollten nach 24 Wochen Behandlung kontrolliert werden, um eine vollständige Virussuppression sicherzustellen (HBV-DNA weniger als 300 Kopien/ml). Bei Patienten mit nachweisbarer HBV-DNA nach 24 Wochen Behandlung sollte eine Modifizierung der Therapie erwogen werden.

Die HBV-DNA sollte alle 6 Monate kontrolliert werden, um ein dauerhaftes Ansprechen sicherzustellen. Werden Patienten nach anfänglichem Ansprechen zu einem beliebigen Zeitpunkt positiv auf HBV-DNA getestet, sollte eine Modifizierung der Therapie erwogen werden. Eine optimale Behandlung sollte durch Resistenztestung bestimmt werden.

#### Dauer der Behandlung

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt. Die Beendigung der Behandlung sollte sich an folgenden Vorgaben orientieren:

- Bei HBeAg-positiven Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens 6-12 Monate lang nach bestätigtem Nachweis der HBeAg-Serokonversion (Verlust von HBeAg und Verlust von HBV-DNA mit Nachweis von Anti-HBe) oder bis zur HBsAg-Serokonversion durchgeführt werden oder bis Anzeichen für einen Wirksamkeitsverlust vorliegen. ALT im Serum und die HBV-DNA-Spiegel sollten nach Beendigung der Behandlung regelmäßig überwacht werden, um einen späten virologischen Rückfall zu entdecken.
- Bei HBeAg-negativen Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens bis zur HBsAg-Serokonversion oder bis Anzeichen für einen Wirksamkeitsverlust vorliegen durchgeführt werden. Bei einer längeren Behandlung (mehr als 2 Jahre) werden regelmäßige Folgeuntersuchungen empfohlen, um sicherzustellen, dass eine Weiterführung der gewählten Therapie für den Patienten geeignet bleibt.

#### Vergessene Einnahme

Wenn die Einnahme vergessen wurde, darf der Patient die vergessene Dosis nur bis zu 4 Stunden vor der nächsten planmäßigen Dosis einnehmen. Die nächste Dosis sollte zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

#### Ältere Menschen (Alter über 65 Jahre)

Es liegen keine Daten vor, die eine spezielle Dosisempfehlung für Patienten über 65 Jahren unterstützen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  ml/min ist keine Anpassung der empfohlenen Telbivudin-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min, einschließlich solcher mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD), die eine Hämodialyse erhalten, ist eine Anpassung der Dosis erforderlich. Es wird empfohlen, die Tagesdosis zu reduzieren und Sebivo Lösung zum Einnehmen anzuwenden, wie in Tabelle 1 unten beschrieben. Falls die Lösung zum Einnehmen nicht angewendet werden kann, können alternativ Sebivo Filmtabletten eingenommen werden. In diesem Fall soll die Dosierung durch Verlängerung des Zeitintervalls zwischen den Dosen angepasst werden, wie in Tabelle 1 beschrieben.

**Tabelle 1 Anpassung der Dosis von Sebivo bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Telbivudin 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen Anpassung der Tagesdosis	Telbivudin 600 mg Filmtablette Alternative** Dosisanpassung mit verlängerten Dosierintervallen
$\geq 30$	600 mg (30 ml) einmal täglich	600 mg einmal täglich
30-49	400 mg (20 ml) einmal täglich	600 mg einmal alle 48 Stunden
$< 30$ (nicht dialysepflichtig)	200 mg (10 ml) einmal täglich	600 mg einmal alle 72 Stunden
ESRD*	120 mg (6 ml) einmal täglich	600 mg einmal alle 96 Stunden

\* „end-stage renal disease“: Terminale Niereninsuffizienz

\*\* Falls die Lösung zum Einnehmen nicht angewendet werden kann

Die vorgeschlagenen Dosismodifikationen basieren auf einer Extrapolation und sind möglicherweise nicht optimal. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Vorgaben für die Anpassung der Dosis wurden nicht klinisch evaluiert. Aus diesem Grund sollten diese Patienten engmaschig überwacht werden.

#### *Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD)*

Patienten mit ESRD sollten Sebivo nach der Hämodialyse erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Einschränkung der Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der empfohlenen Dosis von Sebivo erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sebivo bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Sebivo wird per os mit oder ohne Nahrung eingenommen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination von Telbivudin mit pegyliertem oder Standard-Interferon alfa (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Schwere akute Exazerbationen einer chronischen Hepatitis B sind relativ häufig und durch einen vorübergehenden Anstieg des ALT-Serumspiegels gekennzeichnet. Bei einigen Patienten kann es nach Beginn der antiviralen Therapie zu einem ALT-Anstieg kommen, während die HBV-DNA-Serumkonzentrationen abnehmen (siehe Abschnitt 4.8). Bei mit Telbivudin behandelten Patienten vergingen durchschnittlich 4-5 Wochen bis zum Auftreten einer Exazerbation. Insgesamt trat eine ALT-Erhöhung bei HBeAg-positiven Patienten häufiger auf als bei HBeAg-negativen Patienten. Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung geht dieser Anstieg des ALT-Serumspiegels im Allgemeinen nicht mit erhöhten Bilirubin-Serumspiegeln oder anderen Anzeichen einer Leberdekomensation einher. Das Risiko für eine Leberdekomensation – und für eine nachfolgende Exazerbation der Hepatitis – kann bei Patienten mit Zirrhose erhöht sein. Diese Patienten sollten daher engmaschig überwacht werden.

Hepatitis-Exazerbationen wurden auch bei Patienten beschrieben, die eine Hepatitis-B-Therapie beendeten. Eine nach Behandlungsende auftretende ALT-Erhöhung geht normalerweise mit einem Anstieg des HBV-DNA-Serumspiegels einher. Die Mehrzahl dieser Fälle erwies sich als selbstlimitierend. Dennoch gab es auch Berichte über schwere – und manchmal tödlich verlaufende – Exazerbationen der Erkrankung nach Behandlungsende. Aus diesem Grund sollte die Leberfunktion in regelmäßigen Abständen überwacht werden, wobei eine klinische Nachbeobachtung einschließlich Überwachung der Laborparameter für einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach Beendigung der Hepatitis-B-Therapie erfolgen sollte.

## Laktazidose

Unter der Anwendung von Telbivudin wurden nach der Markteinführung seltene Fälle einer Laktazidose beschrieben. Diese Fälle traten häufiger sekundär zu anderen schwerwiegenden Erkrankungen auf (z. B. Rhabdomyolyse) und/oder waren mit muskulären Ereignissen (z. B. Myopathie, Myositis) assoziiert. Bei Fällen, die sekundär zu anderen Erkrankungen auftraten, gab es einige Fälle, die auch mit Pankreatitis, Leberversagen/Lebersteatose und Nierenversagen einhergingen. Es wurde auch von einigen Todesfällen berichtet, wenn die Laktazidose sekundär in Verbindung mit einer Rhabdomyolyse auftrat. Patienten sollten daher engmaschig überwacht werden.

Die Behandlung mit Telbivudin sollte abgesetzt werden, wenn es zu einer metabolischen Azidose/Laktazidose unbekannter Ätiologie kommt. Gutartige gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen können auf die Entwicklung einer Laktazidose hinweisen.

## Auswirkungen auf die Muskulatur

Unter der Anwendung von Telbivudin wurden mehrere Wochen bis Monate nach Beginn der Behandlung Fälle von Myopathie und Myalgie beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Nach der Markteinführung wurden Fälle von Rhabdomyolyse beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).

Bei allen Patienten mit diffuser ungeklärter Myalgie, Muskelspannung, Muskelschwäche oder Myositis (definiert als Myopathie mit einer histologisch bestätigten Schädigung des Muskels) sollte an eine Myopathie gedacht werden. Diese ist definiert als persistierender ungeklärter Muskelschmerz und/oder Muskelschwäche, unabhängig vom Ausmaß des Anstiegs der Kreatinkinase(CK)-Spiegel. Die Patienten sollten angehalten werden, persistierende ungeklärte Muskelschmerzen, Muskelspannung oder Schwäche unverzüglich mitzuteilen. Falls irgendeines dieser Symptome berichtet wird, sollte eine genaue Muskeluntersuchung durchgeführt werden, um die Muskelfunktion zu überprüfen. Bei Diagnosestellung einer Myopathie muss die Telbivudin-Therapie abgebrochen werden.

Es ist nicht bekannt, ob das Myopathie-Risiko während einer Behandlung mit Telbivudin erhöht ist, wenn gleichzeitig weitere Arzneimittel angewendet werden, die mit einer Myopathie assoziiert sind (z. B. Statine, Fibrate oder Ciclosporin). Ärzte, die eine gleichzeitige Behandlung mit anderen mit einer Myopathie assoziierten Substanzen erwägen, sollten sorgfältig den potenziellen Nutzen und die potenziellen Risiken abwägen und den Patienten auf etwaige Anzeichen oder Symptome überwachen, die auf eine Myopathie hinweisen.

## Periphere Neuropathie

Bei mit Telbivudin behandelten Patienten wurde gelegentlich über eine periphere Neuropathie berichtet. Falls der Verdacht auf eine periphere Neuropathie besteht, sollte die Behandlung mit Telbivudin überdacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie bei einer kombinierten Anwendung von Telbivudin und pegyliertem Interferon alfa-2a wurde in einer einzelnen Studie beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Solch ein erhöhtes Risiko kann für andere alfa-Interferone (pegyliert oder Standardform) nicht ausgeschlossen werden. Zudem ist der Vorteil einer Kombination von Telbivudin mit Interferon alfa (pegyliert oder Standardform) gegenwärtig nicht belegt. Die Kombination von Telbivudin mit pegyliertem oder Standard-Interferon alfa ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

## Nierenfunktion

Telbivudin wird vorwiegend durch renale Exkretion eliminiert. Aus diesem Grund wird bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min, einschließlich solcher, die eine Hämodialyse erhalten, eine Anpassung des Dosisintervalls empfohlen. Die Wirksamkeit der Anpassung des Dosisintervalls wurde nicht klinisch evaluiert. Daher sollte bei Patienten mit verlängertem Dosisintervall das virologische Ansprechen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

## Patienten mit Leberzirrhose ohne Dekompensation

Aufgrund der limitierten verfügbaren Daten (ungefähr 3% der eingeschlossenen Patienten hatten eine Zirrhose) sollte Telbivudin bei Patienten mit Leberzirrhose mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Während und nach der Behandlung sollten diese Patienten hinsichtlich klinischer, biochemischer und virologischer Parameter im Zusammenhang mit Hepatitis B engmaschig überwacht werden.

## Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose vor.

## Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber Nukleosid-/Nukleotidanaloga

Telbivudin war *in vitro* nicht gegen HBV-Stämme mit rtM204V/I, rtI180M- oder rtM204I-Mutationen wirksam (siehe Abschnitt 5.1). Eine Telbivudin-Monotherapie ist keine Option für Patienten mit nachgewiesener Lamivudin-resistenter Hepatitis-B-Virusinfektion. Patienten, die auf eine mehr als 24-wöchige Behandlung mit Lamivudin virologisch nicht ansprechen, profitieren wahrscheinlich auch nicht von einer Telbivudin-Monotherapie. Für Patienten, die mit Lamivudin behandelt wurden und unter Lamivudin eine vollständige Virussuppression erreichten, gibt es gegenwärtig keine klinischen Daten, anhand derer man Nutzen und Risiken eines Wechsels zu Telbivudin ausreichend abschätzen könnte.

Es liegen keine Daten zur Behandlung mit Telbivudin bei Patienten mit nachgewiesener Infektion durch Adefovir-resistente Hepatitis-B-Viren mit Einzelmutationen von rtN236T oder A181V vor. Die Ergebnisse von zellbasierten Assays haben gezeigt, dass die mit einer Adefovir-Resistenz assoziierte Substitution A181V die Empfindlichkeit gegenüber Telbivudin um den Faktor 1,5 bis ca. 4 verringerte.

## Empfänger von Lebertransplantaten

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin bei Empfängern von Lebertransplantaten ist nicht bekannt.

## Ältere Menschen

Klinische Studien mit Telbivudin schlossen keine ausreichende Zahl an Patienten  $\geq 65$  Jahren ein, um zu bestimmen, ob diese anders ansprechen als jüngere Patienten. Im Allgemeinen ist bei Verordnung von Sebivo an ältere Patienten angesichts des häufigeren Vorliegens einer verminderten Nierenfunktion aufgrund von Begleiterkrankungen oder der gleichzeitigen Anwendung anderer Arzneimittel Vorsicht geboten.

### Andere besondere Patientengruppen

Sebivo wurde nicht an Hepatitis-B-Patienten mit Koinfektion (z. B. Patienten mit Koinfektion mit dem Human Immunodeficiency Virus [HIV], Hepatitis-C-Virus [HCV] oder Hepatitis-D-Virus [HDV]) untersucht.

### Allgemein

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung mit Sebivo das Risiko einer Übertragung von HBV auf Andere durch sexuellen Kontakt oder eine Blutkontamination nicht verringert.

Es wird nicht empfohlen, Telbivudin zusammen mit Lamivudin anzuwenden, da in einer Phase-II-Studie das Ansprechen auf die Behandlung mit einer Kombination aus Telbivudin und Lamivudin geringer war als mit Telbivudin allein.

Gegenwärtig gibt es keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für eine Kombination von Telbivudin mit anderen antiviralen Mitteln.

### Sonstige Bestandteile

Sebivo Lösung zum Einnehmen enthält ungefähr 47 mg Natrium pro 100-mg-Dosis (30 ml). Dies sollte von Patienten, die eine natriumarme Diät erhalten, berücksichtigt werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Da Telbivudin vorwiegend durch renale Exkretion eliminiert wird, kann die gleichzeitige Gabe von Sebivo mit Substanzen, die die Nierenfunktion beeinflussen (wie z. B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika, Platinverbindungen, Vancomycin, Amphotericin B), die Plasmakonzentrationen von Telbivudin und/oder der gleichzeitig gegebenen Substanz beeinflussen. Bei Kombination von Telbivudin mit diesen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten. Die Steady-State-Pharmakokinetik von Telbivudin war nach mehrfacher Gabe in Kombination mit Lamivudin, Adefovir-Dipivoxil, Tenofovir-Disoproxilfumarat, Ciclosporin oder pegyliertem Interferon alfa-2a unverändert. Außerdem verändert Telbivudin nicht die Pharmakokinetik von Lamivudin, Adefovir-Dipivoxil, Tenofovir-Disoproxilfumarat oder Ciclosporin. Wegen der hohen interindividuellen Variabilität der Konzentrationen an pegyliertem Interferon alfa-2a konnten keine definitiven Schlussfolgerungen zum Einfluss von Telbivudin auf die Pharmakokinetik von pegyliertem Interferon gezogen werden. Daten einer klinischen Studie, in der eine Kombination von Telbivudin (600 mg täglich) und pegyliertem Interferon alfa-2a (180 Mikrogramm einmal pro Woche subkutan) untersucht wird, weisen darauf hin, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer peripheren Neuropathie assoziiert ist. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombination von Telbivudin mit einem Präparat, das Interferon alfa enthält, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Telbivudin ist kein Substrat, Hemmstoff oder Induktor des Cytochrom-P450-(CYP450)-Enzymsystems (siehe Abschnitt 5.2). Aus diesem Grund ist das Potenzial für CYP450-vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen mit Sebivo gering.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Studien an trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten, dass Telbivudin die Plazenta passiert. Studien an trächtigen Ratten zeigten eine frühe Geburt und/oder Aborte aufgrund toxischer Wirkungen auf das Muttertier.

Die wenigen klinischen Daten (weniger als 300 Schwangerschaften) nach Exposition mit Telbivudin während des ersten Schwangerschaftstrimesters deuten nicht auf eine Fehlbildungen verursachende Toxizität hin. Eine große Datenmenge (mehr als 1000 Schwangerschaften) nach Exposition während des zweiten und dritten Trimesters deutet nicht auf eine fötale/neonatale Toxizität hin.

Sebivo darf in der Schwangerschaft nur gegeben werden, wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Literaturdaten zeigen, dass eine Exposition mit Telbivudin im zweiten und/oder dritten Schwangerschaftstrimester das Risiko einer HBV-Übertragung von der Mutter auf das Kind verringert, wenn Telbivudin zusätzlich zu Hepatitis-B-Immunglobulinen und einer Hepatitis-B-Impfung verabreicht wird.

### Stillzeit

In Ratten geht Telbivudin in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Telbivudin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Frauen dürfen nicht stillen, wenn sie Sebivo einnehmen.

### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Telbivudin auf die männliche oder weibliche Fertilität vor. In Studien zur Reproduktionstoxizität an erwachsenen Tieren war die Fertilität geringfügig reduziert, wenn sowohl die männlichen als auch die weiblichen Ratten Telbivudin erhielten. Die Auswirkungen auf die Fertilität waren größer in einer anderen Studie an juvenilen Tieren, in der beide Geschlechter Telbivudin erhielten (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sebivo hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung von Nebenwirkungen basiert im Wesentlichen auf zwei Studien, NV-02B-007 (GLOBE) sowie NV-02B-015, in denen 1.699 Patienten mit chronischer Hepatitis B über einen Zeitraum von 104 Wochen eine doppelblinde Behandlung mit Telbivudin 600 mg/Tag (n = 847) oder Lamivudin (n = 852) erhielten.

In den 104-wöchigen klinischen Studien wurde der Schweregrad der berichteten Nebenwirkungen in der Regel als leicht oder mittel eingestuft. Die häufigsten Nebenwirkungen waren ein Anstieg der Kreatinkinase im Blut vom Grad 3 oder 4 (6,8%), Erschöpfung (4,4%), Kopfschmerzen (3,0%) und Übelkeit (2,6%).

## Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 2 enthält die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit, wobei die folgende Konvention verwendet wurde: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 2 Nebenwirkungen**

<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Selten*	Laktazidose
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen
Gelegentlich	Periphere Neuropathie, Dysgeusie, Hypästhesie, Parästhesie, Ischiasschmerz
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Diarrhö, Anstieg der Lipase im Blut, Übelkeit, abdominale Schmerzen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Hautausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Gelegentlich	Myopathie/Myositis, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Lendenschmerzen
Selten*	Rhabdomyolyse
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Erschöpfung
Gelegentlich	Unwohlsein
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	Anstieg der Kreatin-Phosphokinase im Blut, Anstieg der Alanin-Aminotransferase im Blut, Anstieg der Amylase im Blut
Gelegentlich	Anstieg der Aspartat-Aminotransferase

\* Diese Nebenwirkung wurde durch Überwachung nach Markteinführung identifiziert, jedoch nicht in kontrollierten klinischen Studien beobachtet. Die Häufigkeitskategorie wurde an Hand einer statistischen Berechnung geschätzt, die auf der Gesamtzahl von Patienten basierte, die Telbivudin in klinischen Studien erhielten (n = 8.914).

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Anstieg der Kreatinkinase*

Bei 12,6% (n = 847) der mit Telbivudin und bei 4,0% (n = 846) der mit Lamivudin behandelten Patienten war es in der gepoolten Analyse von NV-02B-007 (GLOBE) und NV-02B-015 bis Woche 104 zu einem CK-Anstieg vom Grad 3 oder 4 ( $> 7 \times$  ULN [„upper limit of normal“: Obergrenze Referenzbereich]) gekommen. Die meisten CK-Anstiege waren asymptomatisch, und die CK-Werte nahmen typischerweise unter fortgesetzter Therapie bis zur nächsten Kontrolle ab.

### ALT-Anstieg

In der folgenden Tabelle 3 sind die Inzidenzen des Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) während der Behandlung in den beiden Behandlungsarmen entsprechend der Definition der AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases, ALT-Anstieg >2x Ausgangswert und >10x ULN) näher beschrieben.

**Tabelle 3 Zusammenfassung der Fälle von ALT-Anstieg während der Behandlung – Studien NV-02B-007 (GLOBE) und NV-02B-015 gepoolt**

ALT-Anstieg: ALT-Anstieg >2x Ausgangswert und >10x ULN*	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Insgesamt	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Ausgangswert bis Woche 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Woche 24 bis Studienende	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

\*ULN: Obergrenze Normbereich

Es wird empfohlen, die Leberfunktion während der Behandlung regelmäßig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

### Exazerbationen einer Hepatitis B nach Absetzen der Behandlung

Bei Patienten, die eine Anti-Hepatitis-B-Behandlung einschließlich Telbivudin absetzten, wurden schwere akute Hepatitis-B-Exazerbationen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Inzidenz eines Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) nach der Behandlung in beiden Behandlungsarmen ist in der folgenden Tabelle 4 beschrieben.

**Tabelle 4 Zusammenfassung der Fälle von ALT-Anstieg nach der Behandlung – Studien NV-02B-007 (GLOBE) und NV-02B-015 gepoolt**

	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
ALT-Anstieg	n/N (%)	n/N (%)
ALT-Anstieg >2x Ausgangswert und >10x ULN*	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

\*ULN: Obergrenze Normbereich

### Ergebnisse nach 208 Wochen

Nach 104 Wochen Therapie mit Telbivudin wurden 78% der Patienten (530/680) der Studie NV-02B-007 (GLOBE) und 82% der Patienten (137/167) der Studie NV-02B-015 in die Erweiterungsstudie CLDT600A2303 (siehe Abschnitt 5.1) aufgenommen, um die Behandlung für bis zu 208 Wochen fortzusetzen. Die Population für die Untersuchung der langfristigen Sicherheit bestand aus 655 Patienten, darunter 518 aus NV-02B-007 (GLOBE) und 137 aus NV-02B-015. Das Gesamtsicherheitsprofil aus der gepoolten Analyse nach den Wochen 104 und 208 war vergleichbar. CK-Anstiege vom Grad 3 oder 4 traten neu bei 15,9% der Patienten auf, die 208 Wochen lang mit Telbivudin behandelt wurden. Die meisten CK-Anstiege vom Grad 3 oder 4 waren asymptomatisch und vorübergehend.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen zu einer vorsätzlichen Überdosierung mit Telbivudin vor, allerdings erhielt ein Proband eine nicht beabsichtigte Überdosis, ohne dass Symptome auftraten. Dosen von bis zu 1.800 mg/Tag, dem Dreifachen der empfohlenen Tagesdosis, wurden gut vertragen. Eine maximal verträgliche Telbivudin-Dosis wurde nicht bestimmt. Im Falle einer Überdosierung sollte Sebivo abgesetzt werden, und es sollte bedarfsorientiert eine allgemeine supportive Therapie erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AF11

#### Wirkmechanismus

Telbivudin ist ein synthetisches Thymidin-Nukleosid-Analogon mit Aktivität gegenüber der HBV-DNA-Polymerase. Es wird durch zelluläre Kinasen effizient in die aktive 5'-Triphosphat-Form phosphoryliert, die eine intrazelluläre Halbwertszeit von 14 Stunden besitzt. Telbivudin-5'-Triphosphat hemmt die HBV-DNA-Polymerase (Reverse Transkriptase) über einen kompetitiven Mechanismus mit dem natürlichen Substrat, Thymidin-5'-Triphosphat. Der Einbau von Telbivudin-5'-Triphosphat in die Virus-DNA verursacht einen DNA-Kettenabbruch, wodurch die HBV-Replikation gehemmt wird.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Telbivudin hemmt sowohl die Synthese des ersten HBV-Strangs ( $EC_{50} = 0,4-1,3 \mu\text{M}$ ) als auch die Synthese des zweiten Strangs ( $EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$ ) und zeigt dabei eine deutliche Präferenz für die Hemmung der Synthese des zweiten Strangs. Im Gegensatz dazu bewirkte Telbivudin-5'-Triphosphat in Konzentrationen von bis zu  $100 \mu\text{M}$  keine Hemmung der zellulären DNA-Polymerasen  $\alpha$ ,  $\beta$  oder  $\gamma$ . In Testverfahren zu Mitochondrienstatus, Funktion und DNA-Gehalt hatte Telbivudin in Konzentrationen von bis zu  $10 \mu\text{M}$  keine nennenswerte toxische Wirkung und bewirkte *in vitro* keine Zunahme der Milchsäure-Produktion.

Die antivirale *In-vitro*-Wirksamkeit von Telbivudin wurde an der HBV-exprimierenden humanen Hepatom-Zelllinie 22.15 untersucht. Die Telbivudin-Konzentration, die eine effektive Hemmung von 50% der Virussyntese ( $EC_{50}$ ) erzielte, betrug etwa  $0,2 \mu\text{M}$ . Die antivirale Aktivität von Telbivudin ist für das Hepatitis-B-Virus und verwandte Hepadna-Viren spezifisch. Telbivudin war *in vitro* nicht wirksam gegen HIV. Die fehlende Wirksamkeit von Telbivudin gegen HIV wurde nicht im Rahmen von klinischen Studien evaluiert. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten wurde eine vorübergehende Reduktion der HIV-1 RNA nach Anwendung von Telbivudin ohne antiretrovirale Therapie berichtet. Die klinische Bedeutung dieser Reduktion wurde nicht bestimmt.

#### Klinische Erfahrung

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Langzeit-Behandlung (104 Wochen) mit Sebivo wurden in zwei aktiv kontrollierten klinischen Studien an insgesamt 1.699 Patienten mit chronischer Hepatitis B (NV-02B-007 [GLOBE] sowie NV-02B-015) evaluiert.

### Studie NV-02B-007 (GLOBE)

Bei NV-02B-007 (GLOBE) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multinationale Phase-III-Studie, in der 1.367 Nukleosid-naive HBeAg-positive und HBeAg-negative Patienten mit chronischer Hepatitis B über einen Zeitraum von 104 Wochen mit Telbivudin beziehungsweise Lamivudin behandelt wurden. Die meisten der eingeschlossenen Patienten waren Asiaten. Die häufigsten HBV-Genotypen waren B (26%) und C (51%). Eine geringe Anzahl (insgesamt 98) Patienten kaukasischer Abstammung erhielt Telbivudin. Die primäre Datenanalyse erfolgte, nachdem alle Patienten Woche 52 erreicht hatten.

*HBeAg-positive Patienten:* Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 32 Jahre, 74% waren männlich, 82% asiatisch, 12% kaukasisch und 6% hatten zuvor eine Behandlung mit Interferon alfa erhalten.

*HBeAg-negative Patienten:* Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 43 Jahre, 79% waren männlich, 65% asiatisch, 23% kaukasisch und 11% hatten zuvor eine Behandlung mit Interferon alfa erhalten.

### *Klinische Ergebnisse in Woche 52*

Die klinischen und virologischen Wirksamkeits-Endpunkte wurden für die HBeAg-positive und die HBeAg-negative Patientenpopulation separat untersucht. Der primäre Endpunkt des therapeutischen Ansprechens war ein zusammengesetzter serologischer Endpunkt, der eine Suppression der HBV-DNA auf  $<5 \log_{10}$  Kopien/ml zusammen mit entweder einem Verlust von HBeAg im Serum oder einer ALT-Normalisierung erforderte. Sekundäre Endpunkte waren histologisches Ansprechen, ALT-Normalisierung sowie unterschiedliche Parameter der antiviralen Wirksamkeit.

Unabhängig von den Ausgangscharakteristika zeigte die Mehrzahl der mit Sebivo behandelten Patienten ein histologisches, virologisches, biochemisches und serologisches Ansprechen auf die Behandlung. ALT-Ausgangsspiegel  $>2x$  ULN und HBV-DNA-Ausgangsspiegel  $<9 \log_{10}$  Kopien/ml gingen bei HBeAg-positiven Patienten mit einer höheren Rate an HBeAg-Serokonversionen einher. Patienten, die bis Woche 24 HBV-DNA-Spiegel  $<3 \log_{10}$  Kopien/ml erreichten, reagierten optimal auf die Behandlung; dagegen hatten Patienten, die nach 24 Wochen HBV-DNA-Spiegel  $>4 \log_{10}$  Kopien/ml aufwiesen, in Woche 52 weniger günstige Ergebnisse.

Bei HBeAg-positiven Patienten war Telbivudin Lamivudin in Bezug auf das therapeutische Ansprechen überlegen (75,3% vs. 67,0% Responder;  $p = 0,0047$ ). Bei HBeAg-negativen Patienten war Telbivudin Lamivudin nicht unterlegen (75,2% und 77,2% Responder;  $p = 0,6187$ ). Eine kaukasische Abstammung ging einher mit einem geringeren Ansprechen auf die Behandlung mit beiden antiviralen Substanzen, die in der Studie NV-02B-007 (GLOBE) eingesetzt wurden; die kaukasische Patientengruppe war jedoch sehr klein ( $n = 98$ ).

In Woche 24 hatten 203 HBeAg-positive und 177 HBeAg-negative Patienten HBV-DNA-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze erzielt. Von den entsprechenden HBeAg-positiven Patienten erzielten 95% in Woche 52 HBV-DNA-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze, 39% eine HBeAg-Serokonversion und 90% eine ALT-Normalisierung, und 0,5% zeigten in Woche 48 eine Resistenz. In vergleichbarer Weise erzielten von den entsprechenden HBeAg-negativen Patienten 96% in Woche 52 HBV-DNA-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze und 79% eine ALT-Normalisierung, und 0% zeigten in Woche 48 eine Resistenz.

Tabelle 5 zeigt ausgewählte virologische, biochemische und serologische Verlaufparameter und Tabelle 6 das histologische Ansprechen.

**Tabelle 5 Virologische, biochemische und serologische Endpunkte in Woche 52 in der Studie NV-02B-007 (GLOBE)**

Ansprechkriterium	HBeAg-positiv (n = 921)		HBeAg-negativ (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Durchschnittliche HBV-DNA-Reduktion gegenüber den Ausgangswerten ( $\log_{10}$ Kopien/ml) $\pm$ SEM <sup>1,2,3</sup>	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% Patienten HBV-DNA nicht nachweisbar mittels PCR	60%*	40%	88%*	71%
ALT-Normalisierung <sup>4</sup>	77%	75%	74%	79%
HBeAg-Serokonversion <sup>4</sup>	23%	22%	-	-
HBeAg-Verlust <sup>5</sup>	26%	23%	-	-

<sup>1</sup> Standardfehler des Mittelwerts

<sup>2</sup> Roche COBAS Amplicor® PCR Assay (Untergrenze der Quantifizierung  $\leq$ 300 Kopien/ml).

<sup>3</sup> HBeAg-positiv n = 443 und 444, HBeAg-negativ n = 219 und 219 für die Telbivudin- bzw. Lamivudin-Gruppe. Die Unterschiede der Populationen beruhen auf dem Abbruch der Behandlung durch einige Patienten und der fehlenden HBV-DNA-Untersuchung in Woche 52.

<sup>4</sup> HBeAg-positiv n = 440 und 446, HBeAg-negativ n = 203 und 207 für die Telbivudin- bzw. Lamivudin-Gruppe. Die ALT-Normalisierung wurde nur an Patienten bestimmt, deren ALT im Ausgangszustand über der Obergrenze des Normbereiches lag.

<sup>5</sup> n = 432 und 442 für die Telbivudin- bzw. Lamivudin-Gruppe. HBeAg-Serokonversion und -Verlust wurden nur bei Patienten mit nachweisbarem HBeAg im Ausgangszustand untersucht.

\*p < 0,0001

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**Tabelle 6 Histologische Verbesserung und Änderung im Ishak-Fibrose-Score in Woche 52 in der Studie NV-02B-007 (GLOBE)**

	HBeAg-positiv (n = 921)		HBeAg-negativ (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>Histologisches Ansprechen<sup>2</sup></b>				
Verbesserung	71%*	61%	71%	70%
Keine Verbesserung	17%	24%	21%	24%
<b>Ishak-Fibrose-Score<sup>3</sup></b>				
Verbesserung	42%	47%	49%	45%
Keine Änderung	39%	32%	34%	42%
Verschlechterung	8%	7%	9%	12%
<b>Fehlende Biopsie aus Woche 52</b>	12%	15%	9%	7%
<sup>1</sup> Patienten mit $\geq$ einer Dosis der Studienmedikation und auswertbaren Leberbiopsien bei Studienbeginn sowie einem Punktwert im Histologie-Aktivitäts-Index (HAI) nach Knodell $>3$ bei Studienbeginn. <sup>2</sup> Histologisches Ansprechen definiert als Abnahme im nekro-inflammatorischen Knodell-Score $\geq 2$ Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne Verschlechterung im Knodell-Fibrose-Score. <sup>3</sup> Im Ishak-Fibrose-Score bedeutet Verbesserung eine Reduktion des Ishak-Fibrose-Scores $\geq 1$ Punkt zwischen Studienbeginn und Woche 52. *p = 0,0024				

#### Klinische Ergebnisse in Woche 104

Insgesamt standen die bei Patienten unter Telbivudin in Woche 104 dokumentierten klinischen Ergebnisse in Einklang mit den Ergebnissen in Woche 52 und waren ein Beleg für die Dauerhaftigkeit des Ansprechens unter fortgeführter Behandlung mit Telbivudin.

Bei HBeAg-positiven Patienten zeigte sich in Woche 104 ein noch größerer Unterschied im Hinblick auf das therapeutische Ansprechen (63% vs. 48%;  $p < 0,0001$ ) und das Erreichen entscheidender sekundärer Endpunkte (mittlere  $\log_{10}$ -HBV-DNA-Reduktion: -5,74 vs. -4,42;  $p < 0,0001$ , nicht nachweisbare HBV-DNA: 56% vs. 39%;  $p < 0,0001$  und ALT-Normalisierung von 70% vs. 62%) zwischen Telbivudin bzw. Lamivudin. Unter Telbivudin waren außerdem tendenziell höhere HBeAg-Verlust- (35% vs. 29%) und Serokonversionsraten (30% vs. 25%) zu beobachten. Darüber hinaus erreichte in der Subgruppe der Patienten mit ALT-Ausgangswerten  $\geq 2 \times$  ULN (320) ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Telbivudin gegenüber Lamivudin bis Woche 104 eine HBeAg-Serokonversion (38% gegenüber 28%).

Bei HBeAg-negativen Patienten fielen die Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Ansprechens (78% vs. 66%) und des Erreichens entscheidender sekundärer Endpunkte (mittlere  $\log_{10}$ -HBV-DNA-Reduktion: -5,00 vs. -4,17 und nicht nachweisbare HBV-DNA: 82% vs. 57%;  $p < 0,0001$ ) bis Woche 104 zwischen Telbivudin und Lamivudin größer aus. Die ALT-Normalisierungsraten (78% vs. 70%) waren bis Woche 104 weiterhin höher.

### Vorhersagbarkeit in Woche 24

In Woche 24 erreichten 203 HBeAg-positive (44%) und 177 HBeAg-negative (80%) Patienten unter Telbivudin-Behandlung nicht nachweisbare HBV-DNA-Spiegel.

Die HBV-DNA-Ergebnisse in Woche 24 erwiesen sich sowohl bei HBeAg-positiven als auch HBeAg-negativen Patienten als Prädiktor für einen langfristig günstigen Behandlungserfolg. Mit Telbivudin behandelte Patienten, bei denen bis Woche 24 HBV-DNA mittels PCR nicht mehr nachweisbar war, wiesen in Woche 104 die höchste Rate für nicht nachweisbare HBV-DNA, die höchste HBeAg-Serokonversionsrate (bei HBeAg-positiven Patienten) und die niedrigsten Gesamtraten an virologischen Durchbrüchen auf.

Tabelle 7 zeigt die Behandlungsergebnisse in Woche 104, ausgehend von den HBV-DNA-Werten in Woche 24, bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten.

**Tabelle 7 Wichtigste Wirksamkeitsendpunkte in Woche 104 in Bezug zu den Serum-HBV-DNA-Spiegeln in Woche 24 für mit Telbivudin behandelte Patienten in der Studie NV-02B-007 (GLOBE)**

HBV-DNA in Woche 24	Ergebnisse für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte nach 104 Wochen, ausgehend von den Ergebnissen in Woche 24				
	Therapeutisches Ansprechen n/N (%)	HBV-DNA nicht nachweisbar n/N (%)	HBeAg-Serokonversion n/N (%)	ALT-Normalisierung n/N (%)	Virologischer Durchbruch* n/N (%)
<b>HBeAg-positiv</b>					
<300 Kopien/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	4/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 Kopien/ml bis <3 log <sub>10</sub> Kopien/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	1/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log <sub>10</sub> Kopien/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
<b>HBeAg-negativ</b>					
<300 Kopien/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 Kopien/ml bis <3 log <sub>10</sub> Kopien/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log <sub>10</sub> Kopien/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = Nicht anwendbar

\* Virologischer Durchbruch: definiert als „1 log über Nadir“ und beurteilt in Woche 104

### Studie NV-02B-015

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Studie NV-02B-007 (GLOBE) wurden in der Studie NV-02B-015 bestätigt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie an 332 chinesischen Nukleosid-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis B (HBeAg-positiv und HBeAg-negativ), die über einen Zeitraum von 104 Wochen mit 600 mg Telbivudin einmal täglich bzw. 100 mg Lamivudin einmal täglich behandelt wurden.

Studie CLDT600A2303 – Klinische Ergebnisse über 208 Wochen

Bei der Studie CLDT50A2303 handelte es sich um eine offene Erweiterungsstudie von 104 Wochen Dauer mit Patienten mit kompensierter chronischer Hepatitis B, die zuvor 2 Jahre lang mit Telbivudin behandelt worden waren, darunter Patienten aus den Studien NV-02B-007 (GLOBE) und NV-02B-015, die nach 156 und 208 Wochen kontinuierlicher Telbivudin-Therapie Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit lieferte. Patienten mit nicht nachweisbarer HBV-DNA in Woche 24 wiesen nach 156 und 208 Wochen bessere Ergebnisse auf (Tabelle 8).

**Tabelle 8 Wirksamkeitsanalyse der gepoolten Daten der Studien NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 und CLDT600A2303**

	Woche 52	Woche 104	Woche 156	Woche 208
<b>HBeAg-positive Patienten (n = 293*)</b>				
Anhaltend nicht nachweisbare HBV-DNA (<300 Kopien/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
Anhaltend nicht nachweisbare HBV-DNA (<300 Kopien/ml) mit nicht nachweisbarer HBV-DNA in Woche 24	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Kumulative HBeAg-Serokonversionsraten (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Kumulative HBeAg-Serokonversionsraten bei Patienten mit nicht nachweisbarer HBV-DNA in Woche 24 (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Anhaltende ALT-Normalisierung	81,4% (228/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
<b>HBeAg-negative Patienten (n = 209*)</b>				
Anhaltend nicht nachweisbare HBV-DNA (<300 Kopien/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Anhaltend nicht nachweisbare HBV-DNA (<300 Kopien/ml) mit nicht nachweisbarer HBV-DNA in Woche 24	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Anhaltende ALT-Normalisierung	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

\* Die Population ohne Virusresistenz bei Eintritt in die Studie CLDT600A2303 bestand aus 502 Patienten (293 HBeAg-positiv und 209 HBeAg-negativ).

Studie CLDT600ACN04E1 – Einfluss der Behandlung auf die Leberhistologie

In der Studie CLDT600ACN04E1 wurden 57 Patienten mit verfügbaren gepaarten Leberbiopsien bei Baseline und nach einer mittleren Behandlungsdauer von 260,8 Wochen auf Veränderungen der Leberhistologie ausgewertet (38 HBeAg-positive und 19 HBeAg-negative Patienten).

• Der mittlere nekro-inflammatorische Knodell-Score von 7,6 (SD 2,9) bei Baseline verbesserte sich ( $p < 0,0001$ ) auf 1,4 (SD 0,9) mit einer mittleren Änderung von -6,3 (SD 2,8). Ein nekro-inflammatorischer Knodell-Score  $\leq 3$  (keine oder minimale nekro-inflammatorische Veränderungen) wurde bei 98,2% (56/57) der Patienten beobachtet.

• Der mittlere Ishak-Score von 2,2 (SD 1,1) bei Baseline verbesserte sich ( $p < 0,0001$ ) auf 0,9 (SD 1,0) mit einer mittleren Änderung von -1,3 (SD 1,3). Ein Ishak-Fibrose-Score  $\leq 1$  (keine oder minimale Fibrose) wurde bei 84,2% (48/57) der Patienten beobachtet.

Die Änderungen beim nekro-inflammatorischen Knodell-Score und dem Ishak-Score waren für HBeAg-positive und HBeAg-negative Patienten vergleichbar.

### CLDT600A2303 –Anhalten des HBeAg-Ansprechens nach Beendigung der Therapie

In der Studie CLDT600A2303 befanden sich HBeAg-positive Patienten aus den Studien NV-02B-007 (GLOBE) oder NV-02B-015 zur Nachbeobachtung nach Beendigung der Therapie. Diese Patienten hatten  $\geq 52$  Wochen Therapie mit Telbivudin abgeschlossen und hatten einen Verlust von HBeAg über  $\geq 24$  Wochen mit HBV-DNA  $< 5 \log_{10}$  Kopien/ml bei der letzten Kontrolle während der Therapie gezeigt. Die Behandlungsdauer betrug im Median 104 Wochen. Nach einer Nachbeobachtungsphase von im Median 120 Wochen außerhalb der Therapie zeigte sich bei der Mehrzahl der HBeAg-positiven mit Telbivudin behandelten Patienten ein anhaltender Verlust von HBeAg (83,3%, 25/30) sowie eine anhaltende HBeAg-Serokonversion (79,2%, 19/24). Patienten mit anhaltender HBeAg-Serokonversion hatten eine mittlere HBV-DNA von  $3,3 \log_{10}$  Kopien/ml; und 73,7% hatten HBV DNA  $< 4 \log_{10}$  Kopien/ml.

### Klinische Resistenz

Ein Test auf genotypische Resistenz wurde in der Studie NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) bei Patienten mit virologischem Rebound durchgeführt (bestätigter Anstieg um  $\geq 1 \log_{10}$  Kopien/ml HBV-DNA vom Nadir).

In Woche 48 war unter den HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten bei 5% (23/458) bzw. 2% (5/222) ein virologischer Rebound mit nachweisbaren HBV-Resistenzmutationen zu verzeichnen.

### Studien NV-02B-007 (GLOBE) und CLDT600A2303 - kumulative genotypische Resistenzraten

Die Originalanalyse für die kumulative genotypische Resistenz in den Wochen 104 und 208 basierte auf der ITT-Population und umfasste alle Patienten, die bis zu einer Dauer von 4 Jahren die Behandlung fortsetzten, ungeachtet der HBV-DNA-Spiegel. Von 680 Telbivudin-Patienten, die ursprünglich an der pivotalen Studie NV-02B-007 (GLOBE) teilnahmen, wurden 517 (76%) in die Studie CLDT600A2303 eingeschlossen und weiterhin bis zu 208 Wochen lang mit Telbivudin behandelt. Von diesen 517 Patienten war bei 159 Patienten (HBeAg-positiv=135, HBeAg-negativ=24) HBV-DNA nachweisbar.

Die kumulativen genotypischen Resistenzraten in Woche 104 lagen bei 25,1% (115/458) im Fall von HBeAg-positiven bzw. bei 10,8% (24/222) im Fall von HBeAg-negativen Patienten.

In der ITT-Gesamtpopulation betragen die kumulativen Resistenzraten im 4. Jahr für HBeAg-positiv und HBeAg-negativ Patienten 40,8% (131/321) bzw. 18,9% (37/196).

Kumulative genotypische Resistenzraten wurden auch mittels Anwendung eines mathematischen Modells bewertet, für das nur Patienten mit nicht nachweisbarer HBV-DNA zu Beginn des betreffenden Jahres berücksichtigt werden. In dieser Auswertung lagen die kumulativen Resistenzraten im 4. Jahr bei 22,3% für HBeAg-positiv und bei 16,0% für HBeAg-negativ Patienten.

Betrachtet man Patienten mit einem viralen Durchbruch bis Woche 104 in NV-02B-007 (GLOBE), so war die Resistenzrate bei Patienten mit einer HBV-DNA  $< 300$  Kopien/ml in Woche 24 geringer als bei Patienten mit einer HBV-DNA  $\geq 300$  Kopien/ml in Woche 24. Bei HBeAg-positiven Patienten mit einer HBV-DNA  $< 300$  Kopien/ml in Woche 24 belief sich die Resistenzrate nach 48 Wochen auf 1% (1/203) und nach 104 Wochen auf 9% (18/203), während bei Patienten mit einer HBV-DNA  $\geq 300$  Kopien/ml die Resistenzrate nach 48 Wochen 8% (20/247) und nach 104 Wochen 39% (97/247) betrug. Bei HBeAg-negativen Patienten mit einer HBV-DNA  $< 300$  Kopien/ml in Woche 24 war die Resistenzrate nach 48 Wochen 0% (0/177) und nach 104 Wochen 5% (9/177), während bei Patienten mit einer HBV-DNA  $\geq 300$  Kopien/ml die Resistenzrate nach 48 Wochen 11% (5/44) und nach 104 Wochen 34% (15/44) betrug.

## Genotypisches Mutationsmuster und Kreuzresistenz

Eine genotypische Analyse von 203 auswertbaren Probenpaaren mit einer HBV-DNA  $\geq 1.000$  Kopien/ml in Woche 104 (NV-02B-007 [GLOBE]) zeigte, dass primär die Mutation rtM204I mit einer Telbivudin-Resistenz einherging, häufig in Verbindung mit den Mutationen rtL180M sowie rtL80I/V und gelegentlich mit rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I und rtA200V. Ausgangsfaktoren, die mit der Entwicklung einer genotypisch bestätigten Wirkstoff-Resistenz assoziiert sind, waren: eine Behandlung mit Lamivudin, höhere HBV-DNA-Ausgangswerte, niedrigere ALT-Ausgangswerte im Serum sowie ein höheres Körpergewicht/ein höherer BMI. Parameter, die unter laufender Behandlung in Woche 24 als Prädiktoren für die Entwicklung von resistenten Viren bis Woche 104 angesehen werden können, waren eine HBV-DNA  $>300$  Kopien/ml sowie ein ALT-Anstieg im Serum.

Eine genotypische Analyse von 50 HBV-Isolaten von mit Telbivudin behandelten Patienten aus der Woche 208 (CLDT600A2303) zeigte ein ähnliches Resistenzprofil wie in Woche 104 berichtet. Konversionen an den Positionen 80, 180 und den polymorphen Positionen 91 und 229 wurden bei Sequenzen mit der M204I-Mutation, die eine genotypische Resistenz verursacht, immer nachgewiesen. Diese Mutationen sind höchstwahrscheinlich kompensierende Mutationen. Bei mit Telbivudin behandelten Patienten, bei denen bis zur Woche 208 ein viraler Durchbruch auftrat, wurde über eine isolierte rtM204V-Mutation und zwei rtM204I/V/M-Mutationen berichtet. Es wurde über keine neuartige Mutation berichtet.

Zwischen HBV-Nukleosid-Analoga wurde eine Kreuzresistenz beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). In zellbasierten Testverfahren wiesen Lamivudin-resistente HBV-Stämme, die entweder die rtM204I-Mutation oder die rtL180M/rtM204V-Doppelmutation enthielten, eine  $\geq 1.000$ -fach verminderte Empfindlichkeit gegenüber Telbivudin auf. HBV, welche die mit einer Adefovir-Resistenz assoziierten Substitutionen rtN236T oder rtA181V trugen, zeigten in der Zellkultur eine Veränderung der Empfindlichkeit gegenüber Telbivudin um das ca. 3- bzw. 4-Fache (siehe Abschnitt 4.4).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakinetik von Telbivudin nach einer Einzeldosis oder nach Mehrfachgabe wurde an gesunden Probanden und an Patienten mit chronischer Hepatitis B untersucht. Die Pharmakinetik von Telbivudin wurde an Patienten mit chronischer Hepatitis B nicht mit der empfohlenen Dosis von 600 mg untersucht. Die Pharmakinetik von Telbivudin ist jedoch in beiden Populationen vergleichbar.

### Resorption

Nach peroraler Gabe einer Einzeldosis von 600 mg Telbivudin an gesunde Probanden ( $n = 42$ ) betrug die maximale Telbivudin-Plasmakonzentration ( $C_{max}$ )  $3,2 \pm 1,1$   $\mu\text{g/ml}$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und wurde im Median 3,0 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Telbivudin ( $AUC_{0,\infty}$ ) betrug  $28,0 \pm 8,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Die interindividuelle Variabilität (CV%) betrug bei Parametern der systemischen Exposition ( $C_{max}$ , AUC) typischerweise etwa 30%. Filmtabletten, die 600 mg Telbivudin enthalten, sind bioäquivalent zu 30 ml Telbivudin-Lösung zum Einnehmen (20 mg/ml).

### *Wirkungen von Nahrung auf die orale Resorption*

Die Telbivudin-Resorption und -Exposition wurde bei Einnahme einer 600-mg-Einzeldosis mit Nahrung nicht beeinflusst.

### Verteilung

Die Bindung von Telbivudin an menschliche Plasmaproteine ist *in vitro* gering (3,3%).

### Biotransformation

Beim Menschen wurden nach Gabe von  $^{14}\text{C}$ -Telbivudin keine Telbivudin-Metaboliten nachgewiesen. Telbivudin ist kein Substrat, Hemmstoff oder Induktor des Cytochrom-P450-(CYP450)-Enzym-Systems.

### Elimination

Nach Erreichen der maximalen Konzentration nahm die Konzentration von Telbivudin im Plasma mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von  $41,8 \pm 11,8$  Stunden biexponentiell ab. Telbivudin wird vorwiegend durch renale Exkretion der unveränderten Substanz eliminiert. Die renale Clearance von Telbivudin ist der physiologischen glomerulären Filtrationsrate ähnlich, was darauf hinweist, dass die Filtration der Hauptmechanismus der Exkretion ist. Nach einer peroralen Einzeldosis von 600 mg Telbivudin werden etwa 42% der Dosis innerhalb von 7 Tagen im Urin nachgewiesen. Da die renale Exkretion der vorwiegende Eliminationsweg ist, ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung sowie bei solchen, die eine Hämodialyse erhalten, eine Anpassung des Dosisintervalls erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Telbivudin ist über den Bereich von 25 bis 800 mg dosisproportional. Der Steady-State wurde bei einmal täglicher Gabe nach 5 bis 7 Tagen erreicht. Dabei kam es zu einer Akkumulation der systemischen Exposition auf das ungefähr 1,5-fache, was auf eine effektive Akkumulationshalbwertszeit von etwa 15 Stunden hinweist. Nach einmal täglicher Gabe von 600 mg Telbivudin betragen die Steady-State-Plasmatalespiegel etwa 0,2-0,3  $\mu\text{g/ml}$ .

### Besondere Patientengruppen

#### *Geschlecht*

Die Pharmakokinetik von Telbivudin weist keine signifikanten Geschlechts-abhängigen Unterschiede auf.

#### *Rasse*

Die Pharmakokinetik von Telbivudin weist keine signifikanten Rasse-abhängigen Unterschiede auf.

#### *Kinder und ältere Menschen (über 65 Jahre)*

Es wurden keine Pharmakokinetik-Studien an Kindern und älteren Menschen durchgeführt.

### Einschränkung der Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Telbivudin-Einzeldosen (200, 400 und 600 mg) wurde bei Patienten (ohne chronische Hepatitis B) mit Einschränkung der Nierenfunktion unterschiedlichen Ausmaßes (bestimmt über die Kreatinin-Clearance) untersucht. Auf der Basis der in Tabelle 9 gezeigten Ergebnisse wird bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <50 ml/min eine Anpassung des Dosisintervalls von Telbivudin empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**Tabelle 9 Pharmakokinetische Parameter (Mittelwert ± SD) von Telbivudin bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion**

	Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance in ml/min)				
	Normal (>80) (n = 8) 600 mg	Leicht (50-80) (n = 8) 600 mg	Mittelschwer (30-49) (n = 8) 400 mg	Schwer (<30) (n = 6) 200 mg	Terminale Niereninsuffizienz Hämodialyse (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•h/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	-

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die eine Hämodialyse erhalten

Eine Hämodialyse (bis zu 4 Stunden) vermindert die systemische Telbivudin-Exposition um etwa 23%. Nach Anpassung des Dosisintervalls an die Kreatinin-Clearance ist während einer Routine-Hämodialyse keine weitere Dosismodifikation erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Telbivudin muss im Anschluss an die Hämodialyse gegeben werden.

### Einschränkung der Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Telbivudin wurde an Patienten (ohne chronische Hepatitis B) mit Einschränkung der Leberfunktion unterschiedlichen Ausmaßes und an einigen Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung untersucht. Die Pharmakokinetik von Telbivudin zeigte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion im Vergleich zu solchen ohne Einschränkung keine signifikante Änderung. Die Ergebnisse dieser Studien weisen darauf hin, dass bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Telbivudin zeigte kein kanzerogenes Potenzial. Standardtests zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Evidenz für direkte toxische Wirkungen von Telbivudin. Bei Kaninchen gingen Telbivudin-Dosen, die einer Exposition in Höhe des 37-Fachen der beim Menschen unter der therapeutischen Dosis (600 mg) beobachteten Exposition entsprachen, mit einer vermehrten Inzidenz von Aborten und frühen Geburten einher. Diese Wirkung wurde auf eine mütterliche Toxizität zurückgeführt.

Die Fertilität wurde in konventionellen Studien an erwachsenen Ratten und als Teil einer toxikologischen Studie an juvenilen Tieren untersucht.

Bei erwachsenen Ratten war die Fertilität verringert, wenn sowohl die männlichen als auch die weiblichen Ratten mit Telbivudin-Dosen von 500 oder 1000 mg/kg/Tag behandelt wurden (der Fertilitätsindex war geringer im Vergleich zu den mitgeführten Kontrollen). Es gab keine Anomalien bei der Morphologie oder Funktion der Spermien, und die Hoden und Eierstöcke waren histologisch unauffällig.

In anderen Studien, bei denen entweder männliche oder weibliche Ratten mit Dosen bis zu 2000 mg/kg/Tag behandelt und mit unbehandelten Ratten gepaart wurden, wurden keine Anzeichen für eine beeinträchtigte Fertilität gesehen (bei einer systemischen Exposition von etwa dem 6- bis 14-fachen der beim Menschen erreichten Exposition).

In der juvenilen Toxizitätsstudie wurden Ratten von Tag 14 bis Tag 70 nach der Geburt behandelt und mit Ratten gepaart, die die gleiche Behandlung erhielten (keine Paarung von Geschwistern). Bei Paaren, die  $\geq 1000$  mg/kg/Tag erhalten hatten, war die Fertilität beeinträchtigt, wie durch eine Abnahme der Fertilitäts- und Paarungsindizes sowie durch eine verringerte Konzeptionsrate gezeigt wurde. Die Parameter für Eierstock und Uterus der weiblichen Tiere, die sich erfolgreich gepaart hatten, waren jedoch nicht beeinflusst.

Die Dosis, bei der kein Einfluss auf Fertilitäts- oder Paarungsparameter beobachtet wurde („no observed adverse effect level“ NOEL), lag bei 250 mg/kg/Tag, was eine 1,5- bis 2,8-fach höheren Exposition entspricht als beim Menschen mit normaler Nierenfunktion unter therapeutischen Dosen erreicht wird.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzoessäure (E210)  
Saccharin-Natrium  
Passionsfrucht-Aroma  
Natriumhydroxid  
Wasserfreie Zitronensäure  
Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem Öffnen der Flasche innerhalb von 2 Monaten aufbrauchen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. Nicht einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune 300-ml-Glasflasche mit einem kindersicheren Verschluss, mit einer Polyethylen-Dichtscheibe und einem Sicherheitsring; enthält einen Dosierbecher aus Polypropylen mit eingepägten Markierungen von 5 bis 30 ml in Abständen zu je 5 ml und eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus Polypropylen mit Markierungen von 1 ml bis 10 ml in Abständen zu je 0,5 ml.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/388/003

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. April 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Dezember 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Deutschland

## B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in dem nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Informationsportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EU-RLD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**Arzneimittel nicht länger zugelassen**

**ANHANG III  
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

**Arzneimittel nicht länger zugelassen**

**A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

UMKARTON

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sebivo 600 mg Filmtabletten  
Telbivudin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Tablette enthält 600 mg Telbivudin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

28 Filmtabletten  
98 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.  
Die Tablette nicht zerkauen, teilen oder zerstoßen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/388/001 28 Filmtabletten  
EU/1/07/388/002 98 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Sebivo 600 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sebivo 600 mg Filmtabletten  
Telbivudin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
UMKARTON UND FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sebivo 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Telbivudin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein ml enthält 20 mg Telbivudin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch Natrium. Weitere Informationen siehe Beilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Lösung zum Einnehmen

1 Flasche enthält 300 ml Lösung zum Einnehmen [nur Umkarton]

1 Becher + 1 Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen [nur Umkarton]

300 ml [nur Flaschenetikett]

**5. HINWEISE ZUR UND (RE)N DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Nach dem Öffnen der Flasche innerhalb von 2 Monaten aufbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/388/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Sebivo 20 mg/ml [nur Umkarton]

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE [nur Umkarton]**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT [nur Umkarton]**

PC:  
SN:  
NN:

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Sebivo 600 mg Filmtabletten Telbivudin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sebivo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sebivo beachten?
3. Wie ist Sebivo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sebivo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Sebivo und wofür wird es angewendet?

Sebivo enthält den Wirkstoff Telbivudin. Sebivo gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die antivirale Arzneimittel genannt und zur Behandlung von Virusinfektionen angewendet werden.

Sebivo wird zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis B angewendet. Die Einleitung einer Therapie mit Sebivo sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn eine Behandlung mit einem anderen Arzneimittel, gegen das eine Resistenzentwicklung des Hepatitis-B-Virus weniger wahrscheinlich ist, nicht möglich oder nicht geeignet ist. Ihr Arzt wird darüber entscheiden, welche Behandlung für Sie am besten geeignet ist.

Hepatitis B wird durch eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus hervorgerufen, das sich in der Leber vermehrt und die Leber schädigt. Die Behandlung mit Sebivo verringert die Menge an Hepatitis-B-Viren im Körper, indem sie deren Wachstum hemmt. Dies führt dazu, dass die Leber weniger geschädigt und die Leberfunktion verbessert wird.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sebivo beachten?

**Sebivo darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Telbivudin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie mit pegyliertem oder Standard-Interferon alfa behandelt werden (siehe „Bei Einnahme von Sebivo mit anderen Arzneimitteln“).

Wenn dies auf Sie zutrifft, **nehmen Sie Sebivo nicht ein. Informieren Sie Ihren Arzt.**

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Sebivo einnehmen:

- wenn Sie Probleme mit den Nieren haben oder hatten. Um zu überprüfen, ob Ihre Nieren einwandfrei funktionieren, kann Ihr Arzt vor und während der Behandlung Laboruntersuchungen in Auftrag geben. Abhängig von den Ergebnissen dieser Untersuchungen müssen Sie möglicherweise auf Anweisung Ihres Arztes die Dosierung von Sebivo ändern.
- wenn Sie an einer Leberzirrhose leiden (eine schwerwiegende Erkrankung, die eine „Narbenbildung“ an der Leber zur Folge hat). In diesem Fall wird Ihr Arzt Sie eingehender überwachen.
- wenn Sie eine Lebertransplantation hatten.
- wenn Sie irgendwelche anderen Arzneimittel einnehmen, die Muskelprobleme verursachen können (sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind).
- wenn Sie mit HIV, Hepatitis C oder Hepatitis D infiziert sind oder mit irgendeinem antiviralen Arzneimittel behandelt werden.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Sebivo einnehmen.**

Während der Behandlung mit Sebivo:

- Sebivo kann anhaltende ungeklärte Muskelschwäche oder Muskelschmerzen (Myopathie) hervorrufen. Die Muskelbeschwerden können sich verschlimmern und schwerwiegend werden und manchmal zur Muskelzersetzung (Rhabdomyolyse) führen, welche eine Nierenschädigung verursachen kann.
- Gelegentlich kann Sebivo ein Taubheitsgefühl, Kribbeln, Schmerzen und/oder ein brennendes Gefühl in den Armen und/oder Beinen verursachen (periphere Neuropathie).

Wenn Sie während der Behandlung mit Sebivo irgendeine dieser Beschwerden feststellen, **sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.**

### Andere Nebenwirkungen ähnlicher Arzneimittel

Sebivo kann ein Übermaß an Milchsäure im Blut (Laktazidose) hervorrufen, was in der Regel mit einer Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie) einhergeht. Eine Laktazidose ist eine seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung, die manchmal zum Tod führen kann. Ihr Arzt wird Sie während der Anwendung von Sebivo regelmäßig untersuchen. Wenn Sie während der Einnahme von Sebivo Muskelschmerzen, heftige und anhaltende Magenschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen, heftige und anhaltende Atemprobleme, Müdigkeit oder Bauchschmerzen feststellen, **sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.**

Beim Absetzen von Medikamenten wie Sebivo können manche Patienten sehr schwere Hepatitis-Symptome entwickeln. Nach dem Absetzen von Sebivo wird Ihr Arzt Ihren Gesundheitszustand überwachen und regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leber zu kontrollieren. Wenn Sie nach Beendigung der Behandlung neu auftretende oder ungewöhnliche Beschwerden bemerken, informieren Sie umgehend Ihren Arzt (siehe „Wie ist Sebivo einzunehmen?“ im Abschnitt 3 dieser Gebrauchsinformation).

### Achten Sie darauf, dass Sie andere Menschen nicht anstecken

Selbst wenn Sie Sebivo einnehmen, können Sie immer noch andere Menschen über sexuellen Kontakt oder Kontakt mit kontaminiertem Blut oder anderen Körperflüssigkeiten mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) anstecken. Wenn Sie Geschlechtsverkehr mit einem Partner haben, der nicht gegen Hepatitis B immun ist, verwenden Sie immer Kondome und vermeiden Sie jeden weiteren Austausch von Körperflüssigkeiten. Teilen Sie niemals mit anderen Personen die gleichen Injektionsnadeln. Lassen Sie andere Personen keine persönlichen Gegenstände mitbenutzen, die mit Blut oder Körperflüssigkeiten in Berührung kommen könnten, wie Zahnbürsten oder Rasierklingen. Es gibt eine Impfung, die eine Infektion mit HBV verhindert.

## Kinder und Jugendliche

Sebivo wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

### **Einnahme von Sebivo zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Ihr Arzt oder Apotheker muss über andere Arzneimittel informiert werden, da einige Arzneimittel Ihre Nieren schädigen könnten, und weil Sebivo überwiegend über die Nieren in den Urin aus dem Körper ausgeschieden wird.

Nehmen Sie Sebivo nicht ein, wenn Sie pegyliertes oder Standard-Interferon alfa anwenden (siehe „Sebivo darf nicht eingenommen werden“), da eine Kombination dieser Arzneimittel Ihr Risiko erhöhen könnte, eine periphere Neuropathie zu entwickeln (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder brennendes Gefühl in den Armen und/oder Beinen). Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie mit Interferon behandelt werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

- Nehmen Sie Sebivo in der Schwangerschaft nicht ein, es sei denn Ihr Arzt empfiehlt Ihnen dies. Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die möglichen Risiken der Einnahme von Sebivo in der Schwangerschaft sprechen.
- Wenn Sie eine Hepatitis B haben und schwanger werden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie Ihr Kind am besten schützen können. Sebivo kann das Risiko verringern, dass Sie das Hepatitis-B-Virus auf Ihr ungeborenes Kind übertragen, wenn es in Kombination mit Hepatitis-B-Immunglobulinen und einer Hepatitis-B-Impfung gegeben wird.
- Sie dürfen während der Behandlung mit Sebivo nicht stillen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sebivo hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie sich während der Einnahme dieses Arzneimittels schwindelig fühlen, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

## **3. Wie ist Sebivo einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel Sebivo müssen Sie einnehmen?**

Die empfohlene Dosis Sebivo beträgt einmal täglich eine Tablette zu 600 mg. Nehmen Sie die Tablette jeden Tag um etwa die gleiche Zeit ein.

Die Tablette kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Nehmen Sie die Tablette im Ganzen mit etwas Wasser ein. Sie dürfen die Tablette nicht zerkauen, nicht teilen und nicht zerstoßen.

Wenn Sie Nierenprobleme haben, müssen Sie Sebivo möglicherweise weniger häufig einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeine Art von Nierenproblemen haben oder irgendwann einmal hatten.

### **Wie lange müssen Sie Sebivo einnehmen?**

Setzen Sie die tägliche Einnahme von Sebivo so lange fort, wie Ihr Arzt es Ihnen verordnet. Ändern Sie nicht Ihre Dosis und beenden Sie die Einnahme von Sebivo nicht, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Dieses Arzneimittel ist für eine Langzeitbehandlung vorgesehen, die möglicherweise Monate oder Jahre dauern kann. Ihr Arzt wird Ihren Zustand regelmäßig überwachen, um sicherzustellen, dass die Behandlung den gewünschten Erfolg hat.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Sebivo eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viel Sebivo eingenommen haben oder wenn versehentlich jemand anders Ihre Tabletten eingenommen hat, suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus auf und lassen Sie sich dort beraten. Nehmen Sie die Tablettenpackung mit und zeigen Sie sie dem Arzt.

### **Wenn Sie die Einnahme von Sebivo vergessen haben**

- Wenn Sie die Einnahme von Sebivo vergessen haben, nehmen Sie es ein, sobald Sie sich daran erinnern und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.
- Sollte es allerdings innerhalb von 4 Stunden Zeit für die nächste Dosis sein, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Dadurch kann das Risiko, Nebenwirkungen zu entwickeln, zunehmen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen.

### **Wenn Sie die Einnahme von Sebivo abbrechen**

Die Beendigung der Behandlung mit Sebivo kann zu einer Verschlechterung Ihrer Hepatitis B führen, d. h. Fortschreiten der Erkrankung und auffällige Testergebnisse (Anstieg der Viruslast, Anstieg der ALT). Beenden Sie die Einnahme von Sebivo nicht ohne Anweisung Ihres Arztes. Wenn Sie Sebivo einnehmen, achten Sie auf einen ausreichenden Vorrat dieses Medikamentes

Nach Beendigung der Behandlung mit Sebivo wird Ihr Arzt Ihren Gesundheitszustand überwachen und regelmäßige Bluttests zur Überprüfung Ihrer Leber durchführen, da sich Ihre Hepatitis-B-Infektion nach Beendigung der Behandlung verschlimmern oder sehr bedrohlich werden kann. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt über alle neuen oder ungewöhnlichen Beschwerden, die Sie nach Beendigung der Behandlung bemerken.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein:**

- Anhaltende Muskelschwäche oder Muskelschmerzen
- Taubheitsgefühl, Kribbeln, Schmerzen und/oder ein brennendes Gefühl in den Armen und/oder Beinen

Wenn eine dieser Beschwerden bei Ihnen auftritt, **informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

### **Sebivo kann auch andere Nebenwirkungen verursachen:**

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schwindel, Kopfschmerzen
- Husten
- Durchfall, Übelkeit, Magen-/Bauchschmerzen
- Hautausschlag
- Erschöpfung
- Erhöhte Konzentrationen einiger Leberenzyme (z. B. ALT, AST), Amylase, Lipase oder Kreatinkinase im Rahmen von Blutuntersuchungen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Gelenkschmerzen
- Anhaltende Muskelschwäche oder Muskelschmerzen (Myopathie/Myositis), Muskelkrämpfe
- Schmerzen im Rücken, im Nacken oder in den Lenden
- Taubheitsgefühl, Kribbeln, Schmerzen und/oder brennendes Gefühl in den Armen und/oder Beinen oder im Bereich des Mundes
- Schmerzen im unteren Rücken oder in der Hüfte, die ins Bein ausstrahlen können (Ischias)
- Geschmacksstörungen
- Unwohlsein

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Überschuss an Milchsäure im Blut (Laktazidose)
- Muskelzersetzung (Rhabdomyolyse)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) angeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Sebivo aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Packung beschädigt ist oder Anzeichen dafür vorliegen, dass sie manipuliert wurde.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Sebivo enthält

- Der Wirkstoff ist: Telbivudin. Jede Tablette enthält 600 mg Telbivudin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose; Povidon; Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz; hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat; Hypromellose; Titandioxid (E 171); Talkum; Macrogol.

### Wie Sebivo aussieht und Inhalt der Packung

Sebivo Filmtabletten sind weiße bis leicht gelbliche, ovale Filmtabletten und tragen auf einer Seite den Aufdruck „LDT“.

Sebivo Filmtabletten sind in Packungen mit 28 oder 98 Tabletten verfügbar. Möglicherweise sind in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

### Hersteller

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### 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

### 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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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 S.R.L.  
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 5 42 5439

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Sebivo 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen Telbivudin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sebivo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sebivo beachten?
3. Wie ist Sebivo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sebivo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Sebivo und wofür wird es angewendet?

Sebivo enthält den Wirkstoff Telbivudin. Sebivo gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die antivirale Arzneimittel genannt und zur Behandlung von Virusinfektionen angewendet werden.

Sebivo wird zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis B angewendet. Die Einleitung einer Therapie mit Sebivo sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn eine Behandlung mit einem anderen Arzneimittel, gegen das eine Resistenzentwicklung des Hepatitis-B-Virus weniger wahrscheinlich ist, nicht möglich oder nicht geeignet ist. Ihr Arzt wird darüber entscheiden, welche Behandlung für Sie am besten geeignet ist.

Hepatitis B wird durch eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus hervorgerufen, das sich in der Leber vermehrt und die Leber schädigt. Die Behandlung mit Sebivo verringert die Menge an Hepatitis-B-Viren im Körper, indem sie deren Wachstum hemmt. Dies führt dazu, dass die Leber weniger geschädigt und die Leberfunktion verbessert wird.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sebivo beachten?

**Sebivo darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Telbivudin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie mit pegyliertem oder Standard-Interferon alfa behandelt werden (siehe „Bei Einnahme von Sebivo mit anderen Arzneimitteln“).

Wenn dies auf Sie zutrifft, **nehmen Sie Sebivo nicht ein. Informieren Sie Ihren Arzt.**

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Sebivo einnehmen:

- wenn Sie Probleme mit den Nieren haben oder hatten. Um zu überprüfen, ob Ihre Nieren einwandfrei funktionieren, kann Ihr Arzt vor und während der Behandlung Laboruntersuchungen in Auftrag geben. Abhängig von den Ergebnissen dieser Untersuchungen müssen Sie möglicherweise auf Anweisung Ihres Arztes die Dosierung von Sebivo ändern.
- wenn Sie an einer Leberzirrhose leiden (eine schwerwiegende Erkrankung, die eine „Narbenbildung“ an der Leber zur Folge hat). In diesem Fall wird Ihr Arzt Sie eingehender überwachen.
- wenn Sie eine Lebertransplantation hatten.
- wenn Sie irgendwelche anderen Arzneimittel einnehmen, die Muskelprobleme verursachen können (sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind).
- wenn Sie mit HIV, Hepatitis C oder Hepatitis D infiziert sind oder mit irgendeinem antiviralen Arzneimittel behandelt werden.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Sebivo einnehmen.**

Während der Behandlung mit Sebivo:

- Sebivo kann anhaltende ungeklärte Muskelschwäche oder Muskelschmerzen (Myopathie) hervorrufen. Die Muskelbeschwerden können sich verschlimmern und schwerwiegend werden und manchmal zur Muskelzersetzung (Rhabdomyolyse) führen, welche eine Nierenschädigung verursachen kann.
- Gelegentlich kann Sebivo ein Taubheitsgefühl, Kribbeln, Schmerzen und/oder ein brennendes Gefühl in den Armen und/oder Beinen verursachen (periphere Neuropathie).

Wenn Sie während der Behandlung mit Sebivo irgendeine dieser Beschwerden feststellen, **sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.**

### Andere Nebenwirkungen ähnlicher Arzneimittel

Sebivo kann ein Übermaß an Milchsäure im Blut (Laktacidose) hervorrufen, was in der Regel mit einer Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie) einhergeht. Eine Laktacidose ist eine seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung, die manchmal zum Tod führen kann. Ihr Arzt wird Sie während der Anwendung von Sebivo regelmäßig untersuchen. Wenn Sie während der Einnahme von Sebivo Muskelschmerzen, heftige und anhaltende Magenschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen, heftige und anhaltende Atemprobleme, Müdigkeit oder Bauchschmerzen feststellen, **sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.**

Beim Absetzen von Medikamenten wie Sebivo können manche Patienten sehr schwere Hepatitis-Symptome entwickeln. Nach dem Absetzen von Sebivo wird Ihr Arzt Ihren Gesundheitszustand überwachen und regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leber zu kontrollieren. Wenn Sie nach Beendigung der Behandlung neu auftretende oder ungewöhnliche Beschwerden bemerken, informieren Sie umgehend Ihren Arzt (siehe „Wie ist Sebivo einzunehmen?“ im Abschnitt 3 dieser Gebrauchsinformation).

### Achten Sie darauf, dass Sie andere Menschen nicht anstecken

Selbst wenn Sie Sebivo einnehmen, können Sie immer noch andere Menschen über sexuellen Kontakt oder Kontakt mit kontaminiertem Blut oder anderen Körperflüssigkeiten mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) anstecken. Wenn Sie Geschlechtsverkehr mit einem Partner haben, der nicht gegen Hepatitis B immun ist, verwenden Sie immer Kondome und vermeiden Sie jeden weiteren Austausch von Körperflüssigkeiten. Teilen Sie niemals mit anderen Personen die gleichen Injektionsnadeln. Lassen Sie andere Personen keine persönlichen Gegenstände mitbenutzen, die mit Blut oder Körperflüssigkeiten in Berührung kommen könnten, wie Zahnbürsten oder Rasierklingen. Es gibt eine Impfung, die eine Infektion mit HBV verhindert.

### **Kinder und Jugendliche**

Sebivo wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

### **Einnahme von Sebivo zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Ihr Arzt oder Apotheker muss über andere Arzneimittel informiert werden, da einige Arzneimittel Ihre Nieren schädigen könnten, und weil Sebivo überwiegend über die Nieren in den Urin aus dem Körper ausgeschieden wird.

Nehmen Sie Sebivo nicht ein, wenn Sie pegyliertes oder Standard-Interferon alfa anwenden (siehe „Sebivo darf nicht eingenommen werden“), da eine Kombination dieser Arzneimittel Ihr Risiko erhöhen könnte, eine periphere Neuropathie zu entwickeln (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder brennendes Gefühl in den Armen und/oder Beinen). Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie mit Interferon behandelt werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

- Nehmen Sie Sebivo in der Schwangerschaft nicht ein, es sei denn Ihr Arzt empfiehlt Ihnen dies. Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die möglichen Risiken der Einnahme von Sebivo in der Schwangerschaft sprechen.
- Wenn Sie eine Hepatitis B haben und schwanger werden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie Ihr Kind am besten schützen können. Sebivo kann das Risiko verringern, dass Sie das Hepatitis-B-Virus auf Ihr ungeborenes Kind übertragen, wenn es in Kombination mit Hepatitis-B-Immunglobulinen und einer Hepatitis-B-Impfung gegeben wird.
- Sie dürfen während der Behandlung mit Sebivo nicht stillen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sebivo hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie sich während der Einnahme dieses Arzneimittels schwindelig fühlen, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

### **Sebivo enthält Natrium**

Sebivo Lösung zum Einnehmen enthält ungefähr 47 mg Natrium pro 600-mg-Dosis (30 ml). Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

## **3. Wie ist Sebivo einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel Sebivo müssen Sie einnehmen?**

Die empfohlene Dosis Sebivo beträgt einmal täglich 30 ml Lösung zum Einnehmen (600 mg Sebivudin). Nehmen Sie Sebivo jeden Tag um etwa die gleiche Zeit ein. Es kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Ausführliche Hinweise zur Einnahme von Sebivo finden Sie im Abschnitt „Hinweise zur Anwendung“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Entfernen Sie den Dosierbecher und öffnen Sie die Flasche. Gießen Sie die Lösung langsam und sorgfältig aus der Flasche in den Dosierbecher bis zur verschriebenen Menge. Trinken Sie sofort den gesamten Inhalt des Dosierbeckers.

Wenn Sie die verschriebene Menge mit dem Dosierbecher alleine nicht genau abmessen können, sollten Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwenden. Genaue Anweisungen für deren Verwendung sind im Abschnitt „Hinweise zu Anwendung“ beschrieben.

Wenn Sie Nierenprobleme haben, muss Ihre Dosis möglicherweise verringert werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeine Art von Nierenproblemen haben oder irgendwann einmal hatten.

#### **Wie lange müssen Sie Sebivo einnehmen?**

Setzen Sie die tägliche Einnahme von Sebivo so lange fort, wie Ihr Arzt es Ihnen verordnet. Ändern Sie nicht Ihre Dosis und beenden Sie die Einnahme von Sebivo nicht, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Dieses Arzneimittel ist für eine Langzeitbehandlung vorgesehen, die möglicherweise Monate oder Jahre dauern kann. Ihr Arzt wird Ihren Zustand regelmäßig überwachen, um sicherzustellen, dass die Behandlung den gewünschten Erfolg hat.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Sebivo eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viel Sebivo eingenommen haben oder wenn versehentlich jemand anders Ihre Lösung eingenommen hat, suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus auf und lassen Sie sich dort beraten. Nehmen Sie die Packung mit und zeigen Sie sie dem Arzt.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Sebivo vergessen haben**

- Wenn Sie die Einnahme von Sebivo vergessen haben, nehmen Sie es ein, sobald Sie sich daran erinnern und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.
- Sollte es allerdings innerhalb von 4 Stunden Zeit für die nächste Dosis sein, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Dosis vergessen haben. Dadurch kann das Risiko, Nebenwirkungen zu entwickeln, zunehmen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Sebivo abbrechen**

Die Beendigung der Behandlung mit Sebivo kann zu einer Verschlechterung Ihrer Hepatitis B führen, d. h. Fortschreiten der Erkrankung und auffällige Testergebnisse (Anstieg der Viruslast, Anstieg der ALT). Beenden Sie die Einnahme von Sebivo nicht ohne Anweisung Ihres Arztes. Wenn Sie Sebivo einnehmen, achten Sie auf einen ausreichenden Vorrat dieses Medikamentes.

Nach Beendigung der Behandlung mit Sebivo wird Ihr Arzt Ihren Gesundheitszustand überwachen und regelmäßige Bluttests zur Überprüfung Ihrer Leber durchführen, da sich Ihre Hepatitis-B-Infektion nach Beendigung der Behandlung verschlimmern oder sehr bedrohlich werden kann. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt über alle neuen oder ungewöhnlichen Beschwerden, die Sie nach Beendigung der Behandlung bemerken.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein:**

- Anhaltende Muskelschwäche oder Muskelschmerzen
- Taubheitsgefühl, Kribbeln, Schmerzen und/oder ein brennendes Gefühl in den Armen und/oder Beinen

Wenn eine dieser Beschwerden bei Ihnen auftritt, **informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

##### **Sebivo kann auch andere Nebenwirkungen verursachen:**

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schwindel, Kopfschmerzen
- Husten
- Durchfall, Übelkeit, Magen-/Bauchschmerzen
- Hautausschlag
- Erschöpfung
- Erhöhte Konzentrationen einiger Leberenzyme (z. B. ALT, AST), Amylase, Lipase oder Kreatinkinase im Rahmen von Blutuntersuchungen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Gelenkschmerzen
- Anhaltende Muskelschwäche oder Muskelschmerzen (Myopathie/Myositis), Muskelkrämpfe
- Schmerzen im Rücken, im Nacken oder in den Lenden
- Taubheitsgefühl, Kribbeln, Schmerzen und/oder brennendes Gefühl in den Armen und/oder Beinen oder im Bereich des Mundes
- Schmerzen im unteren Rücken oder in der Hüfte, die ins Bein ausstrahlen können (Ischias)
- Geschmacksstörungen
- Unwohlsein

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Überschuss an Milchsäure im Blut (Laktazidose)
- Muskelzersetzung (Rhabdomyolyse)

##### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 5. Wie ist Sebivo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern. Nicht einfrieren.

Nach dem Öffnen der Flasche innerhalb von 2 Monaten aufbrauchen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Sebivo enthält

- Der Wirkstoff ist: Telbivudin. 30 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 600 mg Telbivudin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Benzoesäure, Saccharin-Natrium, Passionsfrucht-Aroma, Natriumhydroxid, wasserfreie Zitronensäure, Wasser.

### Wie Sebivo aussieht und Inhalt der Packung

Sebivo 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist verfügbar als 300 ml klare, farblose bis leicht gelbe Lösung in einer braunen Glasflasche mit einem kindersicheren weißen Polypropylen-Verschluss, einer Polyethylen-Dichtscheibe und einem Sicherheitsring. Die Packung enthält für die Einnahme einen Dosierbecher aus Polypropylen mit eingepägten Markierungen von 5 bis 30 ml in Abständen zu je 5 ml und eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus Polypropylen mit Markierungen von 1 ml bis 10 ml in Abständen zu je 0,5 ml.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

### Hersteller

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

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

### България

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

### Česká republika

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

### Danmark

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

### Deutschland

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### Lietuva

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Magyarország

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

### Malta

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

### Nederland

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 340 75 50

**Slovenska republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

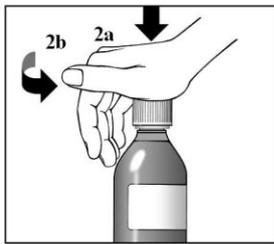
## HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Bitte lesen Sie diese Hinweise sorgfältig, damit Sie wissen, wie die Lösung richtig einzunehmen ist.

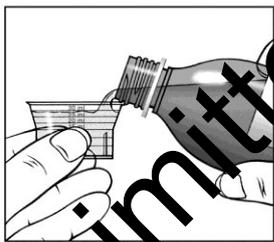


1. Flasche mit der Lösung zum Einnehmen.
2. Kindersicherer Schraubverschluss mit einem Sicherheitsring. Verschließen Sie die Flasche nach Gebrauch immer mit diesem Verschluss.
3. Dosierbecher zum Abmessen der Dosis für die Einnahme. Stecken Sie den Dosierbecher nach Gebrauch und Reinigung immer zurück auf den Deckel.
4. Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen für Dosierungen, die mit dem Dosierbecher nicht genau abgemessen werden können.

### Vorbereitung einer Dosis des Arzneimittels bei Verwendung des Dosierbechers

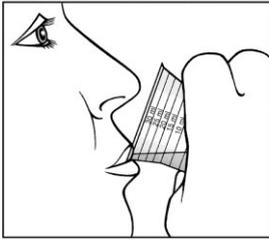


1. Nehmen Sie den Dosierbecher ab.
2. Drücken Sie den kindersicheren Verschluss nach unten (2a) und drehen Sie ihn gleichzeitig (2b) nach links, um die Flasche zu öffnen.

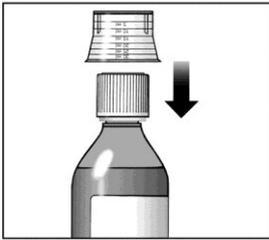


3. Bevor Sie etwas von der Lösung in den Becher gießen, prüfen Sie bitte, wo sich die entsprechende Markierung befindet, um eine mögliche Überfüllung oder ein Verschütten zu vermeiden.  
Halten Sie den Becher auf Augenhöhe; gießen Sie die verschriebene Menge der Lösung sorgfältig und langsam aus der Flasche in den Dosierbecher bis zur Obergrenze der entsprechenden Markierung.

**Beachten Sie:** Falls mehr als die erforderliche Dosis in den Becher gegossen wurde, entsorgen Sie die überschüssige Menge im Spülbecken. Gießen Sie sie nicht zurück in die Flasche.

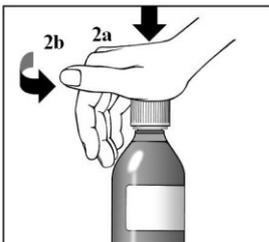


4. Trinken Sie die Lösung sofort oder geben Sie sie dem Patienten zu trinken.
5. Verschließen Sie die Flasche, indem Sie den Verschluss wieder kräftig zudrehen.

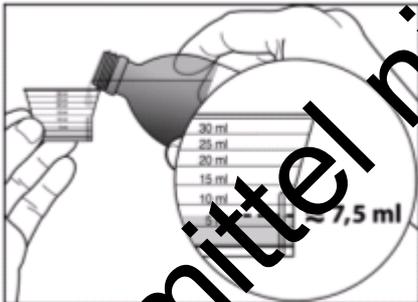


6. Spülen Sie den Dosierbecher sofort mit Wasser aus.
7. Entfernen Sie das Wasser aus dem Dosierbecher, wischen ihn mit einem sauberen Tuch trocken und stecken ihn zurück in den Verschluss.

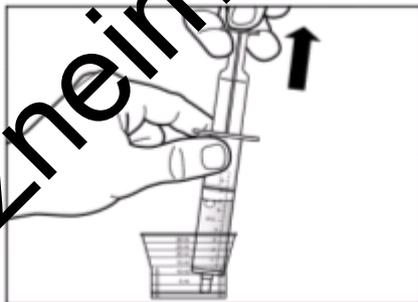
### Vorbereitung einer 6-ml-Dosis des Arzneimittels bei Verwendung der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen



1. Nehmen Sie den Dosierbecher ab.
2. Drücken Sie den kindersicheren Verschluss nach unten (2a) und drehen Sie ihn gleichzeitig (2b) nach links, um die Flasche zu öffnen.

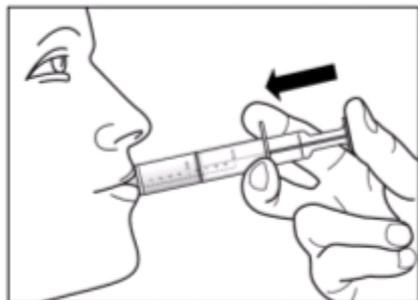
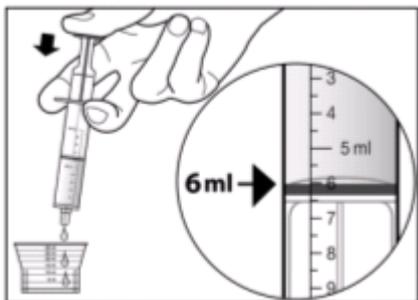
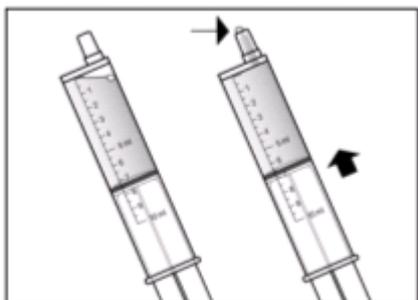


3. Bevor Sie etwas von der Lösung in den Becher gießen, prüfen Sie bitte, wo sich die 5- und 10-ml-Markierungen befinden, um ein mögliches Verschütten oder eine Überfüllung zu vermeiden. Halten Sie den Becher auf Augenhöhe; gießen Sie die Lösung sorgfältig und langsam aus der Flasche in den Dosierbecher bis ungefähr zur Mitte zwischen der 5-ml- und der 10-ml-Markierung.



4. Ziehen Sie die gesamte Lösung aus dem Becher in die Spritze auf.

Arzneimittel nicht länger zugelassen



5. Drehen Sie die Spritze in eine aufrechte Position und halten Sie sie leicht schräg, so dass die Luftblasen nach oben steigen.
6. Drücken Sie den Kolben vorsichtig und langsam nach oben, um die Luft zu entfernen, bis ein Tröpfchen der Lösung sichtbar wird.
7. Halten Sie die Spritze über den Becher.
8. Drücken Sie den Kolben langsam und vorsichtig nach unten, bis die Lösung die 6-ml-Markierung erreicht.
9. Schlucken Sie die Lösung sofort direkt aus der Spritze.
10. Entsorgen Sie die im Becher verbliebene Lösung im Spülbecken. Gießen Sie sie nicht in die Flasche zurück, da dies zu Verunreinigungen führen könnte.
11. Verschließen Sie die Flasche fest.
12. Spülen Sie den Becher und die Spritze mit sauberem Wasser aus.
13. Trocknen Sie den Becher mit einem sauberen Tuch und stecken ihn zurück auf den Verschluss der Flasche.
14. Lassen Sie die Spritze an der Luft trocknen und bewahren Sie sie zusammen mit der Flasche auf.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG  
DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Telbivudin zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Basierend auf einem kumulativen Bericht, der vom Zulassungsinhaber zusammen mit diesem PSUR eingereicht wurde, wurden unter der Anwendung von Telbivudin insgesamt 96 Fälle einer Laktazidose berichtet. Hiervon traten 54 Fälle sekundär zu einer schwerwiegenden Grunderkrankung wie Rhabdomyolyse oder Myopathie auf und 26 Fälle ohne klare Hauptursache, allerdings waren diese häufig mit einer CPK-Erhöhung assoziiert. Zudem wurde während des Berichtszeitraums von einem schweren therapieresistenten Fall von Laktazidose bei einem Patienten berichtet, der Telbivudin als Monotherapie erhielt und bei dem keine zugrundeliegende schwerwiegende Erkrankung bekannt war. Insgesamt wurden sieben Todesfälle einer Laktazidose erfasst, von denen die Laktazidose in 6 Fällen als Symptom oder sekundär zu einer Rhabdomyolyse auftrat. Eine eindeutige Schlussfolgerung, ob eine Laktazidose zu muskulären Ereignissen führt oder ob muskuläre Schädigungen zu einer Laktazidose führen, bleibt allgemein schwierig.

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten war der PRAC der Auffassung, dass die Fachinformation aktualisiert werden sollte, um die derzeitigen Warnhinweise einer Laktazidose unter Abschnitt 4.4 der Fachinformation, insbesondere durch die Hervorhebung eines potentiell tödlichen Ausgangs einer Telbivudin-induzierten Laktazidose im Zusammenhang mit einer Rhabdomyolyse, zu verstärken. Zudem wird die derzeitige Information, dass eine Laktazidose unter Telbivudin ausschließlich als Sekundäreffekt auftritt, unter Abschnitt 4.8 der Fachinformation präzisiert (da dies nicht immer der Fall ist).

Angesichts der Daten, die mit dem PSUR vorgelegt wurden, war der PRAC der Auffassung, dass Änderungen in der Produktinformation von Arzneimitteln, die Telbivudin enthalten, gerechtfertigt sind.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

### Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Telbivudin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das Telbivudin enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.