

## **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 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
≥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)	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. Die Tablette sollte nicht zerkaut, 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 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/rtL180M- 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 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 Knochenerkrankungen</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 (>7x 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	Telbivudin
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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **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 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 Mitochondrienstruktur, 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 Virussynthese ( $EC_{50}$ ) 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

**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%	43%
Verschlechterung	8%	7%	9%	5%
<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  $\geq 2x$  ULN (320) ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Telbivudin gegenüber Lamivudin bis Woche 104 eine HBeAg-Serokonversion (36% 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)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 Kopien/ml bis <3 log <sub>10</sub> Kopien/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (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><i>HBeAg-positive Patienten (n = 293*)</i></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><i>HBeAg-negative Patienten (n = 209*)</i></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<sub>10</sub> Kopien/ml; und 73,7% hatten HBV DNA <4 log<sub>10</sub> 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<sub>10</sub> 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-positive und HBeAg-negative 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-positive und bei 16,0% für HBeAg-negative 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% (3/203) 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. 0,3- 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 ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) 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 1.800 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-Plasmatalspiegel etwa 0,2-0,3 µg/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  $\pm$  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
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$3,4 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	$28,5 \pm 9,6$	$32,5 \pm 10,1$	$36,0 \pm 13,2$	$32,5 \pm 13,2$	$67,4 \pm 36,9$
$CL_{\text{RENAL}}$ (ml/min)	$126,7 \pm 48,3$	$83,3 \pm 20,0$	$43,3 \pm 20,0$	$11,7 \pm 6,7$	-

*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*“ NOAEL), lag bei 250 mg/kg/Tag, was einer 2,5- 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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

## **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**

04/2018

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