

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sebivo 600 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg telbivudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Owalne tabletki powlekane w kolorze od białego do żółtawego, z napisem „LDT” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Sebivo jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby i potwierdzoną replikacją wirusa, utrzymującą się zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz histologicznymi dowodami na czynny proces zapalny i (lub) zwłóknienie.

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Sebivo należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy zastosowanie alternatywnego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej do wytworzenia oporności jest niedostępne lub nieodpowiednie.

Szczegóły badania i charakterystyka pacjentów, będące podstawą ustalenia wskazania, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie może rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu Sebivo wynosi 600 mg (jedna tabletki) raz na dobę.

U pacjentów, którzy mają trudność z połykaniem tabletek, można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Sebivo w postaci roztworu doustnego.

Badania kontrolne w trakcie leczenia

Odpowiedź na leczenie w 24. tygodniu okazała się być czynnikiem prognostycznym dla odpowiedzi długoterminowej (patrz Tabela 7 w punkcie 5.1). W 24. tygodniu leczenia należy skontrolować miano DNA HBV, w celu potwierdzenia całkowitego zahamowania replikacji wirusa (DNA HBV poniżej 300 kopii/ml). U pacjentów z wykrywalnymi wartościami DNA HBV po 24 tygodniach terapii należy rozważyć modyfikację leczenia.

Aby potwierdzić utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie, należy kontrolować miano DNA HBV co 6 miesięcy. Jeżeli w którymkolwiek momencie leczenia po pierwszej odpowiedzi na leczenie u

pacjenta wystąpi dodatnio miano DNA HBV, należy rozważyć modyfikację terapii. W celu prowadzenia optymalnego leczenia należy opierać się na badaniach oporności.

Czas trwania leczenia

Optymalny czas trwania leczenia nie jest znany. Należy rozważyć przerwanie leczenia w następujących przypadkach:

- U pacjentów z dodatnim mianem HBeAg, bez marskości wątroby, leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6-12 miesięcy po wystąpieniu serokonwersji HBeAg (zanik HBeAg i DNA HBV oraz wykrycie HBeAg) lub do czasu wystąpienia serokonwersji HBsAg lub do czasu potwierdzonej utraty skuteczności leczenia. Aktywność AlAT w surowicy krwi i miano DNA HBV należy oznaczać regularnie po zakończeniu leczenia, aby wykryć jakikolwiek późny nawrót wirusologiczny.
- U pacjentów z ujemnym mianem HBeAg, bez marskości wątroby, leczenie należy kontynuować przynajmniej do wystąpienia serokonwersji HBsAg lub do czasu potwierdzonej utraty skuteczności leczenia. W przypadku leczenia przedłużonego do ponad 2 lat, zalecana jest regularna ocena, aby potwierdzić, że dalsze leczenie wybraną metodą jest właściwe dla pacjenta.

Pominięcie dawki leku

W razie pominięcia dawki leku, pominiętą dawkę można przyjąć jedynie wtedy, gdy do przyjęcia kolejnej wyznaczonej dawki leku pozostały co najmniej 4 godziny. Kolejną dawkę leku należy przyjąć o tej porze co zazwyczaj.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Brak dostępnych danych pozwalających na sformułowanie szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek

Nie ma konieczności dostosowywania zalecanej dawki telbiwudyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 50 ml/min. Konieczne jest dostosowanie dawek u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializom. Zalecane jest zmniejszenie dawki dobowej przez zastosowanie produktu leczniczego Sebivo w postaci roztworu doustnego, jak wyszczególniono poniżej w Tabeli 1. Jeśli zastosowanie roztworu doustnego nie jest możliwe, można również zastosować produkt leczniczy Sebivo w postaci tabletek powlekanych i dawkę należy dostosować przez zwiększenie odstępów między podaniem kolejnych dawek, jak wyszczególniono w Tabeli 1.

Tabela 1. Modyfikacja sposobu dawkowania produktu Sebivo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Telbiwudyna 20 mg/ml roztwór doustny Dostosowanie dawki dobowej	Telbiwudyna 600 mg tabletki powlekane Alternatywne** dostosowanie dawki przez zwiększenie odstępów między podaniem kolejnych dawek
≥ 50	600 mg (30 ml) raz na dobę	600 mg raz na dobę
30-49	400 mg (20 ml) raz na dobę	600 mg raz co 48 godzin
< 30 (nie wymagający dializy)	200 mg (10 ml) raz na dobę	600 mg raz co 72 godziny
ESRD*	120 mg (6 ml) raz na dobę	600 mg raz co 96 godzin

* Schyłkowa niewydolność nerek

** Jeśli zastosowanie roztworu doustnego nie jest możliwe

Proponowaną modyfikację dawkowania ustalono na podstawie ekstrapolacji danych i może ona nie być optymalna. Nie dokonano klinicznej oceny bezpieczeństwa i skuteczności tych wytycznych dotyczących dostosowania dawek. Z tego względu u wspomnianych pacjentów zaleca się przeprowadzenie ścisłej obserwacji klinicznej.

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek produkt Sebivo należy podawać po zakończeniu hemodializy (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania zalecanej dawki produktu Sebivo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sebivo u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sebivo podaje się doustnie, z pokarmem lub bez pokarmu. Nie należy rozgryzać, dzielić ani kruszyć tabletki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie telbivudyny w skojarzeniu z pegylowanym lub standardowym interferonem alfa (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zaostżenia przewlekłego WZW B występują stosunkowo często i charakteryzują się przemijającym zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego u niektórych pacjentów aktywność AlAT w surowicy może się zwiększyć, natomiast miano DNA HBV w surowicy może ulec zmniejszeniu (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych telbivudyną przed wystąpieniem zaostżenia upływało średnio 4-5 tygodni. Na ogół ponowne zwiększenie aktywności AlAT występowało częściej u pacjentów z dodatnim mianem HBeAg niż u pacjentów z ujemnym mianem HBeAg. U pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby, wraz ze zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy na ogół nie następowało zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy ani inne objawy dekompensacji czynności wątroby. Ryzyko dekompensacji czynności wątroby – oraz następującego po niej zaostżenia zapalenia wątroby – może być zwiększone u pacjentów z marskością wątroby. Dlatego pacjentów tych należy ściśle monitorować.

Zaostżenia przebiegu zapalenia wątroby zgłaszano również u pacjentów, którzy zakończyli leczenie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Ponowne zwiększenie aktywności AlAT po zakończeniu leczenia jest zazwyczaj związane ze zwiększeniem się miana DNA HBV w surowicy i w większości przypadków udowodniono, że jest samo ograniczające się. Jednak zgłaszane były również ciężkie – a niekiedy śmiertelne – przypadki zaostżeń zapalenia wątroby po zakończeniu leczenia. Dlatego należy regularnie kontrolować czynność wątroby, śledząc zarówno wskaźniki kliniczne, jak i laboratoryjne przez co najmniej 6 miesięcy po przerwaniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Kwasica mleczanowa

Po wprowadzeniu telbivudyny do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki kwasicy mleczanowej. Przypadki te częściej występowały wtórnie do innych ciężkich stanów (np. rabdomiolizy) i (lub) przebiegały ze zdarzeniami dotyczącymi mięśni (np. miopatią, zapaleniem mięśni). Gdy występowanie kwasicy mleczanowej było wtórne do innych stanów, niektóre przypadki przebiegały z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby/stłuszczeniem wątroby i niewydolnością nerek. W niektórych przypadkach zgłaszano zgon, gdy kwasica mleczanowa występowała wtórnie do

rabdomiolizy. Pacjentów należy ściśle obserwować.

Leczenie telbivudyną należy przerwać, jeśli wystąpi kwasica metaboliczna (mleczanowa) o nieznannej etiologii. O rozwoju kwasicy mleczanowej mogą świadczyć łagodne objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty i bóle brzucha.

Objawy dotyczące mięśni

Zgłaszano przypadki miopatii i bólu mięśni związane z zastosowaniem telbivudyny, występujące po kilku tygodniach lub miesiącach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu telbivudyny do obrotu zgłaszano przypadki rabdomiolizy (patrz punkt 4.8).

Miopatię, rozumianą jako utrzymujące się, niewyjaśnione bóle mięśni i (lub) osłabienie mięśni niezależne od stopnia zwiększenia stężenia kinazy kreatynowej (CK), należy wziąć pod uwagę u każdego pacjenta z uogólnionymi, niewyjaśnionymi bólami mięśni, tkliwością mięśni, ich osłabieniem lub zapaleniem mięśni (zdefiniowanym jako miopatia z histologicznymi dowodami uszkodzenia mięśni). Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania utrzymujących się bólów, tkliwości lub osłabienia mięśni o niewyjaśnionej przyczynie. Jeśli którakolwiek z tych reakcji wystąpi, należy przeprowadzić szczegółowe badanie mięśni, aby ocenić ich czynność. Leczenie telbivudyną należy przerwać w razie rozpoznania miopatii.

Nie wiadomo, czy ryzyko miopatii podczas leczenia telbivudyną zwiększa się po jednoczesnym podaniu innych produktów leczniczych związanych z występowaniem miopatii (np. statyny, fibraty lub cyklosporyna). Lekarze rozważający zastosowanie jednoczesnego leczenia innymi środkami związanymi z występowaniem miopatii powinni uważnie ocenić potencjalne korzyści względem ryzyka oraz monitorować u pacjentów wszelkie przedmiotowe lub podmiotowe objawy świadczące o miopatii.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów leczonych telbivudyną niezbyt często zgłaszano neuropatię obwodową. W przypadku podejrzenia neuropatii obwodowej, należy ponownie rozważyć celowość leczenia telbivudyną.

W jednym badaniu obserwowano zwiększenie ryzyka neuropatii obwodowej podczas jednoczesnego stosowania telbivudyny i pegylowanego interferonu alfa-2a (patrz punkt 4.5). Zwiększenia ryzyka nie można również wykluczyć w przypadku stosowania innego interferonu alfa (pegylowanego lub standardowego). Ponadto, korzyści ze stosowania telbivudyny w skojarzeniu z interferonem alfa (pegylowanym lub standardowym) nie zostały dotychczas ustalone. Dlatego stosowanie telbivudyny w skojarzeniu z pegylowanym lub standardowym interferonem alfa jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek

Telbivudyna jest wydalana głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, w tym u pacjentów hemodializowanych, konieczna jest zmiana odstępów między dawkami. Nie oceniano klinicznie skuteczności leczenia po zmianie odstępów między dawkami. Z tego względu u pacjentów, u których zwiększa się odstęp między dawkami, należy ściśle monitorować wyznaczniki odpowiedzi wirusologicznej (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Pacjenci z marskością bez dekompensacji

Z powodu ograniczonych dostępnych danych (około 3% zakwalifikowanych do badania pacjentów miało marskość wątroby), telbivudynę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z marskością wątroby. U pacjentów tych w czasie i po przerwaniu leczenia należy starannie monitorować parametry kliniczne, biochemiczne i wirusologiczne, związane z zapaleniem wątroby typu B.

Pacjenci z marskością z dekompenacją

Brak wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby.

Pacjenci leczeni wcześniej analogami nukleozydów lub nukleotydów

W warunkach *in vitro* telbivudyna nie działała na wirusy szczepu HBV zawierające mutacje rtM204V/rtL180M lub rtM204I (patrz punkt 5.1). Zastosowanie telbivudyny w monoterapii nie jest wskazane u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B, wykazującym ustaloną oporność na lamiwudynę. Jest mało prawdopodobne, aby pacjenci, u których nie nastąpiło zahamowanie aktywności wirusa po zastosowaniu lamiwudyny przez okres dłuższy niż 24 tygodnie, odnieśli korzyści z zastosowania telbivudyny w monoterapii. Aktualnie brak danych, aby właściwie ocenić korzyść i ryzyko zamiany lamiwudyny na telbivudynę u pacjentów, u których nastąpiło całkowite zahamowanie aktywności wirusa po lamiwudynie.

Brak danych dotyczących leczenia telbivudyną pacjentów z opornym na leczenie adefowirem wirusem zapalenia wątroby typu B z pojedynczymi mutacjami rtN236T lub A181V. Wyniki badań wykonanych w hodowlach komórkowych wykazały, że podstawienie A181V, związane z opornością na adefowir, spowodowało 1,5- do około 4-krotne zmniejszenie wrażliwości na telbivudynę.

Biorcy przeszczepu wątroby

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność telbivudyny u biorców przeszczepu wątroby nie są znane.

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne z telbivudyną nie objęły wystarczającej liczby pacjentów w wieku ≥ 65 lat, by stwierdzić, czy ich reakcja na leczenie jest inna niż pacjentów młodszych. Ogólnie należy zachować ostrożność przepisując Sebivo pacjentom w podeszłym wieku, ze względu na częściej występujące zaburzenia czynności nerek, spowodowane występowaniem innych chorób lub przyjmowaniem innych leków.

Inne szczególne populacje pacjentów

Produkt Sebivo nie był badany u pacjentów, u których oprócz wirusowego zapalenia wątroby typu B występują również inne zakażenia (np. u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem upośledzenia odporności [HIV], wirusem zapalenia wątroby typu C [HCV] lub wirusem zapalenia wątroby typu D [HDV]).

Ogólne

Należy poinformować pacjentów, że nie wykazano, by leczenie produktem Sebivo zmniejszało ryzyko przeniesienia wirusa HBV na inne osoby poprzez kontakty seksualne lub zakażenie krwi.

Nie jest zalecane stosowanie telbivudyny z lamiwudyną, ponieważ w badaniu II fazy odpowiedź na leczenie telbivudyną w skojarzeniu z lamiwudyną była gorsza niż na leczenie samą telbivudyną.

Aktualnie brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania telbivudyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ telbivudyna jest wydalana z organizmu głównie przez nerki, podawanie produktu Sebivo jednocześnie z substancjami wpływającymi na czynność nerek (takimi, jak aminoglikozydy, leki moczopędne, związki platyny, wankomycyna, amfoterycyna B) może mieć wpływ na stężenia w osoczu telbivudyny i (lub) jednocześnie stosowanych substancji. Należy zachować ostrożność

stosując leczenie skojarzone telbivudyną i wspomnianymi produktami leczniczymi. Farmakokinetyka telbivudyny w stanie stacjonarnym nie ulegała zmianom po podaniu wielokrotnych dawek w skojarzeniu z lamiwudyną, dipiwoksylem adefowiru, fumaranem dizoproksylu tenofowiru, cyklosporyną lub pegylovanym interferonem alfa-2a. Dodatkowo telbivudyna nie zmienia farmakokinetyki lamiwudyny, dipiwoksylu adefowiru, fumaranu dizoproksylu tenofowiru ani cyklosporyny. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu telbivudyny na farmakokinetykę pegylowanego interferonu ze względu na dużą zmienność stężeń pegylowanego interferonu alfa-2a u poszczególnych pacjentów. Wyniki badania klinicznego, w którym analizowano leczenie skojarzone telbivudyną w dawce 600 mg/dobę z pegylovanym interferonem alfa-2a w dawce 180 mikrogramów podawanym podskórnie raz na tydzień wskazują, że skojarzenie to jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej. Mechanizm odpowiadający za to zdarzenie nie jest znany (patrz punkt 4.4). Stosowanie telbivudyny w skojarzeniu z jakimkolwiek produktem zawierającym interferon alfa jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Telbivudyna nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem układu enzymów cytochromu P450 (CYP450) (patrz punkt 5.2). Z tego względu prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji z produktem Sebivo za pośrednictwem CYP450 jest małe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu oraz rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Badania na ciężarnych samicach szczura i królika wykazały, że telbivudyna przenika przez łożysko. Badania na ciężarnych samicach królika wykazały występowanie przedwczesnych porodów i (lub) poronień w następstwie toksycznego działania na matkę.

Ograniczone dane z badań klinicznych (mniej niż 300 obserwowanych ciąż) dotyczące stosowania telbivudyny w pierwszym trymestrze ciąży wskazują, że lek nie wywołuje wad wrodzonych, a duża liczba danych (więcej niż 1000 obserwowanych ciąż) dotyczących stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży nie wskazuje na szkodliwe działanie na płód czy noworodka.

Produkt Sebivo może być stosowany w czasie ciąży wyłącznie wtedy, gdy korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Dane literaturowe wskazują, że stosowanie telbivudyny w drugim i (lub) trzecim trymestrze ciąży powoduje zmniejszenie ryzyka przeniesienia wirusa HBV z matki na dziecko w sytuacji, gdy telbivudynę podaje się wraz z immunoglobuliną przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B oraz szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.

Karmienie piersią

Telbivudyna przenika do mleka u szczurów. Nie wiadomo, czy telbivudyna przenika do mleka kobiecego. Kobiety przyjmujące produkt Sebivo nie powinny karmić piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu telbivudyny na płodność kobiet i mężczyzn. W badaniach na dorosłych zwierzętach nad toksycznym wpływem na reprodukcję, płodność była nieznacznie zmniejszona, kiedy zarówno samce jak i samice szczurów otrzymywały telbivudynę. Szkodliwy wpływ na płodność był większy w oddzielnym badaniu przeprowadzonym na młodych zwierzętach, w którym zwierzęta obu płci otrzymywały telbivudynę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sebivo wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Oceny działań niepożądanych dokonano głównie na podstawie dwóch badań, NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015, w których 1 699 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B otrzymywało leczenie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby telbivudyną w dawce 600 mg na dobę (n = 847) lub lamiwudyną (n = 852) przez okres 104 tygodni.

W badaniach klinicznych trwających 104 tygodnie, zgłaszane działania niepożądane były zwykle klasyfikowane jako działania o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi było zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi stopnia 3 lub 4 (6,8%), uczucie zmęczenia (4,4%), ból głowy (3,0%) i nudności (2,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgodnie z MedDRA, z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów i częstości wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Działania niepożądane

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko*	Kwasica mleczanowa
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy, ból głowy
Niezbyt często	Neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje, rwa kulszowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka, zwiększenie aktywności lipazy we krwi, nudności, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Miopatia lub zapalenie mięśni, bóle stawów, bóle mięśni, ból kończyn, ból pleców, skurcz mięśni, ból szyi, ból boku
Rzadko*	Rabdomioliza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie zmęczenia
Niezbyt często	Złe samopoczucie

Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi, zwiększenie aktywności amylazy we krwi
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej

* To działanie niepożądane zostało wykryte po wprowadzeniu leku do obrotu, a nie było ono obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych. Kategorię częstości oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów narażonych na działanie telbivudyny w badaniach klinicznych (n = 8 914).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

W analizie zbiorczej obejmującej badanie NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015, do 104. tygodnia leczenia zwiększenie aktywności CK stopnia 3 lub 4 (>7x GGN) wystąpiło u 12,6% pacjentów leczonych telbivudyną (n = 847) oraz u 4,0% pacjentów leczonych lamiwudyną (n = 846). W większości przypadków zwiększenie aktywności CK było bezobjawowe, a aktywność CK zazwyczaj zmniejszała się podczas kontynuowania leczenia, do czasu następnej wizyty.

Zwiększenie aktywności ALAT

W Tabeli 3 opisano częstość występowania ponownego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) w trakcie leczenia w dwóch ramionach badania, zgodnie z definicją AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (zwiększenie aktywności ALAT >2-krotne w stosunku do wartości początkowej i >10-krotne w stosunku do górnej granicy normy GGN).

Tabela 3. Podsumowanie ponownego zwiększenia aktywności ALAT w trakcie leczenia - zbiorczo w badaniach NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015

Ponowne zwiększenie aktywności ALAT: >2-krotność wartości początkowej i >10-krotność GGN	Lamiwudyna n/N (%)	Telbivudyna n/N (%)
Ogólnie	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Wartości początkowe do 24. tygodnia	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Od 24. tygodnia do końca badania	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

W czasie leczenia zalecana jest okresowa kontrola czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaostrzenia wirusowego zapalenia wątroby typu B po przerwaniu leczenia

Donoszono o ciężkim, ostrym pogorszeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy przerwali leczenie przeciwwirusowe zapalenia wątroby typu B, w tym leczenie telbivudyną (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania ponownego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) po zakończeniu leczenia w dwóch ramionach badania została opisana poniżej w Tabeli 4.

Tabela 4. Podsumowanie ponownego zwiększenia aktywności ALAT po zakończeniu leczenia - zbiorczo w badaniach NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015

	Lamiwudyna n/N (%)	Telbivudyna n/N (%)
Ponowne zwiększenie aktywności ALAT	n/N (%)	n/N (%)
Zwiększenie aktywności ALAT >2-krotność wartości początkowe	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Wyniki po 208 tygodniach

Po 104 tygodniach leczenia telbivudyną 78% pacjentów (530/680) z badania NV-02B-007 (GLOBE) i 82% (137/167) pacjentów z badania NV-02B-015 zakwalifikowano do przedłużonego badania CLDT600A2303 (patrz punkt 5.1) w celu kontynuowania leczenia maksymalnie do 208 tygodni. Populacja, w której oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku składała się z 655 pacjentów, w tym 518 pacjentów z badania NV-02B-007 (GLOBE) i 137 pacjentów z badania NV-02B-015. Ogólny profil bezpieczeństwa opisany na podstawie analizy zbiorczej danych zebranych do 104 tygodnia i 208 tygodnia był podobny. Nowe przypadki zwiększonej aktywności CK stopnia 3 lub 4 wystąpiły u 15,9% pacjentów leczonych telbivudyną przez 208 tygodni. Zwiększenie aktywności CK stopnia 3 lub 4 było w większości przypadków bezobjawowe i przemijające.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
02 - 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji dotyczących umyślnego przedawkowania telbivudyny, jednak u jednego pacjenta doszło do niezamierzonego przedawkowania leku, które było bezobjawowe. Badane dawki do 1 800 mg na dobę, będące trzykrotnie większe od zalecanej dawki dobowej, były dobrze tolerowane. Maksymalna tolerowana dawka telbivudyny nie została ustalona. W przypadku przedawkowania stosowanie produktu Sebivo należy przerwać i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie ogólne leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydy i nukleotydy – inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF11

Mechanizm działania

Telbivudyna jest syntetycznym analogiem nukleozydu, tymidyny, wykazującym aktywność w stosunku do polimerazy DNA HBV. Telbivudyna ulega skutecznej fosforylacji za pośrednictwem kinaz komórkowych do czynnej postaci trifosforanu, o wewnątrzkomórkowym okresie półtrwania wynoszącym 14 godzin. 5'-trifosforan telbivudyny hamuje aktywność polimerazy DNA HBV (odwrotnej transkryptazy) poprzez konkurowanie z naturalnym substratem, 5'-trifosforanem tymidyny. Wbudowanie 5'-trifosforanu telbivudyny w DNA wirusa powoduje zakończenie łańcucha DNA, a co za tym idzie zahamowanie replikacji HBV.

Działanie farmakodynamiczne

Telbivudyna jest inhibitorem syntezy zarówno pierwszej ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu\text{M}$), jak i drugiej ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$) nici DNA i wykazuje wyraźną przewagę w hamowaniu wytwarzania drugiej nici. Natomiast 5'-trifosforan telbivudyny w stężeniach do $100 \mu\text{M}$ nie hamował działania komórkowych polimeraz DNA α , β lub γ . W badaniach nad strukturą mitochondriów, czynnością i składem DNA, telbivudyna nie miała widocznego działania toksycznego w stężeniach do $10 \mu\text{M}$ oraz nie zwiększała wytwarzania kwasu mlekowego *in vitro*.

Przeciwwirusowe działanie telbivudyny w warunkach *in vitro* oceniano na liniach ludzkich komórek hepatoma, wykazujących ekspresję HBV 2.2.15. Stężenie telbivudyny, powodujące skuteczne zahamowanie 50% syntezy wirusa (EC_{50}) wynosiło około $0,2 \mu\text{M}$. Działanie przeciwwirusowe telbivudyny jest swoiste dla wirusa zapalenia wątroby typu B i pokrewnych hepadnawirusów. Telbivudyna nie działała przeciwko HIV *in vitro*. Braku działania telbivudyny przeciwko HIV nie oceniano w badaniach klinicznych. U niewielkiej liczby pacjentów, którzy nie stosowali terapii przeciwwirusowej, po podaniu telbivudyny zgłaszano przemijające zmniejszenie miana HIV-1 RNA. Nie określono znaczenia klinicznego tego zmniejszenia.

Doświadczenie kliniczne

Bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego leczenia (104 tygodnie) produktem Sebivo były oceniane w dwóch badaniach klinicznych z aktywnie leczoną grupą kontrolną z udziałem 1 699 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B [NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015].

Badanie NV-02B-007 (GLOBE)

Badanie NV-02B-007 (GLOBE) jest randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, wielonarodowościowym badaniem III fazy, porównującym telbivudynę z lamivudyną w leczeniu trwającym 104 tygodnie. W badaniu uczestniczyło 1 367 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, z dodatnim lub ujemnym mianem HBeAg, nieleczonych wcześniej nukleozydami. Większość pacjentów zakwalifikowanych do badania była rasy azjatyckiej. Najczęściej występowały genotypy HBV B (26%) i C (51%). Niewielka liczba pacjentów rasy kaukaskiej (w sumie 98) była leczona telbivudyną. Pierwszą analizę danych przeprowadzono po tym, jak wszyscy pacjenci osiągnęli 52. tydzień badania.

Pacjenci z dodatnim mianem HBeAg: średni wiek pacjentów wynosił 32 lata; w grupie było 74% mężczyzn, 82% pacjentów rasy azjatyckiej, 12% rasy kaukaskiej oraz 6% osób, które wcześniej otrzymywały leczenie interferonem alfa.

Pacjenci z ujemnym mianem HBeAg: średni wiek pacjentów wynosił 43 lata; w grupie było 79% mężczyzn, 65% pacjentów rasy azjatyckiej, 23% rasy kaukaskiej oraz 11% osób, które wcześniej otrzymywały leczenie interferonem alfa.

Wyniki kliniczne w 52. tygodniu

Punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej i wirusologicznej oceniano oddzielnie w populacji pacjentów z dodatnim i oddzielnie z ujemnym mianem HBeAg. Pierwszorzędowym punktem końcowym odpowiedzi terapeutycznej była ocena wyznacznika serologicznego obejmującego potwierdzone zahamowanie replikacji DNA HBV do $<5 \log_{10}$ kopii/ml w połączeniu z zanikiem HBeAg w surowicy lub normalizacją AlAT. Drugorzędowymi punktami końcowymi była odpowiedź histologiczna, normalizacja AlAT oraz różne wskaźniki skuteczności przeciwwirusowej.

Niezależnie od stanu początkowego, u większości pacjentów przyjmujących produkt Sebivo wystąpiła histologiczna, wirusologiczna, biochemiczna i serologiczna odpowiedź na leczenie. Wartości początkowe AlAT $>2x$ GGN oraz DNA HBV $<9 \log_{10}$ kopii/ml były związane z częstszym występowaniem serokonwersji HBeAg u pacjentów z dodatnim mianem HBeAg. Pacjenci, którzy osiągnęli wartość DNA HBV $<3 \log_{10}$ kopii/ml do 24. tygodnia, wykazywali optymalne odpowiedzi

na leczenie; przeciwnie niż u pacjentów z mianem DNA HBV $>4 \log_{10}$ kopii/ml w 24. tygodniu, u których wyniki leczenia w 52. tygodniu były mniej korzystne.

U pacjentów z dodatnim mianem HBeAg telbivudyna miała przewagę nad lamiwudyną pod względem wywoływania odpowiedzi terapeutycznej (odpowiednio 75,3% i 67,0% pacjentów z odpowiedzią; $p=0,0047$). U pacjentów z ujemnym mianem HBeAg telbivudyna nie była gorsza od lamiwudyny (odpowiednio 75,2% i 77,2% pacjentów z odpowiedzią; $p=0,6187$). W badaniu NV-02B-007 (GLOBE) u pacjentów rasy kaukaskiej stwierdzono gorszą odpowiedź na leczenie obydwojema lekami przeciwwirusowymi; jednak liczba pacjentów rasy kaukaskiej była bardzo ograniczona ($n = 98$).

W 24. tygodniu, 203 pacjentów z dodatnim mianem HBeAg i 177 pacjentów z ujemnym mianem uzyskało miano DNA HBV poniżej poziomu wykrywalności. Wśród tych pacjentów z dodatnim mianem HBeAg, u 95% DNA HBV było niewykrywalne, u 39% uzyskano serokonwersję HBeAg, u 90% nastąpiła normalizacja AlAT w 52. tygodniu, a u 0,5% wykazano oporność w 48. tygodniu badania. Podobnie wśród wspomnianych pacjentów z ujemnym mianem HBeAg, u 96% DNA HBV było niewykrywalne, u 79% nastąpiła normalizacja AlAT w 52. tygodniu, a u 0% wykazano oporność w 48. tygodniu badania.

Wybrane wskaźniki wyników wirusologicznych, biochemicznych i serologicznych przedstawiono w Tabeli 5, a odpowiedź histologiczną przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 5. Wirusologiczne, biochemiczne i serologiczne punkty końcowe w 52. tygodniu w badaniu NV-02B-007 (GLOBE)

Parametr odpowiedzi	HBeAg-dodatni (n = 921)		HBeAg-ujemny (n = 446)	
	Telbivudyna 600 mg (n = 458)	Lamiwudyna 100 mg (n = 463)	Telbivudyna 600 mg (n = 222)	Lamiwudyna 100 mg (n = 224)
Średnie zmniejszenie miana DNA HBV względem wartości początkowych (\log_{10} kopii/ml) \pm SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% pacjentów z niewykrywalnym mianem DNA HBV oznaczonym metodą PCR	60% *	40%	88% *	71%
Normalizacja AlAT ⁴	77%	75%	74%	79%
Serokonwersja HBeAg ⁴	23%	22%	-	-
Zanik HBeAg ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Błąd standardowy średniej.

² Test COBAS Amplicor[®] PCR Assay firmy Roche (dolna granica oznaczalności ≤ 300 kopii/ml).

³ HBeAg-dodatni: $n = 443$ i 444 , HBeAg-ujemny: $n = 219$ i 219 , zarówno dla grupy odpowiednio telbivudyny jak i lamiwudyny. Różnica w populacjach jest spowodowana przerwaniem leczenia pacjenta w badaniu i brakiem oceny miana DNA HBV w 52. tygodniu.

⁴ HBeAg-dodatni: $n = 440$ i 446 , HBeAg-ujemny: $n = 203$ i 207 , odpowiednio dla grupy telbivudyny i lamiwudyny. Normalizację AlAT oceniano wyłącznie u pacjentów z aktywnością początkową AlAT $> \text{GGN}$.

⁵ $n = 432$ i 442 , odpowiednio dla grupy telbivudyny i lamiwudyny. Serokonwersję i zanik HBeAg oceniano tylko u pacjentów z wykrywalnym mianem HBeAg w chwili rozpoczęcia badania.

* $p < 0,0001$

Tabela 6. Poprawa i zmiany histologiczne w skali zwłóknienia Ishaka (Ishak Fibrosis Score) w 52. tygodniu w badaniu NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-dodatni (n = 921)		HBeAg-ujemny (n = 446)	
	Telbivudyna 600 mg (n = 384)¹	Lamiwudyna 100 mg (n = 386)¹	Telbivudyna 600 mg (n = 199)¹	Lamiwudyna 100 mg (n = 207)¹
Odpowiedź histologiczna²				
Poprawa	71%*	61%	71%	70%
Brak poprawy	17%	24%	21%	24%
Skala zwłóknienia Ishaka³				
Poprawa	42%	47%	49%	45%
Bez zmian	39%	32%	34%	43%
Pogorszenie	8%	7%	9%	5%
Brak biopsji w 52. tygodniu	12%	15%	9%	7%
¹ Pacjenci, którzy otrzymali \geq jedną dawkę leku badanego, z możliwą do oceny początkową biopsją wątroby oraz wartością początkową wskaźnika Knodella (Knodell Histological Activity Index (HAI) >3 . ² Odpowiedź histologiczna rozumiana jako ≥ 2 -punktowe zmniejszenie wyniku w skali Knodell Necroinflammatory Score względem wartości początkowych i braku pogorszenia w skali Knodell Fibrosis Score. ³ W przypadku skali zwłóknienia Ishaka, poprawę mierzono jako ≥ 1 -punktowe zmniejszenie wyniku w skali tej skali pomiędzy wartością początkową a wartością w 52. tygodniu badania. * $p = 0,0024$				

Wyniki kliniczne w 104. tygodniu

Ogólnie wyniki kliniczne uzyskane w 104. tygodniu u pacjentów leczonych telbivudyną były zgodne z wynikami uzyskanymi w 52. tygodniu i wykazały trwałość odpowiedzi u pacjentów kontynuujących leczenie telbivudyną.

Wśród pacjentów z dodatnim mianem HBeAg, w 104. tygodniu obserwowano zwiększenie różnicy odpowiednio pomiędzy grupą telbivudyny i lamiwudyny w odniesieniu do odpowiedzi terapeutycznej (63% w porównaniu do 48%; $p < 0,0001$) i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (średnie zmniejszenie \log_{10} DNA HBV: -5,74 w porównaniu do -4,42; $p < 0,0001$, niewykrywalne miano DNA HBV: 56% w porównaniu do 39%; $p < 0,0001$ i normalizacja AlAT: 70% w porównaniu do 62%).

W grupie telbivudyny obserwowano również tendencję do większej częstości zaniku HBeAg (35% w porównaniu do 29%) i serokonwersji (30% w porównaniu do 25%). Ponadto w podgrupie pacjentów z aktywnością początkową AlAT ≥ 2 -krotnie niż GGN (320), znacząco większa liczba pacjentów leczonych telbivudyną niż pacjentów leczonych lamiwudyną osiągnęła serokonwersję HBeAg w 104. tygodniu (odpowiednio 36% w porównaniu do 28%).

Wśród pacjentów z ujemnym mianem HBeAg różnice w odpowiedzi terapeutycznej (78% w porównaniu do 66%) i kluczowych drugorzędowych punktach końcowych (średnie zmniejszenie \log_{10} DNA HBV: -5,00 w porównaniu do -4,17 i niewykrywalne miano DNA HBV: 82% w porównaniu do 57%; $p < 0,0001$) były wyższe w grupie telbivudyny do 104. tygodnia. Szybkość normalizacji AlAT (78% w porównaniu do 70%) pozostawała wyższa do 104. tygodnia.

Wartości prognostyczne wyników w 24. tygodniu

W 104. tygodniu 203 pacjentów z dodatnim mianem HBeAg (44%) i 177 pacjentów z ujemnym mianem HBeAg (80%), leczonych telbivudyną, uzyskało miano DNA HBV poniżej poziomu wykrywalności.

Zarówno u pacjentów z dodatnim, jak i ujemnym mianem HBeAg, wartości DNA HBV w 24. tygodniu były prognostykiem długotrwałego powodzenia leczenia. Pacjenci leczeni telbivudyną, z niewykrywalnym mianem DNA HBV oznaczonym metodą PCR do 24. tygodnia, uzyskali największy wskaźnik braku wykrywalności DNA HBV i serokonwersji HBeAg (u pacjentów HBeAg-dodatnich) oraz najmniejszy całkowity wskaźnik przełomu wirusologicznego w 104. tygodniu.

W Tabeli 7 przedstawiono wyniki leczenia w 104. tygodniu, na podstawie miana DNA HBV w 24. tygodniu, zarówno dla pacjentów HBeAg-dodatnich, jak i HBeAg-ujemnych.

Tabela 7. Kluczowe punkty końcowe dotyczące skuteczności w 104. tygodniu, z uwzględnieniem miana DNA HBV w surowicy w 24. tygodniu u pacjentów leczonych telbivudyną w badaniu NV-02B-007 (GLOBE)

DNA HBV w 24. tygodniu	Wyniki w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych dotyczących skuteczności w 104. tygodniu na podstawie wyników z 24. tygodnia				
	Odpowiedź terapeutyczna n/N (%)	DNA HBV niewykrywalne n/N (%)	Serokonwersja HBeAg n/N (%)	Normalizacja AIAT n/N (%)	Przełom wirusologiczny* n/N (%)
HBeAg-dodatni					
<300 kopii/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopii/ml do <3 log ₁₀ kopii/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopii/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-ujemny					
<300 kopii/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopii/ml do <3 log ₁₀ kopii/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopii/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = nie dotyczy

* Przełom wirusologiczny: "1 log powyżej nadiru" wg oceny w 104. tygodniu

Badanie NV-02B-015

Wyniki badania NV-02B-007 (GLOBE), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, zostały potwierdzone w badaniu NV-02B-015. To badanie jest randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, wielonarodowościowym badaniem III fazy, z telbivudyną w dawce 600 mg podawanej raz na dobę w porównaniu do lamiwudyny w dawce 100 mg podawanej raz na dobę przez 104 tygodnie 332 chińskim pacjentom z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, z dodatnim mianem HBeAg i ujemnym mianem HBeAg, nieleczonych wcześniej nukleozydami.

Badanie CLDT600A2303 - wyniki kliniczne po 208 tygodniach

Badanie CLDT600A2303 było otwartym, trwającym 104 tygodnie, przedłużeniem badania prowadzonym u pacjentów ze skompensowanym przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, wcześniej leczonych telbivudyną przez 2 lata, z uwzględnieniem pacjentów uczestniczących w badaniu NV-02B-007 (GLOBE) i badaniu NV-02B-015, w celu uzyskania danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania po 156 i 208 tygodniach ciągłej terapii telbivudyną. Pacjenci z niewykrywalnym mianem DNA HBV w tygodniu 24. uzyskali lepsze wyniki po 156 i 208 tygodniach (Tabela 8).

Tabela 8. Analiza skuteczności na podstawie zbiorczych danych z badania NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 i CLDT600A2303

	Tydzień 52.	Tydzień 104.	Tydzień 156.	Tydzień 208.
<i>Pacjenci z HBeAg-dodatnim (n = 293*)</i>				
Utrzymujące się niewykrywalne miano DNA HBV (<300 kopii/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
Utrzymujące się niewykrywalne miano DNA HBV (<300 kopii/ml) i niewykrywalne miano DNA HBV w tygodniu 24.	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Skumulowane wskaźniki serokonwersji HBeAg (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Skumulowane wskaźniki serokonwersji HBeAg u pacjentów z niewykrywalnym mianem DNA HBV w tygodniu 24. (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Utrzymująca się normalizacja AIAT	81,4% (228/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
<i>Pacjenci z HBeAg-ujemnym (n = 209*)</i>				
Utrzymujące się niewykrywalne miano DNA HBV (<300 kopii/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Utrzymujące się niewykrywalne miano DNA HBV (<300 kopii/ml) i niewykrywalne miano DNA HBV w tygodniu 24.	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Utrzymująca się normalizacja AIAT	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Populacja bez oporności wirusowej w chwili zakwalifikowania do badania CLDT600A2303 składała się z 502 pacjentów [293 HBeAg(+) i 209 HBeAg(-)].

Badanie CLDT600ACN04E1 - wpływ leczenia na obraz histologiczny wątroby

W badaniu CLDT600ACN04E1 dokonywano oceny zmian histologicznych wątroby u 57 pacjentów z dostępnym wynikiem biopsji wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz po leczeniu trwającym średnio 260,8 tygodni (38 pacjentów z dodatnim mianem HBeAg pacjentów z ujemnym mianem HBeAg).

- Wartość wskaźnika zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella (ang. *Knodell Necroinflammatory Score*), wynosząca przed leczeniem średnio 7,6 (SD 2,9), zwiększyła się ($p < 0,0001$) do 1,4 (SD 0,9), ze średnią zmianą wynoszącą -6,3 (SD 2,8). Wynik ≤ 3 w skali Knodella (brak lub minimalne zmiany martwiczo-zapalne) obserwowano u 98,2% (56/57) pacjentów.
- Średnia wartość wskaźnika zaawansowania zmian w skali Ishaka wynosząca początkowo 2,2 (SD 1,1) zwiększyła się ($p < 0,0001$) do 0,9 (SD 1,0), ze średnią zmianą wynoszącą -1,3 (SD 1,3). Wskaźnik zwłóknienia Ishaka ≤ 1 (brak zwłóknienia lub minimalne zwłóknienie) odnotowano u 84,2% (48/57) pacjentów.

Zmiany w wynikach w skali Knodella i Ishaka były podobne u pacjentów z dodatnim i ujemnym mianem HBeAg.

CLDT600A2303 - trwałość odpowiedzi HBeAg po zakończeniu leczenia

Do badania CLDT600A2303 zakwalifikowano pacjentów z dodatnim mianem HBeAg, biorących udział w badaniu NV-02B-007 (GLOBE) lub w badaniu NV-02B-015, w celu obserwacji po zakończeniu leczenia. Osoby te zakończyły leczenie telbivudyną trwające ≥ 52 tygodni i stwierdzano u nich zanik HBeAg przez ≥ 24 tygodnie, przy wartościach DNA HBV $< 5 \log_{10}$ kopii/ml podczas ostatniej wizyty w fazie leczenia. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 104 tygodnie. Po medianie

okresu obserwacji bez leczenia wynoszącej 120 tygodni u większości pacjentów z dodatnim mianem HBeAg, leczonych telbivudyną, stwierdzano utrzymujący się zanik HBeAg (83,3%; 25/30) oraz utrzymującą się serokonwersję HBeAg (79,2%; 19/24). U pacjentów z utrzymującą się serokonwersją HBeAg średnie wartości DNA HBV wyniosły 3,3 log₁₀ kopii/ml, a u 73,7% pacjentów wartości DNA HBV wyniosły <4 log₁₀ kopii/ml.

Oporność kliniczna

W badaniu NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) badanie oporności genotypowej przeprowadzono u pacjentów z nawrotem wirusologicznym (potwierdzone zwiększenie ≥ 1 log₁₀ liczby kopii/ml DNA HBV w stosunku do nadiru).

W tygodniu 48. wśród pacjentów z dodatnim i z ujemnym mianem HBeAg nawrót wirusologiczny z wykrywalnymi opornymi mutacjami HBV wystąpił odpowiednio u 5% (23/458) i 2% (5/222).

Badanie NV-02B-007 (GLOBE) i badanie CLDT600A2303 - skumulowane wskaźniki oporności genotypowej

Pierwotną analizę skumulowanych wskaźników oporności genotypowej w tygodniu 104. i 208. oparto na populacji ITT i zakwalifikowano do niej wszystkich pacjentów kontynuujących leczenie do 4 lat, niezależnie od wartości DNA HBV. Z grupy 680 pacjentów leczonych telbivudyną, początkowo uczestniczących w badaniu podstawowym NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76%) zakwalifikowano do badania CLDT600A2303 w celu kontynuacji leczenia telbivudyną maksymalnie przez 208 tygodni. Spośród tych 517 pacjentów wykrywalne miana DNA HBV stwierdzano u 159 pacjentów (dodatni HBeAg=135, ujemny HBeAg=24).

Skumulowane wskaźniki genotypowe do 104. tygodnia wyniosły 25,1% (115/458) u pacjentów z dodatnim mianem HBeAg i 10,8% (24/222) u pacjentów z ujemnym mianem HBeAg.

W całkowitej populacji ITT skumulowane wskaźniki oporności w 4. roku dla pacjentów z dodatnim i z ujemnym mianem HBeAg wyniosły odpowiednio 40,8% (131/321) i 18,9% (37/196).

Skumulowane wskaźniki oporności genotypowej oceniano także za pomocą modelu matematycznego, w którym uwzględniono wyłącznie pacjentów z niewykrywalnym DNA HBV na początku odpowiedniego roku. Skumulowane wskaźniki oporności w 4. roku tej analizy wyniosły 22,3% u pacjentów z dodatnim mianem HBeAg oraz 16,0% u pacjentów z ujemnym mianem HBeAg.

U pacjentów, u których przełom wirusologiczny wystąpił do 104. tygodnia w badaniu NV-02B-007 (GLOBE), wskaźnik oporności u pacjentów z wartością DNA HBV <300 kopii/ml w 24. tygodniu był mniejszy niż u pacjentów z wartością DNA HBV ≥ 300 kopii/ml w 24. tygodniu. Wśród pacjentów z dodatnim mianem HBeAg z wartością DNA HBV <300 kopii/ml w 24. tygodniu, oporność w 48. tygodniu wyniosła 1% (3/203), a w 104. tygodniu wynosiła 9% (18/203), podczas gdy u pacjentów z wartością DNA HBV ≥ 300 kopii/ml oporność w 48. tygodniu wyniosła 8% (20/247), a w 104. tygodniu wynosiła 39% (97/247). Wśród pacjentów z ujemnym mianem HBeAg z wartością DNA HBV <300 kopii/ml w 24. tygodniu, oporność w 48. tygodniu wyniosła 0% (0/177), a w 104. tygodniu wynosiła 5% (9/177), podczas gdy u pacjentów z wartością DNA HBV ≥ 300 kopii/ml oporność w 48. tygodniu wyniosła 11% (5/44), a w 104. tygodniu 34% (15/44).

Mutacje genotypowe i oporność krzyżowa

Analiza genotypowa 203 par próbek możliwych do oceny, z DNA HBV ≥ 1 000 kopii/ml w 104. tygodniu [NV-02B-007 (GLOBE)] wykazała, że główną mutacją związaną z opornością na telbivudynę była mutacja rtM204I, często związana z mutacjami rtL180M i rtL80I/V oraz rzadko z mutacjami rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I i rtA200V. Do czynników początkowych związanych z rozwojem genotypowej oporności na lek należało leczenie lamiwudyną, wyższe początkowe miano DNA HBV, mniejsza początkowa aktywność AIAT w surowicy oraz zwiększenie masy ciała lub BMI. Parametrami odpowiedzi podczas leczenia w 24. tygodniu, umożliwiającymi przewidzieć rozwój

wirusa opornego na lek do 104. tygodnia, była wartość DNA HBV >300 kopii/ml oraz zwiększenie aktywności AlAT w surowicy.

Analiza genotypowa 50 próbek HBV wyizolowanych od pacjentów leczonych telbivudyną w 208. tygodniu (CLDT600A2303) wykazała profil oporności podobny do zgłaszanego w 104. tygodniu. W sekwencjach z mutacją M204I, warunkującą oporność genotypową, zawsze stwierdzano konwersje w pozycji 80, 180 oraz pozycjach polimorficznych 91, 229. Mutacje te to najprawdopodobniej mutacje kompensacyjne. U pacjentów leczonych telbivudyną z przełomem wirusologicznym do 208. tygodnia zgłaszano występowanie jednej wyizolowanej mutacji rtM204V i dwóch mutacji rtM204I/V/M. Nie zgłaszano występowania żadnej nowej mutacji.

Wśród analogów nukleozydów HBV obserwowano oporność krzyżową (patrz punkt 4.4). W testach komórkowych szczepy HBV odporne na lamiwudynę, zawierające mutację rtM204I lub podwójną mutację rtL180M/rtM204V, wykazywały ≥ 1 000-krotnie zmniejszoną wrażliwość na telbivudynę. HBV kodujący podstawienia rtN236T lub rtA181V, związane z opornością na adefowir, wykazywał odpowiednio około 0,3-krotną oraz 4-krotną zmianę wrażliwości na telbivudynę w hodowli komórkowej (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę telbivudyny po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek leku oceniano u osób zdrowych i pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Nie oceniano farmakokinetyki telbivudyny w zalecanej dawce 600 mg u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Jednak farmakokinetyka telbivudyny była podobna w obu tych populacjach.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 600 mg telbivudyny osobom zdrowym ($n = 42$) maksymalne stężenia telbivudyny w osoczu (C_{max}) wynosiły $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (średnia \pm SD) i wystąpiły po medianie 3 godzin od podania dawki. Pole pod krzywą zależności stężenia telbivudyny od czasu ($AUC_{0-\infty}$) wynosiło $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (średnia \pm SD). Zmienność między poszczególnymi osobami (CV%) wskaźników narażenia ogólnoustrojowego (C_{max} , AUC) wynosiła zazwyczaj około 30%.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po przyjęciu doustnym

Wchłanianie telbivudyny i narażenie na jej działanie nie ulegały zmianie, gdy pojedynczą dawkę leku 600 mg podano z pokarmem.

Dystrybucja

Wiązanie telbivudyny z białkami osocza ludzkiego *in vitro* jest niewielkie (3,3%).

Metabolizm

Nie wykryto żadnych metabolitów po podaniu ludziom telbivudyny znakowanej ^{14}C . Telbivudyna nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem układu enzymów cytochromu P450 (CYP450).

Eliminacja

Po osiągnięciu stężenia maksymalnego, stężenie telbivudyny w osoczu zmniejszało się w sposób dwuwykładniczy, z okresem półtrwania w fazie końcowej ($t_{1/2}$) wynoszącym $41,8 \pm 11,8$ godzin. Telbivudyna jest wydalana głównie z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy telbivudyny jest bliski prawidłowemu wskaźnikowi przesączania kłębuszkowego, co sugeruje, że przesączanie jest głównym mechanizmem wydalania telbivudyny. Około 42% dawki jest wykrywane w moczu po 7 dniach od podania pojedynczej dawki doustnej 600 mg telbivudyny. Ponieważ wydalanie nerkowe jest główną drogą eliminacji, u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

oraz pacjentów poddanych hemodializom, konieczna jest zmiana odstępów między dawkami (patrz punkt 4.2).

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka telbivudyny jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 25 do 1 800 mg. Stan stacjonarny osiągnęto po 5 do 7 dniach podczas stosowania raz na dobę, z około 1,5-krotną kumulacją całkowitego wpływu na organizm, co świadczy o tym, że efektywny okres połowicznej kumulacji wynosi około 15 godzin. Po stosowaniu 600 mg telbivudyny raz na dobę, minimalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 0,2-0,3 µg/ml.

Szczególne populacje pacjentów

Płeć

Brak istotnych różnic w farmakokinetyce telbivudyny związanych z płcią.

Rasa

Brak istotnych różnic w farmakokinetyce telbivudyny związanych z rasą pacjentów.

Dzieci i osoby w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę telbivudyny po podaniu pojedynczej dawki (200, 400 i 600 mg) oceniano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia (określonymi na podstawie klirensu kreatyniny) i bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Na podstawie wyników przedstawionych w Tabeli 9, zaleca się zmianę odstępów między dawkami telbivudyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Tabela 9. Parametry farmakokinetyczne (średnia ± SD) telbivudyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia

	Czynność nerek (klirens kreatyniny w ml/min)				
	Prawidłowa (>80) (n = 8) 600 mg	Zaburzenia lekkie (50-80) (n = 8) 600 mg	Zaburzenia umiarkowane (30-49) (n = 8) 400 mg	Zaburzenia ciężkie (<30) (n = 6) 200 mg	Schyłkowa niewydolność nerek, hemodializa (n = 6) 200 mg
C _{max} (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
AUC _{0-∞} (µg·h/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL _{NERKOWY} (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek poddawani hemodializie

Hemodializa (trwająca do 4 godzin) zmniejsza całkowite narażenie organizmu na telbivudynę o około 23%. Po zmianie odstępów między dawkami ze względu na klirens kreatyniny, nie ma konieczności wprowadzania dalszych modyfikacji dawkowania podczas rutynowych zabiegów hemodializy (patrz punkt 4.2). Telbivudynę należy podawać po zakończeniu hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka telbivudyny była przedmiotem badań u pacjentów (bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B) z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia i u niektórych pacjentów ze zdekompenowaną chorobą wątroby. Nie odnotowano istotnych zmian w farmakokinetyce telbivudyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z

pacjentami bez tych zaburzeń. Wyniki wspomnianych badań wskazują, że nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Telbiwudyna nie wykazywała żadnego działania rakotwórczego. Nie udowodniono bezpośredniego działania toksycznego telbiwudyny w standardowych testach toksycznego wpływu na reprodukcję. U królików dawki telbiwudyny powodujące 37-krotnie większe całkowite narażenie organizmu na działanie leku niż obserwowane u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej (600 mg), powodowały zwiększoną częstość występowania poronień i wczesnych porodów. Efekt ten uważa się za wtórny do toksycznego działania na matkę.

Płodność oceniano w konwencjonalnych badaniach przeprowadzonych na dorosłych szczurach oraz w ramach badania toksykologii u młodych osobników.

U dorosłych szczurów płodność zmniejszyła się, gdy zarówno samcom jak i samicom szczura podawano telbiwudynę w dawkach 500 lub 1000 mg/kg mc./dobę (mniejszy wskaźnik płodności w porównaniu z grupą kontrolną). Nie stwierdzono nieprawidłowości w morfologii lub czynności plemników, a jądra i jajniki nie były histologicznie zmienione.

Nie zaobserwowano dowodów zaburzenia płodności w innych badaniach, w których samcom lub samicom szczurów podawano telbiwudynę w dawkach do 2000 mg/kg mc./dobę i kojarzono je z nieleczonymi szczurami (ogólnoustrojowe narażenie około 6-14 razy większe od narażenia osiąganego u ludzi).

W badaniu toksykologii u młodych osobników, szczury poddawano działaniu leku od 14. do 70. doby po urodzeniu i kojarzono ze szczurami otrzymującymi lek w taki sam sposób (bez kojarzenia rodzeństwa). Płodność była zmniejszona u par otrzymujących dawkę ≥ 1000 mg/kg mc./dobę, co wykazały zmniejszone wskaźniki płodności i kojarzenia się szczurów oraz zmniejszony wskaźnik poczęć. Jednak parametry jajników i macicy samic szczura osiągających sukces reprodukcyjny nie były zmienione.

Dawka, po której nie obserwowano działań niepożądanych (ang. NOAEL - no observed adverse effect level) na parametry płodności lub kojarzenia się zwierząt wynosiła 250 mg/kg mc./dobę, co odpowiadało narażeniu od 2,5 do 2,8 raza większemu niż występujące u ludzi z prawidłową czynnością nerek po podaniu dawki terapeutycznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

Karboksymetyloskrobia sodowa

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Hypromeloz

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/aluminium

Wielkość opakowania: 28 lub 98 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 kwietnia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sebivo 20 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 20 mg telbivudyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Dawka 600 mg (30 ml) roztworu doustnego zawiera około 47 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do barwy bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Sebivo jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby i potwierdzoną replikacją wirusa, utrzymującą się zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz histologicznymi dowodami na czynny proces zapalny i (lub) zwłóknienie.

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Sebivo należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy zastosowanie alternatywnego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej do wytworzenia oporności jest niedostępne lub nieodpowiednie.

Szczegóły badania i charakterystyka pacjentów, będące podstawą ustalenia wskazania, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie może rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu Sebivo wynosi 30 ml, co odpowiada dawce 600 mg, raz na dobę.

Badania kontrolne w trakcie leczenia

Odpowiedź na leczenie w 24. tygodniu okazała się być czynnikiem prognostycznym dla odpowiedzi długoterminowej (patrz Tabela 7 w punkcie 5.1). W 24. tygodniu leczenia należy skontrolować miano DNA HBV, w celu potwierdzenia całkowitego zahamowania replikacji wirusa (DNA HBV poniżej 300 kopii/ml). U pacjentów z wykrywalnymi wartościami DNA HBV po 24 tygodniach terapii należy rozważyć modyfikację leczenia.

Aby potwierdzić utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie, należy kontrolować miano DNA HBV co 6 miesięcy. Jeżeli w którymkolwiek momencie leczenia po pierwszej odpowiedzi na leczenie u

pacjenta wystąpi dodatnio miano DNA HBV, należy rozważyć modyfikację terapii. W celu prowadzenia optymalnego leczenia należy opierać się na badaniach oporności.

Czas trwania leczenia

Optymalny czas trwania leczenia nie jest znany. Należy rozważyć przerwanie leczenia w następujących przypadkach:

- U pacjentów z dodatnim mianem HBeAg, bez marskości wątroby, leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6-12 miesięcy po wystąpieniu serokonwersji HBeAg (zanik HBeAg i DNA HBV oraz wykrycie HBeAg) lub do czasu wystąpienia serokonwersji HBsAg lub do czasu potwierdzonej utraty skuteczności leczenia. Aktywność AlAT w surowicy krwi i miano DNA HBV należy oznaczać regularnie po zakończeniu leczenia, aby wykryć jakikolwiek późny nawrót wirusologiczny.
- U pacjentów z ujemnym mianem HBeAg, bez marskości wątroby, leczenie należy kontynuować przynajmniej do wystąpienia serokonwersji HBsAg lub do czasu potwierdzonej utraty skuteczności leczenia. W przypadku leczenia przedłużonego do ponad 2 lat, zalecana jest regularna ocena, aby potwierdzić, że dalsze leczenie wybraną metodą jest właściwe dla pacjenta.

Pominięcie dawki leku

W razie pominięcia dawki leku, pominiętą dawkę można przyjąć, jedynie wtedy, gdy do przyjęcia kolejnej wyznaczonej dawki leku pozostały co najmniej 4 godziny. Kolejną dawkę leku należy przyjąć o tej porze co zazwyczaj.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Brak dostępnych danych pozwalających na sformułowanie szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek

Nie ma konieczności dostosowywania zalecanej dawki telbivudyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 50 ml/min. Konieczne jest dostosowanie dawek u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializom. Zalecane jest zmniejszenie dawki dobowej przez zastosowanie produktu leczniczego Sebivo w postaci roztworu doustnego, jak wyszczególniono poniżej w Tabeli 1. Jeżeli zastosowanie roztworu doustnego nie jest możliwe, można również zastosować produkt leczniczy Sebivo w postaci tabletek powlekanych i dawkę należy dostosować przez zwiększenie odstępów między podaniem kolejnych dawek, jak wyszczególniono w Tabeli 1.

Tabela 1. Modyfikacja sposobu dawkowania produktu Sebivo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Telbivudyna 20 mg/ml roztwór doustny Dostosowanie dawki dobowej	Telbivudyna 600 mg tabletki powlekane Alternatywne** dostosowanie dawkowania przez zwiększenie odstępów między podaniem kolejnych dawek
≥ 50	600 mg (30 ml) raz na dobę	600 mg raz na dobę
30-49	400 mg (20 ml) raz na dobę	600 mg raz co 48 godzin
< 30 (nie wymagający dializy)	200 mg (10 ml) raz na dobę	600 mg raz co 72 godziny
ESRD*	120 mg (6 ml) raz na dobę	600 mg raz co 96 godzin

* Schyłkowa niewydolność nerek

** Jeśli zastosowanie roztworu doustnego nie jest możliwe

Proponowaną modyfikację dawkowania ustalono na podstawie ekstrapolacji danych i może ona nie być optymalna. Nie dokonano klinicznej oceny bezpieczeństwa i skuteczności tych wytycznych dotyczących dostosowania dawek. Z tego względu u wspomnianych pacjentów zaleca się przeprowadzenie ścisłej obserwacji klinicznej.

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek produkt Sebivo należy podawać po zakończeniu hemodializy (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania zalecanej dawki produktu Sebivo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sebivo u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sebivo podaje się doustnie, z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie telbivudyny w skojarzeniu z pegylowanym lub standardowym interferonem alfa (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zaostżenia przewlekłego WZW B występują stosunkowo często i charakteryzują się przemijającym zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego u niektórych pacjentów aktywność AlAT w surowicy może się zwiększyć, natomiast miano DNA HBV w surowicy może ulec zmniejszeniu (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych telbivudyną przed wystąpieniem zaostżenia upływało średnio 4-5 tygodni. Na ogół ponowne zwiększenie aktywności AlAT występowało częściej u pacjentów z dodatnim mianem HBeAg niż u pacjentów z ujemnym mianem HBeAg. U pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby, wraz ze zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy na ogół nie następowało zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy ani inne objawy dekompensacji czynności wątroby. Ryzyko dekompensacji czynności wątroby – oraz następującego po niej zaostżenia zapalenia wątroby – może być zwiększone u pacjentów z marskością wątroby. Dlatego pacjentów tych należy ściśle monitorować.

Zaostżenia przebiegu zapalenia wątroby zgłaszano również u pacjentów, którzy zakończyli leczenie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Ponowne zwiększenie aktywności AlAT po zakończeniu leczenia jest zazwyczaj związane ze zwiększeniem się miana DNA HBV w surowicy i w większości przypadków udowodniono, że jest samo ograniczające się. Jednak zgłaszane były również ciężkie – a niekiedy śmiertelne – przypadki zaostżeń zapalenia wątroby po zakończeniu leczenia. Dlatego należy regularnie kontrolować czynność wątroby, śledząc zarówno wskaźniki kliniczne, jak i laboratoryjne przez co najmniej 6 miesięcy po przerwaniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Kwasica mleczanowa

Po wprowadzeniu telbivudyny do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki kwasicy mleczanowej. Przypadki te częściej występowały wtórnie do innych ciężkich stanów (np. rabdomiolizy) i (lub) przebiegały ze zdarzeniami dotyczącymi mięśni (np. miopatią, zapaleniem mięśni). Gdy występowanie kwasicy mleczanowej było wtórne do innych stanów, niektóre przypadki przebiegały z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby/stłuszczeniem wątroby i niewydolnością nerek. W niektórych przypadkach zgłaszano zgon, gdy kwasica mleczanowa występowała wtórnie do rabdomiolizy. Pacjentów należy ściśle obserwować.

Leczenie telbivudyną należy przerwać, jeśli wystąpi kwasica metaboliczna (mleczanowa) o nieznanym etiologii. O rozwoju kwasicy mleczanowej mogą świadczyć łagodne objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty i bóle brzucha.

Objawy dotyczące mięśni

Zgłaszano przypadki miopatii i bólu mięśni związane z zastosowaniem telbivudyny, występujące po kilku tygodniach lub miesiącach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu telbivudyny do obrotu zgłaszano przypadki rhabdomyolizy (patrz punkt 4.8).

Miopatię, rozumianą jako utrzymujące się, niewyjaśnione bóle mięśni i (lub) osłabienie mięśni niezależne od stopnia zwiększenia stężenia kinazy kreatynowej (CK), należy wziąć pod uwagę u każdego pacjenta z uogólnionymi, niewyjaśnionymi bólami mięśni, tkliwością mięśni, ich osłabieniem lub zapaleniem mięśni (zdefiniowanym jako miopatia z histologicznymi dowodami uszkodzenia mięśni). Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania utrzymujących się bólów, tkliwości lub osłabienia mięśni o niewyjaśnionej przyczynie. Jeśli którakolwiek z tych reakcji wystąpi, należy przeprowadzić szczegółowe badanie mięśni, aby ocenić ich czynność. Leczenie telbivudyną należy przerwać w razie rozpoznania miopatii.

Nie wiadomo, czy ryzyko miopatii podczas leczenia telbivudyną zwiększa się po jednoczesnym podaniu innych produktów leczniczych związanych z występowaniem miopatii (np. statyny, fibraty lub cyklosporyna). Lekarze rozważający zastosowanie jednoczesnego leczenia innymi środkami związanymi z występowaniem miopatii powinni uważnie ocenić potencjalne korzyści względem ryzyka oraz monitorować u pacjentów wszelkie przedmiotowe lub podmiotowe objawy świadczące o miopatii.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów leczonych telbivudyną niezbyt często zgłaszano neuropatię obwodową. W przypadku podejrzenia neuropatii obwodowej, należy ponownie rozważyć celowość leczenia telbivudyną.

W jednym badaniu obserwowano zwiększenie ryzyka neuropatii obwodowej podczas jednoczesnego stosowania telbivudyny i pegylowanego interferonu alfa-2a (patrz punkt 4.5). Zwiększenia ryzyka nie można również wykluczyć w przypadku stosowania innego interferonu alfa (pegylowanego lub standardowego). Ponadto, korzyści ze stosowania telbivudyny w skojarzeniu z interferonem alfa (pegylowanym lub standardowym) nie zostały dotychczas ustalone. Dlatego stosowanie telbivudyny w skojarzeniu z pegylowanym lub standardowym interferonem alfa jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek

Telbivudyna jest wydalana głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, w tym u pacjentów hemodializowanych, konieczna jest zmiana odstępów między dawkami. Nie oceniano klinicznie skuteczności leczenia po zmianie odstępów między dawkami. Z tego względu u pacjentów, u których zwiększa się odstęp między dawkami, należy ściśle monitorować wyznaczniki odpowiedzi wirusologicznej (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Pacjenci z marskością bez dekomensacji

Z powodu ograniczonych dostępnych danych (około 3% zakwalifikowanych do badania pacjentów miało marskość wątroby), telbivudynę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z marskością wątroby. U pacjentów tych w czasie i po przerwaniu leczenia należy starannie monitorować parametry kliniczne, biochemiczne i wirusologiczne, związane z zapaleniem wątroby typu B.

Pacjenci z marskością z dekompenacją

Brak wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby.

Pacjenci leczeni wcześniej analogami nukleozydów lub nukleotydów

W warunkach *in vitro* telbivudyna nie działała na wirusy szczepu HBV zawierające mutacje rtM204V/rtL180M lub rtM204I (patrz punkt 5.1). Zastosowanie telbivudyny w monoterapii nie jest wskazane u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B, wykazującym ustaloną oporność na lamiwudynę. Jest mało prawdopodobne, aby pacjenci, u których nie nastąpiło zahamowanie aktywności wirusa po zastosowaniu lamiwudyny przez okres dłuższy niż 24 tygodnie, odnieśli korzyści z zastosowania telbivudyny w monoterapii. Aktualnie brak danych, aby właściwie ocenić korzyść i ryzyko zamiany lamiwudyny na telbivudynę u pacjentów, u których nastąpiło całkowite zahamowanie aktywności wirusa po lamiwudynie.

Brak danych dotyczących leczenia telbivudyną pacjentów z opornym na leczenie adefowirem wirusem zapalenia wątroby typu B z pojedynczymi mutacjami rtN236T lub A181V. Wyniki badań wykonanych w hodowlach komórkowych wykazały, że podstawienie A181V, związane z opornością na adefowir, spowodowało 1,5- do około 4-krotne zmniejszenie wrażliwości na telbivudynę.

Biorcy przeszczepu wątroby

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność telbivudyny u biorców przeszczepu wątroby nie są znane.

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne z telbivudyną nie objęły wystarczającej liczby pacjentów w wieku ≥ 65 lat, by stwierdzić, czy ich reakcja na leczenie jest inna niż pacjentów młodszych. Ogólnie należy zachować ostrożność przepisując Sebivo pacjentom w podeszłym wieku, ze względu na częściej występujące zaburzenia czynności nerek, spowodowane występowaniem innych chorób lub przyjmowaniem innych leków.

Inne szczególne populacje pacjentów

Produkt Sebivo nie był badany u pacjentów, u których oprócz wirusowego zapalenia wątroby typu B występują również inne zakażenia (np. u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem upośledzenia odporności [HIV], wirusem zapalenia wątroby typu C [HCV] lub wirusem zapalenia wątroby typu D [HDV]).

Ogólne

Należy poinformować pacjentów, że nie wykazano, by leczenie produktem Sebivo zmniejszało ryzyko przeniesienia wirusa HBV na inne osoby poprzez kontakty seksualne lub zakażenie krwi.

Nie jest zalecane stosowanie telbivudyny z lamiwudyną, ponieważ w badaniu II fazy odpowiedź na leczenie telbivudyną w skojarzeniu z lamiwudyną była gorsza niż na leczenie samą telbivudyną.

Aktualnie brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania telbivudyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi.

Substancje pomocnicze

Roztwór doustny Sebivo zawiera około 47 mg sodu w dawce 600 mg (30 ml), co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ telbivudyna jest wydalana z organizmu głównie przez nerki, podawanie produktu Sebivo jednocześnie z substancjami wpływającymi na czynność nerek (takimi, jak aminoglikozydy, leki moczopędne, związki platyny, wankomycyna, amfoterycyna B) może mieć wpływ na stężenia w osoczu telbivudyny i (lub) jednocześnie stosowanych substancji. Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone telbivudyną i wspomnianymi produktami leczniczymi. Farmakokinetyka telbivudyny w stanie stacjonarnym nie ulegała zmianom po podaniu wielokrotnych dawek w skojarzeniu z lamiwudyną, dipiwoksylem adefowiru, fumaranem dizoproksylu tenofowiru, cyklosporyną lub pegylowanym interferonem alfa-2a. Dodatkowo telbivudyna nie zmienia farmakokinetyki lamiwudyny, dipiwoksylu adefowiru, fumaranu dizoproksylu tenofowiru ani cyklosporyny. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu telbivudyny na farmakokinetykę pegylowanego interferonu ze względu na dużą zmienność stężeń pegylowanego interferonu alfa-2a u poszczególnych pacjentów. Wyniki badania klinicznego, w którym analizowano leczenie skojarzone telbivudyną w dawce 600 mg/dobę z pegylowanym interferonem alfa-2a w dawce 180 mikrogramów podawanym podskórnym raz na tydzień wskazują, że skojarzenie to jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej. Mechanizm odpowiadający za to zdarzenie nie jest znany (patrz punkt 4.4). Stosowanie telbivudyny w skojarzeniu z jakimkolwiek produktem zawierającym interferon alfa jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Telbivudyna nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem układu enzymów cytochromu P450 (CYP450) (patrz punkt 5.2). Z tego względu prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji z produktem Sebivo za pośrednictwem CYP450 jest małe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu oraz rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Badania na ciężarnych samicach szczura i królika wykazały, że telbivudyna przenika przez łożysko. Badania na ciężarnych samicach królika wykazały występowanie przedwczesnych porodów i (lub) poronień w następstwie toksycznego działania na matkę.

Ograniczone dane z badań klinicznych (mniej niż 300 obserwowanych ciąż) dotyczące stosowania telbivudyny w pierwszym trymestrze ciąży wskazują, że lek nie wywołuje wad wrodzonych, a duża liczba danych (więcej niż 1000 obserwowanych ciąż) dotyczących stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży nie wskazuje na szkodliwe działanie na płód czy noworodka.

Produkt Sebivo może być stosowany w czasie ciąży wyłącznie wtedy, gdy korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Dane literaturowe wskazują, że stosowanie telbivudyny w drugim i (lub) trzecim trymestrze ciąży powoduje zmniejszenie ryzyka przeniesienia wirusa HBV z matki na dziecko w sytuacji, gdy telbivudynę podaje się wraz z immunoglobuliną przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B oraz szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.

Karmienie piersią

Telbivudyna przenika do mleka u szczurów. Nie wiadomo, czy telbivudyna przenika do mleka kobiecego. Kobiety przyjmujące produkt Sebivo nie powinny karmić piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu telbivudyny na płodność kobiet i mężczyzn. W badaniach na dorosłych zwierzętach nad toksycznym wpływem na reprodukcję, płodność była nieznacznie zmniejszona, kiedy zarówno samce jak i samice szczurów otrzymywały telbivudynę.

Szkodliwy wpływ na płodność był większy w oddzielnym badaniu przeprowadzonym na młodych zwierzętach, w którym zwierzęta obu płci otrzymywały telbivudynę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sebivo wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Oceny działań niepożądanych dokonano głównie na podstawie dwóch badań, NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015, w których 1 699 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B otrzymywało leczenie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby telbivudyną w dawce 600 mg na dobę (n = 847) lub lamivudyną (n = 852) przez okres 104 tygodni.

W badaniach klinicznych trwających 104 tygodnie, zgłaszane działania niepożądane były zwykle klasyfikowane jako działania o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi było zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi stopnia 3 lub 4 (6,8%), uczucie zmęczenia (4,4%), ból głowy (3,0%) i nudności (2,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgodnie z MedDRA, z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów i częstości wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Działania niepożądane

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko*	Kwasica mleczanowa
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy, ból głowy
Niezbyt często	Neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje, rwa kulszowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka, zwiększenie aktywności lipazy we krwi, nudności, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Miopatia lub zapalenie mięśni, bóle stawów, bóle mięśni, ból kończyn, ból pleców, skurcz mięśni, ból szyi, ból boku
Rzadko*	Rabdomioliza

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie zmęczenia
Niezbyt często	Złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi, zwiększenie aktywności amylazy we krwi
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej

* To działanie niepożądane zostało wykryte po wprowadzeniu leku do obrotu, a nie było ono obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych. Kategorię częstości oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów narażonych na działanie telbivudyny w badaniach klinicznych (n = 8 914).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

W analizie zbiorczej obejmującej badanie NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015, do 104. tygodnia leczenia zwiększenie aktywności CK stopnia 3 lub 4 (>7x GGN) wystąpiło u 12,6% pacjentów leczonych telbivudyną (n = 847) oraz u 4,0% pacjentów leczonych lamiwudyną (n = 846). W większości przypadków zwiększenie aktywności CK było bezobjawowe, a aktywność CK zazwyczaj zmniejszała się podczas kontynuowania leczenia, do czasu następnej wizyty.

Zwiększenie aktywności ALAT

W Tabeli 3 opisano częstość występowania ponownego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) w trakcie leczenia w dwóch ramionach badania, zgodnie z definicją AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (zwiększenie aktywności ALAT >2-krotne w stosunku do wartości początkowej i >10-krotne w stosunku do górnej granicy normy GGN).

Tabela 3. Podsumowanie ponownego zwiększenia aktywności ALAT w trakcie leczenia - zbiorczo w badaniach NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015

Ponowne zwiększenie aktywności ALAT: >2-krotność wartości początkowej i >10-krotność GGN	Lamiwudyna n/N (%)	Telbivudyna n/N (%)
Ogólnie	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Wartości początkowe do 24. tygodnia	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Od 24. tygodnia do końca badania	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

W czasie leczenia zalecana jest okresowa kontrola czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaostrzenia wirusowego zapalenia wątroby typu B po przerwaniu leczenia

Donoszono o ciężkim, ostrym pogorszeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy przegrali leczenie przeciwwirusowe zapalenia wątroby typu B, w tym leczenie telbivudyną (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania ponownego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) po zakończeniu leczenia w dwóch ramionach badania została opisana poniżej w Tabeli 4.

Tabela 4. Podsumowanie ponownego zwiększenia aktywności AIAT po zakończeniu leczenia - zbiorczo w badaniach NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015

	Lamiwudyna	Telbiwudyna
Ponowne zwiększenie aktywności AIAT	n/N (%)	n/N (%)
Zwiększenie aktywności AIAT >2-krotność wartości początkowe >10-krotność GGN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Wyniki po 208 tygodniach

Po 104 tygodniach leczenia telbiwudyną 78% pacjentów (530/680) z badania NV-02B-007 (GLOBE) i 82% (137/167) pacjentów z badania NV-02B-015 zakwalifikowano do przedłużonego badania CLDT600A2303 (patrz punkt 5.1) w celu kontynuowania leczenia maksymalnie do 208 tygodni. Populacja, w której oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku składała się z 655 pacjentów, w tym 518 pacjentów z badania NV-02B-007 (GLOBE) i 137 pacjentów z badania NV-02B-015. Ogólny profil bezpieczeństwa opisany na podstawie analizy zbiorczej danych zebranych do 104 tygodnia i 208 tygodnia był podobny. Nowe przypadki zwiększonej aktywności CK stopnia 3 lub 4 wystąpiły u 15,9% pacjentów leczonych telbiwudyną przez 208 tygodni. Zwiększenie aktywności CK stopnia 3 lub 4 było w większości przypadków bezobjawowe i przemijające.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
02 - 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji dotyczących umyślnego przedawkowania telbiwudyny, jednak u jednego pacjenta doszło do niezamierzonego przedawkowania leku, które było bezobjawowe. Badane dawki do 1 800 mg na dobę, będące trzykrotnie większe od zalecanej dawki dobowej, były dobrze tolerowane. Maksymalna tolerowana dawka telbiwudyny nie została ustalona. W przypadku przedawkowania stosowanie produktu Sebivo należy przerwać i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie ogólne leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydy i nukleotydy – inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF11

Mechanizm działania

Telbiwudyna jest syntetycznym analogiem nukleozydu, tymidyny, wykazującym aktywność w stosunku do polimerazy DNA HBV. Telbiwudyna ulega skutecznej fosforylacji za pośrednictwem kinaz komórkowych do czynnej postaci trifosforanu, o wewnątrzkomórkowym okresie półtrwania

wynoszącym 14 godzin. 5'-trifosforan telbivudyny hamuje aktywność polimerazy DNA HBV (odwrotnej transkryptazy) poprzez konkurowanie z naturalnym substratem, 5'-trifosforanem tymidyny. Wbudowanie 5'-trifosforanu telbivudyny w DNA wirusa powoduje zakończenie łańcucha DNA, a co za tym idzie zahamowanie replikacji HBV.

Działanie farmakodynamiczne

Telbivudyna jest inhibitorem syntezy zarówno pierwszej ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu\text{M}$), jak i drugiej ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$) nici DNA i wykazuje wyraźną przewagę w hamowaniu wytwarzania drugiej nici. Natomiast 5'-trifosforan telbivudyny w stężeniach do $100 \mu\text{M}$ nie hamował działania komórkowych polimeraz DNA α , β lub γ . W badaniach nad strukturą mitochondriów, czynnością i składem DNA, telbivudyna nie miała widocznego działania toksycznego w stężeniach do $10 \mu\text{M}$ oraz nie zwiększała wytwarzania kwasu mlekowego *in vitro*.

Przeciwwirusowe działanie telbivudyny w warunkach *in vitro* oceniano na liniach ludzkich komórek hepatoma, wykazujących ekspresję HBV 2.2.15. Stężenie telbivudyny, powodujące skuteczne zahamowanie 50% syntezy wirusa (EC_{50}) wynosiło około $0,2 \mu\text{M}$. Działanie przeciwwirusowe telbivudyny jest swoiste dla wirusa zapalenia wątroby typu B i pokrewnych hepadnawirusów. Telbivudyna nie działała przeciwko HIV *in vitro*. Braku działania telbivudyny przeciwko HIV nie oceniano w badaniach klinicznych. U niewielkiej liczby pacjentów, którzy nie stosowali terapii przeciwtretowirusowej, po podaniu telbivudyny zgłaszano przemijające zmniejszenie miana HIV-1 RNA. Nie określono znaczenia klinicznego tego zmniejszenia.

Doświadczenie kliniczne

Bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego leczenia (104 tygodnie) produktem Sebivo były oceniane w dwóch badaniach klinicznych z aktywnie leczoną grupą kontrolną z udziałem 1 699 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B [NV-02B-007 (GLOBE) i NV-02B-015].

Badanie NV-02B-007 (GLOBE)

Badanie NV-02B-007 (GLOBE) jest randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, wielonarodowościowym badaniem III fazy, porównującym telbivudynę z lamiwudyną w leczeniu trwającym 104 tygodnie. W badaniu uczestniczyło 1 367 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, z dodatnim lub ujemnym mianem HBeAg, nieleczonych wcześniej nukleozydami. Większość pacjentów zakwalifikowanych do badania była rasy azjatyckiej. Najczęściej występowały genotypy HBV B (26%) i C (51%). Niewielka liczba pacjentów rasy kaukaskiej (w sumie 98) była leczona telbivudyną. Pierwszą analizę danych przeprowadzono po tym, jak wszyscy pacjenci osiągnęli 52. tydzień badania.

Pacjenci z dodatnim mianem HBeAg: średni wiek pacjentów wynosił 32 lata; w grupie było 74% mężczyzn, 82% pacjentów rasy azjatyckiej, 12% rasy kaukaskiej oraz 6% osób, które wcześniej otrzymywały leczenie interferonem alfa.

Pacjenci z ujemnym mianem HBeAg: średni wiek pacjentów wynosił 43 lata; w grupie było 79% mężczyzn, 65% pacjentów rasy azjatyckiej, 23% rasy kaukaskiej oraz 11% osób, które wcześniej otrzymywały leczenie interferonem alfa.

Wyniki kliniczne w 52. tygodniu

Punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej i wirusologicznej oceniano oddzielnie w populacji pacjentów z dodatnim i oddzielnie z ujemnym mianem HBeAg. Pierwszorzędownym punktem końcowym odpowiedzi terapeutycznej była ocena wyznacznika serologicznego obejmującego potwierdzone zahamowanie replikacji DNA HBV do $<5 \log_{10}$ kopii/ml w połączeniu z zanikiem HBeAg w surowicy lub normalizacją AlAT. Drugorzędowymi punktami końcowymi była odpowiedź histologiczna, normalizacja AlAT oraz różne wskaźniki skuteczności przeciwwirusowej.

Niezależnie od stanu początkowego, u większości pacjentów przyjmujących produkt Sebivo wystąpiła histologiczna, wirusologiczna, biochemiczna i serologiczna odpowiedź na leczenie. Wartości początkowe AlAT >2x GGN oraz DNA HBV <9 log₁₀ kopii/ml były związane z częstszym występowaniem serokonwersji HBeAg u pacjentów z dodatnim mianem HBeAg. Pacjenci, którzy osiągnęli wartość DNA HBV <3 log₁₀ kopii/ml do 24. tygodnia, wykazywali optymalne odpowiedzi na leczenie; przeciwnie niż u pacjentów z mianem DNA HBV >4 log₁₀ kopii/ml w 24. tygodniu, u których wyniki leczenia w 52. tygodniu były mniej korzystne.

U pacjentów z dodatnim mianem HBeAg telbivudyna miała przewagę nad lamiwudyną pod względem wywoływania odpowiedzi terapeutycznej (odpowiednio 75,3% i 67,0% pacjentów z odpowiedzią; p=0,0047). U pacjentów z ujemnym mianem HBeAg telbivudyna nie była gorsza od lamiwudyny (odpowiednio 75,2% i 77,2% pacjentów z odpowiedzią; p=0,6187). W badaniu NV-02B-007 (GLOBE) u pacjentów rasy kaukaskiej stwierdzono gorszą odpowiedź na leczenie obydwoma lekami przeciwwirusowymi; jednak liczba pacjentów rasy kaukaskiej była bardzo ograniczona (n = 98).

W 24. tygodniu, 203 pacjentów z dodatnim mianem HBeAg i 177 pacjentów z ujemnym mianem uzyskało miano DNA HBV poniżej poziomu wykrywalności. Wśród tych pacjentów z dodatnim mianem HBeAg, u 95% DNA HBV było niewykrywalne, u 39% uzyskano serokonwersję HBeAg, u 90% nastąpiła normalizacja AlAT w 52. tygodniu, a u 0,5% wykazano oporność w 48. tygodniu badania. Podobnie wśród wspomnianych pacjentów z ujemnym mianem HBeAg, u 96% DNA HBV było niewykrywalne, u 79% nastąpiła normalizacja AlAT w 52. tygodniu, a u 0% wykazano oporność w 48. tygodniu badania.

Wybrane wskaźniki wyników wirusologicznych, biochemicznych i serologicznych przedstawiono w Tabeli 5, a odpowiedź histologiczną przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 5. Wirusologiczne, biochemiczne i serologiczne punkty końcowe w 52. tygodniu w badaniu NV-02B-007 (GLOBE)

Parametr odpowiedzi	HBeAg-dodatni (n = 921)		HBeAg-ujemny (n = 446)	
	Telbivudyna 600 mg (n = 458)	Lamivudyna 100 mg (n = 463)	Telbivudyna 600 mg (n = 222)	Lamivudyna 100 mg (n = 224)
Średnie zmniejszenie miana DNA HBV względem wartości początkowych (log ₁₀ kopii/ml) ± SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% pacjentów z niewykrywalnym mianem DNA HBV oznaczonym metodą PCR	60% *	40%	88% *	71%
Normalizacja AlAT ⁴	77%	75%	74%	79%
Serokonwersja HBeAg ⁴	23%	22%	-	-
Zanik HBeAg ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Błąd standardowy średniej.

² Test COBAS Amplicor[®] PCR Assay firmy Roche (dolna granica oznaczalności ≤300 kopii/ml).

³ HBeAg-dodatni: n = 443 i 444, HBeAg-ujemny: n = 219 i 219, zarówno dla grupy odpowiednio telbivudyny jak i lamivudyny. Różnica w populacjach jest spowodowana przerwaniem leczenia pacjenta w badaniu i brakiem oceny miana DNA HBV w 52. tygodniu.

⁴ HBeAg-dodatni: n = 440 i 446, HBeAg-ujemny: n = 203 i 207, odpowiednio dla grupy telbivudyny i lamivudyny. Normalizację AlAT oceniano wyłącznie u pacjentów z aktywnością początkową AlAT >GGN.

⁵ n = 432 i 442, odpowiednio dla grupy telbivudyny i lamivudyny. Serokonwersję i zanik HBeAg oceniano tylko u pacjentów z wykrywalnym mianem HBeAg w chwili rozpoczęcia badania.

*p <0,0001

Tabela 6. Poprawa i zmiany histologiczne w skali zwłóknienia Ishaka (Ishak Fibrosis Score) w 52. tygodniu w badaniu NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-dodatni (n = 921)		HBeAg-ujemny (n = 446)	
	Telbivudyna 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudyna 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudyna 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudyna 100 mg (n = 207) ¹
Odpowiedź histologiczna²				
Poprawa	71% *	61%	71%	70%
Brak poprawy	17%	24%	21%	24%
Skala zwłóknienia Ishaka³				
Poprawa	42%	47%	49%	45%
Bez zmian	39%	32%	34%	43%
Pogorszenie	8%	7%	9%	5%
Brak biopsji w 52. tygodniu	12%	15%	9%	7%

¹ Pacjenci, którzy otrzymali ≥ jedną dawkę leku badanego, z możliwą do oceny początkową biopsją wątroby oraz wartością początkową wskaźnika Knodella (Knodell Histological Activity Index (HAI) >3.

² Odpowiedź histologiczna rozumiana jako ≥2-punktowe zmniejszenie wyniku w skali Knodell Necroinflammatory Score względem wartości początkowych i braku pogorszenia w skali Knodell Fibrosis Score.

³ W przypadku skali zwłóknienia Ishaka, poprawę mierzono jako ≥1-punktowe zmniejszenie wyniku w skali tej skali pomiędzy wartością początkową a wartością w 52. tygodniu badania.

*p = 0,0024

Wyniki kliniczne w 104. tygodniu

Ogólnie wyniki kliniczne uzyskane w 104. tygodniu u pacjentów leczonych telbivudyną były zgodne z wynikami uzyskanymi w 52. tygodniu i wykazały trwałość odpowiedzi u pacjentów kontynuujących leczenie telbivudyną.

Wśród pacjentów z dodatnim mianem HBeAg, w 104. tygodniu obserwowano zwiększenie różnicy odpowiednio pomiędzy grupą telbivudyny i lamivudyny w odniesieniu do odpowiedzi terapeutycznej (63% w porównaniu do 48%; $p < 0,0001$) i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (średnie zmniejszenie \log_{10} DNA HBV: -5,74 w porównaniu do -4,42; $p < 0,0001$, niewykrywalne miano DNA HBV: 56% w porównaniu do 39%; $p < 0,0001$ i normalizacja AlAT: 70% w porównaniu do 62%). W grupie telbivudyny obserwowano również tendencję do większej częstości zaniku HBeAg (35% w porównaniu do 29%) i serokonwersji (30% w porównaniu do 25%). Ponadto w podgrupie pacjentów z aktywnością początkową AlAT ≥ 2 -krotnie niż GGN (320), znacząco większa liczba pacjentów leczonych telbivudyną niż pacjentów leczonych lamivudyną osiągnęła serokonwersję HBeAg w 104. tygodniu (odpowiednio 36% w porównaniu do 28%).

Wśród pacjentów z ujemnym mianem HBeAg różnice w odpowiedzi terapeutycznej (78% w porównaniu do 66%) i kluczowych drugorzędowych punktach końcowych (średnie zmniejszenie \log_{10} DNA HBV: -5,00 w porównaniu do -4,17 i niewykrywalne miano DNA HBV: 82% w porównaniu do 57%; $p < 0,0001$) były wyższe w grupie telbivudyny do 104. tygodnia. Szybkość normalizacji AlAT (78% w porównaniu do 70%) pozostawała wyższa do 104. tygodnia.

Wartości prognostyczne wyników w 24. tygodniu

W 104. tygodniu 203 pacjentów z dodatnim mianem HBeAg (44%) i 177 pacjentów z ujemnym mianem HBeAg (80%), leczonych telbivudyną, uzyskało miano DNA HBV poniżej poziomu wykrywalności.

Zarówno u pacjentów z dodatnim, jak i ujemnym mianem HBeAg, wartości DNA HBV w 24. tygodniu były prognostykiem długotrwałego powodzenia leczenia. Pacjenci leczeni telbivudyną, z niewykrywalnym mianem DNA HBV oznaczanym metodą PCR do 24. tygodnia, uzyskali największy wskaźnik braku wykrywalności DNA HBV i serokonwersji HBeAg (u pacjentów HBeAg-dodatnich) oraz najmniejszy całkowity wskaźnik przełomu wirusologicznego w 104. tygodniu.

W Tabeli 7 przedstawiono wyniki leczenia w 104. tygodniu, na podstawie miana DNA HBV w 24. tygodniu, zarówno dla pacjentów HBeAg-dodatnich, jak i HBeAg-ujemnych.

Tabela 7. Kluczowe punkty końcowe dotyczące skuteczności w 104. tygodniu, z uwzględnieniem miana DNA HBV w surowicy w 24. tygodniu u pacjentów leczonych telbivudyną w badaniu NV-02B-007 (GLOBE)

DNA HBV w 24. tygodniu	Wyniki w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych dotyczących skuteczności w 104. tygodniu na podstawie wyników z 24. tygodnia				
	Odpowiedź terapeutyczna n/N (%)	DNA HBV niewykrywalne n/N (%)	Serokonwersja HBeAg n/N (%)	Normalizacja AlAT n/N (%)	Przełom wirusologiczny* n/N (%)
HBeAg-dodatni					
<300 kopii/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopii/ml do <3 log ₁₀ kopii/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopii/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-ujemny					
<300 kopii/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopii/ml do <3 log ₁₀ kopii/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopii/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = nie dotyczy

* Przełom wirusologiczny: "1 log powyżej nadiru" wg oceny w 104. tygodniu

Badanie NV-02B-015

Wyniki badania NV-02B-007 (GLOBE), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, zostały potwierdzone w badaniu NV-02B-015. To badanie jest randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, wielonarodowościowym badaniem III fazy, z telbivudyną w dawce 600 mg podawanej raz na dobę w porównaniu do lamiwudyny w dawce 100 mg podawanej raz na dobę przez 104 tygodnie 332 chińskim pacjentom z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, z dodatnim mianem HBeAg i ujemnym mianem HBeAg, nieleczonych wcześniej nukleozydami.

Badanie CLDT600A2303 - wyniki kliniczne po 208 tygodniach

Badanie CLDT600A2303 było otwartym, trwającym 104 tygodnie, przedłużeniem badania prowadzonym u pacjentów ze skompensowanym przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, wcześniej leczonych telbivudyną przez 2 lata, z uwzględnieniem pacjentów uczestniczących w badaniu NV-02B-007 (GLOBE) i badaniu NV-02B-015, w celu uzyskania danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania po 156 i 208 tygodniach ciągłej terapii telbivudyną. Pacjenci z niewykrywalnym mianem DNA HBV w tygodniu 24. uzyskali lepsze wyniki po 156 i 208 tygodniach (Tabela 8).

Tabela 8. Analiza skuteczności na podstawie zbiorczych danych z badania NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 i CLDT600A2303

	Tydzień 52.	Tydzień 104.	Tydzień 156.	Tydzień 208.
<i>Pacjenci z HBeAg-dodatnim (n = 293*)</i>				
Utrzymujące się niewykrywalne miano DNA HBV (<300 kopii/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
Utrzymujące się niewykrywalne miano DNA HBV (<300 kopii/ml) i niewykrywalne miano DNA HBV w tygodniu 24.	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Skumulowane wskaźniki serokonwersji HBeAg (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Skumulowane wskaźniki serokonwersji HBeAg u pacjentów z niewykrywalnym mianem DNA HBV w tygodniu 24. (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Utrzymująca się normalizacja AlAT	81,4% (228/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
<i>Pacjenci z HBeAg-ujemnym (n = 209*)</i>				
Utrzymujące się niewykrywalne miano DNA HBV (<300 kopii/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
Utrzymujące się niewykrywalne miano DNA HBV (<300 kopii/ml) i niewykrywalne miano DNA HBV w tygodniu 24.	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Utrzymująca się normalizacja AlAT	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Populacja bez oporności wirusowej w chwili zakwalifikowania do badania CLDT600A2303 składała się z 502 pacjentów [293 HBeAg(+) i 209 HBeAg(-)].

Badanie CLDT600ACN04E1 - wpływ leczenia na obraz histologiczny wątroby

W badaniu CLDT600ACN04E1 dokonywano oceny zmian histologicznych wątroby u 57 pacjentów z dostępnym wynikiem biopsji wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz po leczeniu trwającym średnio 260,8 tygodni (38 pacjentów z dodatnim mianem HBeAg pacjentów z ujemnym mianem HBeAg).

- Wartość wskaźnika zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella (ang. *Knodell Necroinflammatory Score*), wynosząca przed leczeniem średnio 7,6 (SD 2,9), zwiększyła się ($p < 0,0001$) do 1,4 (SD 0,9), ze średnią zmianą wynoszącą -6,3 (SD 2,8). Wynik ≤ 3 w skali Knodella (brak lub minimalne zmiany martwiczo-zapalne) obserwowano u 98,2% (56/57) pacjentów.
- Średnia wartość wskaźnika zaawansowania zmian w skali Ishaka wynosząca początkowo 2,2 (SD 1,1) zwiększyła się ($p < 0,0001$) do 0,9 (SD 1,0), ze średnią zmianą wynoszącą -1,3 (SD 1,3). Wskaźnik zwłóknienia Ishaka ≤ 1 (brak zwłóknienia lub minimalne zwłóknienie) odnotowano u 84,2% (48/57) pacjentów.

Zmiany w wynikach w skali Knodella i Ishaka były podobne u pacjentów z dodatnim i ujemnym mianem HBeAg.

CLDT600A2303 - trwałość odpowiedzi HBeAg po zakończeniu leczenia

Do badania CLDT600A2303 zakwalifikowano pacjentów z dodatnim mianem HBeAg, biorących udział w badaniu NV-02B-007 (GLOBE) lub w badaniu NV-02B-015, w celu obserwacji po zakończeniu leczenia. Osoby te zakończyły leczenie telbivudyną trwające ≥ 52 tygodni i stwierdzano u nich zanik HBeAg przez ≥ 24 tygodnie, przy wartościach DNA HBV $< 5 \log_{10}$ kopii/ml podczas ostatniej wizyty w fazie leczenia. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 104 tygodnie. Po medianie

okresu obserwacji bez leczenia wynoszącej 120 tygodni u większości pacjentów z dodatnim mianem HBeAg, leczonych telbivudyną, stwierdzano utrzymujący się zanik HBeAg (83,3%; 25/30) oraz utrzymującą się serokonwersję HBeAg (79,2%; 19/24). U pacjentów z utrzymującą się serokonwersją HBeAg średnie wartości DNA HBV wyniosły 3,3 log₁₀ kopii/ml, a u 73,7% pacjentów wartości DNA HBV wyniosły <4 log₁₀ kopii/ml.

Oporność kliniczna

W badaniu NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) badanie oporności genotypowej przeprowadzono u pacjentów z nawrotem wirusologicznym (potwierdzone zwiększenie ≥ 1 log₁₀ liczby kopii/ml DNA HBV w stosunku do nadiru).

W tygodniu 48. wśród pacjentów z dodatnim i z ujemnym mianem HBeAg nawrót wirusologiczny z wykrywalnymi opornymi mutacjami HBV wystąpił odpowiednio u 5% (23/458) i 2% (5/222).

Badanie NV-02B-007 (GLOBE) i badanie CLDT600A2303 - skumulowane wskaźniki oporności genotypowej

Pierwotną analizę skumulowanych wskaźników oporności genotypowej w tygodniu 104. i 208. oparto na populacji ITT i zakwalifikowano do niej wszystkich pacjentów kontynuujących leczenie do 4 lat, niezależnie od wartości DNA HBV. Z grupy 680 pacjentów leczonych telbivudyną, początkowo uczestniczących w badaniu podstawowym NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76%) zakwalifikowano do badania CLDT600A2303 w celu kontynuacji leczenia telbivudyną maksymalnie przez 208 tygodni. Spośród tych 517 pacjentów wykrywalne miana DNA HBV stwierdzano u 159 pacjentów (dodatni HBeAg=135, ujemny HBeAg=24).

Skumulowane wskaźniki genotypowe do 104. tygodnia wyniosły 25,1% (115/458) u pacjentów z dodatnim mianem HBeAg i 10,8% (24/222) u pacjentów z ujemnym mianem HBeAg.

W całkowitej populacji ITT skumulowane wskaźniki oporności w 4. roku dla pacjentów z dodatnim i z ujemnym mianem HBeAg wyniosły odpowiednio 40,8% (131/321) i 18,9% (37/196).

Skumulowane wskaźniki oporności genotypowej oceniano także za pomocą modelu matematycznego, w którym uwzględniono wyłącznie pacjentów z niewykrywalnym DNA HBV na początku odpowiedniego roku. Skumulowane wskaźniki oporności w 4. roku tej analizy wyniosły 22,3% u pacjentów z dodatnim mianem HBeAg oraz 16,0% u pacjentów z ujemnym mianem HBeAg.

U pacjentów, u których przełom wirusologiczny wystąpił do 104. tygodnia w badaniu NV-02B-007 (GLOBE), wskaźnik oporności u pacjentów z wartością DNA HBV <300 kopii/ml w 24. tygodniu był mniejszy niż u pacjentów z wartością DNA HBV ≥ 300 kopii/ml w 24. tygodniu. Wśród pacjentów z dodatnim mianem HBeAg z wartością DNA HBV <300 kopii/ml w 24. tygodniu, oporność w 48. tygodniu wyniosła 1% (3/203), a w 104. tygodniu wynosiła 9% (18/203), podczas gdy u pacjentów z wartością DNA HBV ≥ 300 kopii/ml oporność w 48. tygodniu wyniosła 8% (20/247), a w 104. tygodniu wynosiła 39% (97/247). Wśród pacjentów z ujemnym mianem HBeAg z wartością DNA HBV <300 kopii/ml w 24. tygodniu, oporność w 48. tygodniu wyniosła 0% (0/177), a w 104. tygodniu wynosiła 5% (9/177), podczas gdy u pacjentów z wartością DNA HBV ≥ 300 kopii/ml oporność w 48. tygodniu wyniosła 11% (5/44), a w 104. tygodniu 34% (15/44).

Mutacje genotypowe i oporność krzyżowa

Analiza genotypowa 203 par próbek możliwych do oceny, z DNA HBV ≥ 1 000 kopii/ml w 104. tygodniu [NV-02B-007 (GLOBE)] wykazała, że główną mutacją związaną z opornością na telbivudynę była mutacja rtM204I, często związana z mutacjami rtL180M i rtL80I/V oraz rzadko z mutacjami rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I i rtA200V. Do czynników początkowych związanych z rozwojem genotypowej oporności na lek należało leczenie lamiwudyną, wyższe początkowe miano DNA HBV, mniejsza początkowa aktywność AIAT w surowicy oraz zwiększenie masy ciała lub BMI. Parametrami odpowiedzi podczas leczenia w 24. tygodniu, umożliwiającymi przewidzieć rozwój

wirusa opornego na lek do 104. tygodnia, była wartość DNA HBV >300 kopii/ml oraz zwiększenie aktywności AlAT w surowicy.

Analiza genotypowa 50 próbek HBV wyizolowanych od pacjentów leczonych telbivudyną w 208. tygodniu (CLDT600A2303) wykazała profil oporności podobny do zgłaszanego w 104. tygodniu. W sekwencjach z mutacją M204I, warunkującą oporność genotypową, zawsze stwierdzano konwersje w pozycji 80, 180 oraz pozycjach polimorficznych 91, 229. Mutacje te to najprawdopodobniej mutacje kompensacyjne. U pacjentów leczonych telbivudyną z przełomem wirusologicznym do 208. tygodnia zgłaszano występowanie jednej wyizolowanej mutacji rtM204V i dwóch mutacji rtM204I/V/M. Nie zgłaszano występowania żadnej nowej mutacji.

Wśród analogów nukleozydów HBV obserwowano oporność krzyżową (patrz punkt 4.4). W testach komórkowych szczepy HBV odporne na lamiwudynę, zawierające mutację rtM204I lub podwójną mutację rL180M/rtM204V, wykazywały ≥ 1 000-krotnie zmniejszoną wrażliwość na telbivudynę. HBV kodujący podstawienia rtN236T lub rtA181V, związane z opornością na adefowir, wykazywał odpowiednio około 0,3-krotną oraz 4-krotną zmianę wrażliwości na telbivudynę w hodowli komórkowej (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę telbivudyny po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek leku oceniano u osób zdrowych i pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Nie oceniano farmakokinetyki telbivudyny w zalecanej dawce 600 mg u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Jednak farmakokinetyka telbivudyny była podobna w obu tych populacjach.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 600 mg telbivudyny osobom zdrowym ($n = 42$) maksymalne stężenia telbivudyny w osoczu (C_{max}) wynosiły $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (średnia \pm SD) i wystąpiły po medianie 3 godzin od podania dawki. Pole pod krzywą zależności stężenia telbivudyny od czasu ($AUC_{0-\infty}$) wynosiło $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (średnia \pm SD). Zmienność między poszczególnymi osobami (CV%) wskaźników narażenia ogólnoustrojowego (C_{max} , AUC) wynosiła zazwyczaj około 30%. Tabletki powlekane zawierające 600 mg telbivudyny są biorównoważne z 30 ml roztworu doustnego telbivudyny (20 mg/ml).

Wpływ pokarmu na wchłanianie po przyjęciu doustnym

Wchłanianie telbivudyny i narażenie na jej działanie nie ulegały zmianie, gdy pojedynczą dawkę leku 600 mg podano z pokarmem.

Dystrybucja

Wiązanie telbivudyny z białkami osocza ludzkiego *in vitro* jest niewielkie (3,3%).

Metabolizm

Nie wykryto żadnych metabolitów po podaniu ludziom telbivudyny znakowanej ^{14}C . Telbivudyna nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem układu enzymów cytochromu P450 (CYP450).

Eliminacja

Po osiągnięciu stężenia maksymalnego, stężenie telbivudyny w osoczu zmniejszało się w sposób dwuwykładniczy, z okresem półtrwania w fazie końcowej ($t_{1/2}$) wynoszącym $41,8 \pm 11,8$ godzin. Telbivudyna jest wydalana głównie z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy telbivudyny jest bliski prawidłowemu wskaźnikowi przesączania kłębuszkowego, co sugeruje, że przesączanie jest głównym mechanizmem wydalania telbivudyny. Około 42% dawki jest wykrywane w moczu po 7 dniach od podania pojedynczej dawki doustnej 600 mg telbivudyny. Ponieważ wydalanie nerkowe

jest główną drogą eliminacji, u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów poddanych hemodializom, konieczna jest zmiana odstępów między dawkami (patrz punkt 4.2).

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka telbivudyny jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 25 do 1 800 mg. Stan stacjonarny osiągnęto po 5 do 7 dniach podczas stosowania raz na dobę, z około 1,5-krotną kumulacją całkowitego wpływu na organizm, co świadczy o tym, że efektywny okres połowicznej kumulacji wynosi około 15 godzin. Po stosowaniu 600 mg telbivudyny raz na dobę, minimalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 0,2-0,3 µg/ml.

Szczególne populacje pacjentów

Płeć

Brak istotnych różnic w farmakokinetyce telbivudyny związanych z płcią.

Rasa

Brak istotnych różnic w farmakokinetyce telbivudyny związanych z rasą pacjentów.

Dzieci i osoby w podeszłym wieku(65 lat i powyżej)

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę telbivudyny po podaniu pojedynczej dawki (200, 400 i 600 mg) oceniano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia (określonymi na podstawie klirensu kreatyniny) i bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Na podstawie wyników przedstawionych w Tabeli 9, zaleca się zmianę odstępów między dawkami telbivudyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Tabela 9. Parametry farmakokinetyczne (średnia ± SD) telbivudyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia

	Czynność nerek (klirens kreatyniny w ml/min)				
	Prawidłowa (>80) (n = 8) 600 mg	Zaburzenia lekkie (50-80) (n = 8) 600 mg	Zaburzenia umiarkowane (30-49) (n = 8) 400 mg	Zaburzenia ciężkie (<30) (n = 6) 200 mg	Schyłkowa niewydolność nerek, hemodializa (n = 6) 200 mg
C _{max} (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
AUC _{0-∞} (µg•h/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL _{NERKOWY} (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek poddawani hemodializie

Hemodializa (trwająca do 4 godzin) zmniejsza całkowite narażenie organizmu na telbivudynę o około 23%. Po zmianie odstępów między dawkami ze względu na klirens kreatyniny, nie ma konieczności wprowadzania dalszych modyfikacji dawkowania podczas rutynowych zabiegów hemodializy (patrz punkt 4.2). Telbivudynę należy podawać po zakończeniu hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka telbivudyny była przedmiotem badań u pacjentów (bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B) z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia i u niektórych pacjentów ze zdekompenowaną chorobą wątroby. Nie odnotowano istotnych zmian w farmakokinetyce telbivudyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z

pacjentami bez tych zaburzeń. Wyniki wspomnianych badań wskazują, że nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Telbiwudyna nie wykazywała żadnego działania rakotwórczego. Nie udowodniono bezpośredniego działania toksycznego telbiwudyny w standardowych testach toksycznego wpływu na reprodukcję. U królików dawki telbiwudyny powodujące 37-krotnie większe całkowite narażenie organizmu na działanie leku niż obserwowane u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej (600 mg), powodowały zwiększoną częstość występowania poronień i wczesnych porodów. Efekt ten uważa się za wtórny do toksycznego działania na matkę.

Płodność oceniano w konwencjonalnych badaniach przeprowadzonych na dorosłych szczurach oraz w ramach badania toksykologii u młodych osobników.

U dorosłych szczurów płodność zmniejszyła się, gdy zarówno samcom jak i samicom szczura podawano telbiwudynę w dawkach 500 lub 1000 mg/kg mc./dobę (mniejszy wskaźnik płodności w porównaniu z grupą kontrolną). Nie stwierdzono nieprawidłowości w morfologii lub czynności plemników, a jądra i jajniki nie były histologicznie zmienione.

Nie zaobserwowano dowodów zaburzenia płodności w innych badaniach, w których samcom lub samicom szczurów podawano telbiwudynę w dawkach do 2000 mg/kg mc./dobę i kojarzono je z nieleczonymi szczurami (ogólnoustrojowe narażenie około 6-14 razy większe od narażenia osiąganego u ludzi).

W badaniu toksykologii u młodych osobników, szczury poddawano działaniu leku od 14. do 70. doby po urodzeniu i kojarzono ze szczurami otrzymującymi lek w taki sam sposób (bez kojarzenia rodzeństwa). Płodność była zmniejszona u par otrzymujących dawkę ≥ 1000 mg/kg mc./dobę, co wykazały zmniejszone wskaźniki płodności i kojarzenia się szczurów oraz zmniejszony wskaźnik poczęć. Jednak parametry jajników i macicy samic szczura osiągających sukces reprodukcyjny nie były zmienione.

Dawka, po której nie obserwowano działań niepożądanych (ang. NOAEL - no observed adverse effect level) na parametry płodności lub kojarzenia się zwierząt wynosił 250 mg/kg mc./dobę, co odpowiadało narażeniu od 2,5 do 2,8 raza większemu niż występujące u ludzi z prawidłową czynnością nerek po podaniu dawki terapeutycznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas benzoesowy (E210)
Sacharyna sodowa
Aromat marakujowy
Sodu wodorotlenek
Kwas cytrynowy bezwodny
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Należy zużyć w ciągu 2 miesięcy od otwarcia butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z ciemnego szkła o pojemności 300 ml, z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, z polietylenowym krążkiem uszczelniającym, pierścieniem zabezpieczającym, polipropylenową miarką dozującą z wytłoczoną podziałką od 5 do 30 ml co 5 ml i polipropylenową strzykawką doustną z podziałką od 1 ml do 10 ml co 0,5 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/388/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 kwietnia 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>