

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

RCP adottato dal CHMP del 24 gennaio 2008 in attesa di Decisione della Commissione

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sebivo 600 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di telbivudina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di forma ovale, di colore da bianco a leggermente giallastro, con "LDT" impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sebivo è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B in pazienti adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi. Vedere paragrafo 5.1 per i dettagli dello studio e le caratteristiche specifiche dei pazienti su cui si basa questa indicazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione cronica da epatite B.

Adulti

La dose raccomandata di Sebivo è 600 mg (una compressa) una volta al giorno, assunta per via orale con o senza cibo.

Durata della terapia

Non è nota la durata ottimale del trattamento. L'interruzione del trattamento deve essere considerata nei casi seguenti:

- In pazienti HBeAg-positivi, il trattamento deve essere somministrato almeno fino alla sier conversione dell'HBe (perdita dell'HBeAg e perdita dell'HBV DNA con rilevazione di anti-HBe in due misurazioni sieriche consecutive ripetute ad almeno 3-6 mesi di distanza) o fino a sier conversione dell'HBs o perdita di efficacia.
- In pazienti HBeAg-negativi, il trattamento deve essere somministrato almeno fino alla sier conversione dell'HBs o se c'è evidenza di perdita di efficacia.

Insufficienza renale

Non è necessario un aggiustamento della dose raccomandata di telbivudina nei pazienti con clearance della creatinina ≥ 50 ml/min. L'aggiustamento dell'intervallo di dose è richiesto nei pazienti con

clearance della creatinina < 50 ml/min., compresi i pazienti con patologia renale allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi, come indicato di seguito:

Tabella 1 **Aggiustamento dell'intervallo di dose di Sebivo in pazienti con insufficienza renale**

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose di telbivudina
≥ 50	600 mg una volta al giorno
30-49	600 mg una volta ogni 48 ore
< 30 (che non richiedono dialisi)	600 mg una volta ogni 72 ore
ESRD*	600 mg una volta ogni 96 ore

* patologia renale allo stadio terminale

La modifica della dose proposta si basa su estrapolazioni e potrebbe non essere ottimale. La sicurezza e l'efficacia di queste linee guida per l'aggiustamento dell'intervallo di dose non sono state valutate clinicamente. Pertanto, in tali pazienti la risposta clinica al trattamento e la funzione renale devono essere tenute sotto stretta osservazione.

Pazienti con patologia renale allo stadio terminale

Nei pazienti con ESRD, Sebivo deve essere somministrato dopo l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose raccomandata di Sebivo nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Bambini e adolescenti

L'uso di Sebivo non è raccomandato nei bambini al di sotto di 16 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani (età superiore a 65 anni)

Non sono disponibili dati che sostengano una raccomandazione di dosaggio specifica per i pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravi esacerbazioni acute dell'epatite cronica B sono relativamente frequenti e sono caratterizzate da un innalzamento transitorio delle ALT sieriche. Dopo l'inizio del trattamento antivirale, in alcuni pazienti possono aumentare le ALT sieriche mentre i livelli sierici di HBV DNA diminuiscono (vedere paragrafo 4.8). In media, trascorrono 4-5 settimane prima dell'insorgenza di una esacerbazione nei pazienti trattati con telbivudina. Nel complesso, gli aumenti delle ALT si sono verificati più frequentemente nei pazienti HBeAg-positivi rispetto ai pazienti HBeAg-negativi. Nei pazienti con patologia epatica compensata, questo innalzamento delle ALT sieriche non è in genere accompagnato da livelli elevati di bilirubina sierica o da altri segni di scompenso epatico. Il rischio di scompenso epatico – e di una successiva riacutizzazione dell'epatite – può essere maggiore nei pazienti con cirrosi. Tali pazienti devono essere pertanto tenuti sotto attenta osservazione.

Sono state inoltre riportate esacerbazioni dell'epatite nei pazienti che hanno terminato il trattamento per l'epatite B. I picchi di incremento delle ALT dopo il trattamento sono di solito associati ad innalzamenti dei livelli sierici di HBV DNA e la maggior parte di questi casi è risultata auto-limitante. Nonostante ciò, sono state anche segnalate esacerbazioni gravi, e talvolta fatali della patologia dopo il trattamento.

Pertanto, la funzione epatica deve essere controllata a intervalli regolari, con un follow-up sia clinico che di laboratorio, per almeno 6 mesi dopo l'interruzione della terapia per l'epatite B.

Con l'uso di analoghi nucleosidici/nucleotidici sono stati segnalati episodi di acidosi lattica (in assenza di ipossia), talvolta fatali, e di solito associati a grave epatomegalia e steatosi. Dato che la telbivudina è un analogo nucleosidico, questo rischio non può essere escluso. Il trattamento con analoghi nucleosidici deve essere interrotto in caso di rapido aumento dei livelli di aminotransferasi, di epatomegalia progressiva o di acidosi metabolica/lattica di eziologia sconosciuta. Sintomi digestivi di natura benigna, quali nausea, vomito e dolore addominale, potrebbero indicare lo sviluppo di acidosi lattica. Casi gravi, talvolta con esito fatale, sono stati associati a pancreatite, insufficienza epatica/steatosi epatica, insufficienza renale e livelli più elevati di lattato sierico. Deve essere usata cautela nel prescrivere analoghi nucleosidici a pazienti (in particolare in donne obese) con epatomegalia, epatite o altri fattori di rischio noti di patologia epatica. Questi pazienti devono essere seguiti attentamente.

Effetti muscolari

Sono stati riportati casi di miopatia e di mialgia con l'uso di telbivudina dopo diverse settimane-mesi dall'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.8).

La miopatia, definita come persistente dolore muscolare senza causa e persistente e/o debolezza muscolare indipendentemente dal grado di aumento dei livelli di creatinichinasi, deve essere presa in considerazione nei pazienti che presentano mialgia diffusa, dolorabilità o debolezza muscolare senza causa. Tra i pazienti con miopatia associata a telbivudina, non c'è stato un quadro uniforme rispetto al grado o al tempo di aumento della creatinichinasi. Inoltre, non sono noti i fattori predisponenti allo sviluppo di miopatia nei soggetti che assumono telbivudina. I pazienti devono essere avvertiti di segnalare immediatamente la comparsa di persistenti e inspiegabili mialgie, dolore, dolorabilità o debolezza muscolare. La terapia con telbivudina deve essere interrotta se viene diagnosticata una miopatia.

Non è noto se con la somministrazione concomitante di altri medicinali associati a miopatia (es. statine, fibrati o ciclosporina) il rischio di miopatia durante il trattamento con telbivudina sia aumentato. I medici che prendono in considerazione il trattamento concomitante con altri agenti associati a miopatia devono valutare attentamente i benefici e i rischi potenziali e devono tenere sotto osservazione i pazienti per qualsiasi segno o sintomo di dolore muscolare senza causa, dolorabilità o debolezza inspiegabili.

Neuropatia periferica

La neuropatia periferica è stata riportata con frequenza non comune in pazienti trattati con telbivudina. Se si sospetta neuropatia periferica, deve essere riconsiderata l'opportunità del trattamento con telbivudina (vedere paragrafo 4.8).

E' stato osservato un aumento del rischio di neuropatia periferica quando telbivudina e interferone alfa-2a pegilato sono somministrati in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Non si può escludere un aumento di tale rischio per altri interferoni alfa (pegilato o standard). Ad oggi inoltre non è stato dimostrato il beneficio della combinazione di telbivudina con interferone alfa (pegilato o standard).

Funzione renale

La telbivudina è eliminata principalmente per escrezione renale, pertanto si raccomanda un aggiustamento dell'intervallo di dose nei pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min, compresi i pazienti emodializzati. L'efficacia dell'aggiustamento dell'intervallo di dose non è stata valutata clinicamente. Pertanto, la risposta virologica deve essere tenuta sotto stretta osservazione nei pazienti a cui viene aumentato l'intervallo di dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti con cirrosi non scompensata

A causa della disponibilità di dati limitati (circa il 3% dei pazienti arruolati era cirrotico), la telbivudina deve essere utilizzata con particolare cautela in pazienti cirrotici. Questi pazienti devono essere

attentamente monitorati per i parametri clinici, biochimici e virologici associati all'epatite B durante il trattamento e dopo l'interruzione del trattamento.

Pazienti con cirrosi scompensata

Non esistono dati di efficacia e di sicurezza in pazienti con cirrosi scompensata. Sebivo non è indicato in pazienti con cirrosi scompensata.

Pazienti con infezione da HBV resistente agli antivirali

Le evidenze disponibili non sostengono l'uso di telbivudina in monoterapia nei pazienti con infezione da virus dell'epatite B con accertata resistenza alla lamivudina. *In vitro*, la telbivudina è attiva nei confronti del ceppo HBV singolo mutante M204V, ma non nei confronti dei ceppi HBV doppio mutante M204V/L180M o mutante M204I (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia della telbivudina nei confronti di HBV portatore della mutazione M204V non è stata stabilita negli studi clinici.

Non ci sono dati sul trattamento con telbivudina in pazienti con accertata infezione da virus dell'epatite B resistente ad adefovir. *In vitro*, la telbivudina è attiva nei confronti dei ceppi HBV mutanti N236T. In coltura cellulare l'HBV che codifica la sostituzione A181V associata alla resistenza ad adefovir ha mostrato una riduzione della sensibilità a telbivudina da 3 a 5 volte.

Nello studio pivotal il tasso di resistenza alla telbivudina confermato genotipicamente è stato del 2,7% a 48 settimane.

Pazienti sottoposti a trapianto di fegato

La sicurezza e l'efficacia di telbivudina in pazienti sottoposti a trapianto di fegato non sono note.

Popolazioni speciali

Sebivo non è stato studiato in pazienti con epatite B coinfezioni (es. pazienti coinfezioni da virus dell'immunodeficienza umana [HIV], virus dell'epatite C [HCV] o virus dell'epatite D [HDV]).

Pazienti anziani

Gli studi clinici sulla telbivudina non comprendevano un numero di pazienti di età ≥ 65 anni sufficiente per stabilire se rispondessero in modo diverso dai soggetti più giovani. In generale, deve essere usata cautela nella prescrizione di Sebivo a pazienti anziani, in considerazione della maggiore frequenza di riduzione della funzionalità renale per patologia concomitante o per l'uso concomitante di altri medicinali.

Generali

I pazienti devono essere avvertiti che il trattamento con Sebivo non ha mostrato di ridurre il rischio di trasmissione del HBV attraverso il contatto sessuale o la contaminazione con il sangue.

Non si raccomanda l'uso di telbivudina con lamivudina perché in uno studio di fase II, la risposta al trattamento osservata con la terapia combinata di telbivudina e lamivudina è stata inferiore rispetto alla risposta con la sola telbivudina.

Non ci sono attualmente dati di efficacia e di sicurezza per altre combinazioni antivirali con telbivudina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché la telbivudina viene eliminata principalmente per escrezione renale, la co-somministrazione di Sebivo con sostanze che influiscono sulla funzione renale (come aminoglicosidi, diuretici dell'ansa, composti del platino, vancomicina, amfotericina B) può alterare le concentrazioni plasmatiche della telbivudina e/o della sostanza somministrata congiuntamente. L'associazione della telbivudina con questi medicinali deve essere usata con cautela. La farmacocinetica della telbivudina allo steady-state è

rimasta inalterata dopo somministrazione ripetuta in associazione con lamivudina, adefovir dipivoxil, ciclosporina o interferone alfa-2a pegilato. Non è stato possibile trarre alcuna conclusione definitiva riguardo agli effetti della telbivudina sulla farmacocinetica dell'interferone pegilato a causa dell'elevata variabilità interindividuale delle concentrazioni di interferone alfa-2a pegilato. Uno studio clinico che valutava la combinazione di telbivudina, 600 mg al giorno, e interferone alfa-2a pegilato, 180 microgrammi una volta alla settimana somministrato per via sottocutanea, ha mostrato che questa combinazione è associata ad un aumento del rischio di sviluppare neuropatia periferica. Non è noto il meccanismo alla base di questi eventi (vedere paragrafo 4.4).

Telbivudina non è un substrato, un inibitore o un induttore del sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP450) (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, per Sebivo il potenziale di interazioni farmacologiche mediate dal CYP450 è basso.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per la telbivudina non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Gli studi su femmine gravide di ratti e conigli hanno mostrato che la telbivudina attraversa la placenta. Gli studi su coniglie gravide hanno evidenziato parto prematuro e/o aborto secondari a tossicità nella madre. Sebivo deve essere usato in gravidanza solo se il beneficio per la madre supera il potenziale rischio per il feto.

Non ci sono dati sull'effetto della telbivudina riguardo la trasmissione dell'HBV da madre al neonato. Pertanto, si deve intervenire in modo appropriato per prevenire l'acquisizione neonatale dell'infezione da HBV.

La telbivudina è escreta nel latte del ratto. Non è noto se la telbivudina sia escreta nel latte umano. Le donne che assumono Sebivo non devono allattare al seno.

Non ci sono dati clinici sugli effetti della telbivudina sulla fertilità maschile o femminile. Negli studi di tossicologia riproduttiva, nelle femmine o nei maschi di ratto non è stata osservata alcuna evidenza di alterazione della fertilità con esposizioni sistemiche pari a circa 14 volte quelle osservate nell'uomo alla dose terapeutica.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione delle reazioni avverse si basa principalmente su un singolo studio (007 GLOBE) nel quale 1.367 pazienti con epatite cronica B sono stati trattati in doppio cieco con telbivudina 600 mg/die (n = 680) o lamivudina (n = 687) fino a 104 settimane.

Le reazioni avverse maggiormente segnalate sono state classificate di gravità lieve o moderata.

La Tabella 2 elenca le reazioni avverse registrate nelle prime 52 settimane di trattamento nello studio 007 GLOBE secondo classificazione per sistemi e organi, utilizzando la seguente convenzione: comune (=1/100, <1/10); non comune (=1/1.000, <1/100); raro (=1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Reazioni avverse cliniche nei pazienti con epatite cronica B, trattati con telbivudina 600 mg, segnalate entro la settimana 52 nello studio 007 GLOBE*

Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiri, cefalea
Non comune	Neuropatia periferica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	
Comune	Aumento di amilasi ematica, diarrea, aumento di lipasi ematica, nausea, dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Aumento della creatinfosfochinasi ematica
Non comune	Artralgia, mialgia, miopatia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Affaticamento
Non comune	Malessere
Patologie epatobiliari	
Comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi ematica

* A causa della dimensione del campione dello studio GLOBE c'è un numero insufficiente di pazienti per individuare eventi rari e molto rari.

Entro la settimana 52 si sono verificati innalzamenti della creatininchinasi di grado 3/4 ($> 7 \times \text{ULN}$) nel 7,5% dei pazienti trattati con telbivudina e nel 3,1% dei pazienti trattati con lamivudina. L'aumento della creatininchinasi è stato, per la maggior parte, asintomatico e i valori sono solitamente diminuiti entro la visita successiva con la continuazione del trattamento. Nello studio pivotal, in entrambi i gruppi di trattamento valori maggiori di CK pre-trattamento e la razza Caucasica sono stati identificati come fattori predittivi per innalzamenti di Grado 3/4 durante il primo anno di trattamento.

Complessivamente l'incidenza di incremento delle ALT di Grado 3/4 rispetto al basale alla settimana 52 è stata 2,6% nei pazienti trattati con telbivudina e 4,6% nei pazienti trattati con lamivudina. L'incidenza dei picchi di incremento di alanina aminotransferasi (ALT) nei due bracci di trattamento viene descritta ulteriormente nelle seguenti Tabelle 3 (dal basale alla settimana 24) e 4 (dalla settimana 24 alla settimana 52).

Tabella 3 Analisi dei picchi di incremento delle ALT durante il trattamento fino alla settimana 24²

	HBeAg-positivi		HBeAg-negativi	
	Lamivudina n = 455	Telbivudina n = 445	Lamivudina n = 232	Telbivudina n = 235
Classificazione dei picchi di ALT	%	%	%	%
Grado 1: ALT = 2 x Basale & = 2 x ULN ¹	6,6	7,6	1,7	1,3
Grado 2: ALT = 3 x Basale & = 3 x ULN	2,4	3,1	0	0
Grado 3: ALT = 500 IU/l & = 2 x Basale	3,5	3,1	0,4	0,9
Grado 4: ALT = 2 x Basale & bilirubina = 2 x Basale & = 2 x ULN	0	0	0	0
Totale alla fine della settimana 24	12,5	13,9	2,2	2,1

¹ ULN: Limite superiore di normalità

² Comprende incrementi delle ALT che si sono verificati dopo la prima dose e prima o durante la settimana 24.

Tabella 4 Analisi dei picchi di incremento delle ALT durante il trattamento dalla settimana 24 alla settimana 52²

	HBeAg-positivi		HBeAg-negativi	
	Lamivudina n = 455	Telbivudina n = 445	Lamivudina n = 232	Telbivudina n = 235
Classe di incremento di ALT	%	%	%	%
Grado 1: ALT = 2 x Basale & = 2 x ULN ¹	1,1	0,4	0,9	0
Grado 2: ALT = 3 x Basale & = 3 x ULN	1,1	0,2	3,4	0
Grado 3: ALT = 500 IU/l & = 2 x Basale	1,5	0,2	0,4	0
Grado 4: ALT = 2 x Basale & bilirubina = 2 x Basale & = 2 x ULN	0,7	0	0	0
Totale da settimana 24 a settimana 52	4,4	0,9	4,7	0

¹ ULN: Limite superiore di normalità

² Comprende incrementi delle ALT che si sono verificati dopo la settimana 24 e prima o durante la settimana 52.

Durante il trattamento, si raccomanda il monitoraggio periodico della funzione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Esacerbazioni dell'epatite B dopo l'interruzione del trattamento

Esacerbazioni acute gravi dell'epatite B sono state riportate in pazienti che avevano interrotto la terapia contro l'epatite B (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono informazioni sul sovradosaggio intenzionale della telbivudina, ma a un soggetto è stato somministrato inavvertitamente un dosaggio eccessivo che è risultato asintomatico. Dosi testate fino a 1.800 mg/die, tre volte superiori alla dose giornaliera raccomandata, sono state ben tollerate. Non è stata determinata una dose massima tollerata di telbivudina. In caso di sovradosaggio, Sebivo deve essere sospeso e deve essere istituito un trattamento di supporto generale appropriato secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale per uso sistemico, codice ATC: J05AF11

La telbivudina è un analogo nucleosidico sintetico della timidina attivo contro l'HBV DNA polimerasi. È efficientemente fosforilata dalle chinasi cellulari nella forma attiva trifosfato, che ha un'emivita intracellulare di 14 ore. Telbivudina-5'-trifosfato inibisce la HBV DNA polimerasi (trascrittasi inversa) competendo con il substrato naturale, timidina 5'-trifosfato. L'incorporazione della telbivudina-5'-trifosfato nel DNA virale causa l'interruzione della catena del DNA, con conseguente inibizione della replicazione dell'HBV. La telbivudina è un inibitore della sintesi sia del primo filamento ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) che del secondo filamento ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$) di HBV, e mostra una netta preferenza per l'inibizione della produzione del secondo filamento. Viceversa, la telbivudina-5'-trifosfato, a concentrazioni fino a 100 μM , non ha inibito la DNA polimerasi cellulare α , β , o γ . Nei saggi sulla struttura mitocondriale, sulla funzione e sul contenuto di DNA, la telbivudina non ha avuto

effetto tossico apprezzabile a concentrazioni fino a 10 μM e non ha aumentato la produzione di acido lattico *in vitro*.

L'attività antivirale *in vitro* della telbivudina è stata valutata nella linea cellulare 2.2.15 di epatoma umano che esprime l'HBV. La concentrazione di telbivudina che ha efficacemente inibito il 50% della sintesi virale (EC_{50}) è stata di circa 0,2 μM . L'attività antivirale della telbivudina è specifica per il virus dell'epatite B ed hepadnavirus correlati. Telbivudina non è attiva nei confronti dell'HIV.

Esperienza clinica

La sicurezza e l'efficacia di Sebivo sono state stabilite nello studio 007 GLOBE, uno studio di fase III multinazionale, in doppio cieco, randomizzato, su telbivudina in confronto a lamivudina, per un periodo di trattamento fino a 104 settimane in 1.367 pazienti affetti da epatite cronica B HBeAg-positivi e HBeAg-negativi mai trattati con nucleosidi. La maggioranza della popolazione arruolata era di origine Asiatica. I genotipi HBV più frequenti erano B (26%) e C (51%). Un numero esiguo (totale pari a 98) di pazienti Caucasicci sono stati trattati con la telbivudina. L'analisi primaria dei dati è stata condotta dopo che tutti i pazienti avevano raggiunto la settimana 52.

Pazienti HBeAg-positivi: L'età media dei pazienti era di 32 anni, il 74% era di sesso maschile, l'82% era asiatico, il 12% caucasico e il 6% era stato sottoposto in precedenza a terapia con interferone alfa.

Pazienti HBeAg-negativi: L'età media dei pazienti era di 43 anni, il 79% era di sesso maschile, il 65% era asiatico, il 23% caucasico e l'11% era stato sottoposto in precedenza a terapia con interferone alfa.

Gli endpoint di efficacia clinica e virologica sono stati valutati separatamente nelle popolazioni di pazienti HBeAg-positivi e HBeAg-negativi. L'endpoint primario di risposta terapeutica è stato un endpoint sierologico composito che richiede la soppressione dell'HBV DNA a $< 5 \log_{10}$ copie/ml, congiuntamente a perdita di HBeAg sierico o a normalizzazione delle ALT. Gli endpoint secondari comprendevano la risposta istologica, la normalizzazione delle ALT e diversi criteri di misura dell'efficacia antivirale.

Indipendentemente dalle caratteristiche basali, la maggior parte dei pazienti che assumeva Sebivo ha evidenziato una risposta istologica, virologica, biochimica e sierologica al trattamento. Livelli di ALT al basale $> 2 \times \text{ULN}$ e HBV DNA al basale $< 9 \log_{10}$ copie/ml sono stati associati a tassi più elevati di sieroconversione eAg in pazienti HBeAg-positivi. Pazienti che avevano raggiunto livelli di HBV DNA $< 3 \log_{10}$ copie/ml entro la settimana 24 hanno avuto una risposta ottimale al trattamento; viceversa i pazienti con livelli di HBV DNA $> 4 \log_{10}$ copie/ml a 24 settimane hanno avuto esiti meno favorevoli alla settimana 52.

Nei pazienti HBeAg-positivi, la telbivudina è stata superiore alla lamivudina nella risposta terapeutica (75,3% vs. 67,0% di responder; $p = 0,0047$). Nei pazienti HBeAg-negativi, la telbivudina è stata non inferiore alla lamivudina (75,2% e 77,2% di responder; $p = 0,6187$). L'etnia caucasica è stata associata ad una minore risposta al trattamento ad entrambi gli agenti antivirali utilizzati nello studio GLOBE; tuttavia la popolazione di pazienti Caucasicci è stata molto limitata ($n = 98$).

Alla settimana 24, 203 soggetti HBeAg-positivi e 178 soggetti HBeAg-negativi hanno raggiunto livelli di HBV DNA non rilevabili. Di questi soggetti HBeAg positivi, il 95% ha raggiunto HBV DNA non rilevabile, il 39% ha raggiunto la sieroconversione HBeAg, il 90% ha raggiunto la normalizzazione delle ALT alla settimana 52 e lo 0,5% ha manifestato resistenza alla settimana 48. Analogamente, fra i soggetti HBeAg-negativi, il 96% ha raggiunto HBV DNA non rilevabile, il 79% ha raggiunto la normalizzazione delle ALT alla settimana 52 e lo 0% ha manifestato resistenza alla settimana 48.

I criteri selezionati di misurazione degli esiti virologici, biochimici e sierologici sono indicati nella Tabella 5 e la risposta istologica nella Tabella 6.

Tabella 5 Endpoint virologici, biochimici e sierologici alla settimana 52 (studio 007 GLOBE)

Parametro di risposta	HBeAg-positivi (n = 921)		HBeAg-negativi (n = 446)	
	Telbivudina 600 mg (n = 458)	Lamivudina 100 mg (n = 463)	Telbivudina 600 mg (n = 222)	Lamivudina 100 mg (n = 224)
Riduzione media di HBV DNA rispetto al basale (log ₁₀ copie/ml) ± SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% di pazienti HBV DNA negativi mediante PCR	60% *	40%	88% *	71%
Normalizzazione ALT ⁴	77%	75%	74%	79%
Sieroconversione di HBeAg ⁴	23%	22%	-	-
Perdita di HBeAg ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Errore standard della media

² Test PCR COBAS AmpliCor® Roche (limite inferiore di quantificazione ≤ 300 copie/ml).

³ HBeAg-positivi n = 443 e 444, HBeAg-negativi n = 219 e 219, sia per i gruppi telbivudina che lamivudina, rispettivamente. La differenza nelle popolazioni è causata dall'uscita dei pazienti dallo studio e dalla mancata valutazione dell'HBV DNA alla settimana 52.

⁴ HBeAg-positivi n = 440 e 446, HBeAg-negativi n = 203 e 207, per i gruppi telbivudina e lamivudina, rispettivamente. Normalizzazione delle ALT valutata solo nei pazienti con ALT > ULN al basale.

⁵ n = 432 e 442, per i gruppi telbivudina e lamivudina, rispettivamente. Sieroconversione e perdita di HBeAg valutate solo nei pazienti con HBeAg rilevabile al basale.

*p < 0,0001

Tabella 6 Miglioramento istologico e variazione del punteggio di fibrosi secondo Ishak alla settimana 52 (studio 007 GLOBE)

	HBeAg-positivi (n = 921)		HBeAg-negativi (n = 446)	
	Telbivudina 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudina 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudina 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudina 100 mg (n = 207) ¹
Risposta istologica²				
Miglioramento	71% *	61%	71%	70%
Assenza di miglioramento	17%	24%	21%	24%
Punteggio di fibrosi secondo Ishak³				
Miglioramento	42%	47%	49%	45%
Nessun cambiamento	39%	32%	34%	43%
Peggioramento	8%	7%	9%	5%
Biopsia mancante alla settimana 52	12%	15%	9%	7%
¹ Pazienti con = una dose del farmaco in studio con biopsia epatica al basale valutabile e punteggio dell'indice di attività istologica (HAI) di Knodell > 3 al basale.				
² Risposta istologica definita come riduzione = 2 punti del punteggio di attività necroinfiammatoria di				

Knodell rispetto al basale, senza peggioramento del punteggio di fibrosi di Knodell.

³ Per il punteggio di fibrosi di Ishak, miglioramento misurato come riduzione = 1 punto del punteggio di fibrosi di Ishak rispetto al basale alla settimana 52.

*p = 0,0024

Resistenza clinica

E' stato osservato un rebound virologico (aumento $\geq 1 \log_{10}$ dal nadir) nel 6% (27/458) dei pazienti HBeAg-positivi e nel 2% (5/222) dei pazienti HBeAg-negativi che hanno assunto la telbivudina entro la settimana 48. L'analisi dei pazienti con rebound virologico ha indicato che, tra i pazienti HBeAg-positivi e HBeAg-negativi, rispettivamente il 5% (23/458) e il 2% (5/222) di quelli che hanno assunto la telbivudina hanno avuto un rebound virologico con mutazioni di resistenza dell'HBV rilevabili. Le evidenze genotipiche e fenotipiche hanno identificato rtM204I, da sola o in associazione con rtL80I/V, come la mutazione di resistenza chiave.

Alla settimana 48, rispettivamente 145/458 (32%) e 15/222 (7%) dei pazienti HBeAg-positivi e HBeAg-negativi trattati con telbivudina avevano HBV DNA = 1.000 copie/ml. L'analisi genotipica dei campioni di siero prelevati da questa sottopopolazione di pazienti ha identificato 41 pazienti con sostituzioni aminoacidiche M204I (da solo o con rtL80), nonché mutazioni non associate a rebound virale (rtA181T, T/A/S, n = 16). L'unica mutazione associata a rebound virologico (aumento HBV DNA = 1 \log_{10} dal nadir) è stata rtM204I.

Resistenza crociata

E' stata osservata resistenza crociata tra gli analoghi nucleosidici HBV (vedere paragrafo 4.4). Nei saggi cellulari, ceppi di HBV lamivudina resistenti contenenti la mutazione rtM204I o la doppia mutazione rtL180M/rtM204V avevano una sensibilità alla telbivudina ridotta di = 1.000 volte. La telbivudina ha conservato attività fenotipica *wild type* (riduzione 1,2 volte) rispetto mutazione associata a resistenza alla lamivudina rtM204V da sola. L'HBV codificante per le sostituzioni associate a resistenza ad adefovir rtN236T o rtA181 è rimasto sensibile alla telbivudina. L'HBV codificante per la sostituzione associata a resistenza ad adefovir A181V ha mostrato una suscettibilità alla telbivudina ridotta da 3 a 5 volte in colture cellulari (vedere paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della telbivudina in somministrazione singola e ripetuta è stata valutata in soggetti sani e in pazienti con epatite cronica B. La farmacocinetica della telbivudina non è stata valutata alla dose raccomandata di 600 mg in pazienti con epatite cronica B. Tuttavia la farmacocinetica della telbivudina è simile nelle due popolazioni.

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale di una dose singola di 600 mg di telbivudina in soggetti sani (n = 42), il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di telbivudina era $3,2 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ (media \pm DS) e si è verificato a una mediana di 3,0 ore dopo la somministrazione. L'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo della telbivudina (AUC_{0-8}) era $28,0 \pm 8,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (media \pm DS). La variabilità interindividuale (CV%) per i parametri di esposizione sistemica (C_{max} , AUC) è stata tipicamente di circa 30%.

Effetto del cibo sull'assorbimento orale

L'assorbimento e l'esposizione della telbivudina sono rimasti inalterati quando una dose singola di 600 mg è stata somministrata con cibo.

Distribuzione

In vitro il legame della telbivudina alle proteine plasmatiche umane è basso (3,3%).

Biotrasformazione

Non sono stati rilevati metaboliti della telbivudina dopo somministrazione di ¹⁴C-telbivudina nell'uomo. La telbivudina non è un substrato, un inibitore o un induttore del sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP450).

Eliminazione

Dopo il raggiungimento del picco di concentrazione, la disponibilità plasmatica della telbivudina si riduce in modo biesponenziale con un'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2}$) di $41,8 \pm 11,8$ ore. La telbivudina è eliminata principalmente per escrezione urinaria di sostanza immodificata. La clearance renale della telbivudina si avvicina alla normale velocità di filtrazione glomerulare, suggerendo che la filtrazione è il principale meccanismo di escrezione. Dopo una dose orale singola di 600 mg di telbivudina, circa il 42% della dose viene recuperato nelle urine nell'arco di 7 giorni. Dato che l'escrezione renale è la via prevalente di eliminazione, i pazienti con disfunzione renale da moderata a grave e i pazienti in emodialisi richiedono un aggiustamento dell'intervallo di dose (vedere paragrafo 4.2).

Linearità/non-linearità

La farmacocinetica della telbivudina è proporzionale alla dose nell'intervallo da 25 a 1.800 mg. Lo steady state è stato raggiunto dopo 5-7 giorni di monosomministrazione giornaliera con un accumulo di circa 1,5 volte nell'esposizione sistemica, suggerendo un'emivita effettiva di accumulo di circa 15 ore. Dopo una monosomministrazione giornaliera di telbivudina 600 mg, le concentrazioni plasmatiche di valle allo steady state erano approssimativamente di 0,2-0,3 µg/ml.

Popolazioni speciali

Sesso

Non ci sono differenze significative legate al sesso nella farmacocinetica della telbivudina.

Razza

Non ci sono differenze significative legate alla razza nella farmacocinetica della telbivudina.

Pediatria e geriatria

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica su soggetti pediatrici o anziani.

Insufficienza renale

La farmacocinetica della telbivudina dopo dose singola (200, 400 e 600 mg) è stata valutata in pazienti (senza epatite cronica B) con diversi gradi di insufficienza renale (valutata mediante clearance della creatinina). Sulla base dei risultati riportati nella Tabella 7, si raccomanda l'aggiustamento dell'intervallo di dose per la telbivudina nei pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min. (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Tabella 7 Parametri di farmacocinetica (media \pm DS) della telbivudina in soggetti con diverso grado di funzionalità renale

	Funzionalità renale (clearance della creatinina in ml/min.)				
	Normale (> 80) (n = 8) 600 mg	Lieve (50-80) (n = 8) 600 mg	Moderata (30-49) (n = 8) 400 mg	Grave (< 30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Emodialisi (n = 6) 200 mg
C_{max} (µg/ml)	$3,4 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$
AUC_{0-8} (µg•h/ml)	$28,5 \pm 9,6$	$32,5 \pm 10,1$	$36,0 \pm 13,2$	$32,5 \pm 13,2$	$67,4 \pm 36,9$
CL_{RENALE} (ml/min)	$126,7 \pm 48,3$	$83,3 \pm 20,0$	$43,3 \pm 20,0$	$11,7 \pm 6,7$	-

Pazienti con insufficienza renale in emodialisi

L'emodialisi (fino a 4 ore) riduce l'esposizione sistemica alla telbivudina di circa il 23%. Dopo un aggiustamento dell'intervallo di dose per la clearance della creatinina, non è necessaria un'ulteriore modifica della dose durante l'emodialisi di routine (vedere paragrafo 4.2). La telbivudina deve essere somministrata dopo l'emodialisi.

Insufficienza epatica

La farmacocinetica della telbivudina dopo una dose singola di 600 mg è stata studiata in pazienti (senza epatite cronica B) con diversi gradi di insufficienza epatica. Non ci sono stati cambiamenti nella farmacocinetica della telbivudina in soggetti con alterata funzionalità epatica rispetto a soggetti senza alterazione della funzione epatica. I risultati di questi studi indicano che non è necessario un aggiustamento del dosaggio per i pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. La telbivudina non ha evidenziato potenziale carcinogenico. Nei test standard di tossicologia riproduttiva, non è stata osservata evidenza di un effetto tossico diretto della telbivudina. Nel coniglio, dosi di telbivudina tali da fornire livelli di esposizione pari a 37 volte a quelli osservati nell'uomo alla dose terapeutica (600 mg) sono stati associati a un aumento dell'incidenza di aborto e di parto prematuro. Questo effetto è stato ritenuto secondario alla tossicità materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Povidone

Sodio amido glicolato

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Film di rivestimento della compressa

Titanio diossido (E 171)

Macrogol

Talco

Ipromellosa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio.

Confezioni: 28 o 98 compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24.04.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

RCP adottato dal CHMP del 24 gennaio 2009 in attesa di Decisione della Commissione