NOVARTIS

سيبيڤو®

التركيب
المادة الفعالة: تيلبيفودين.

سواغات الأقراص:
صميم القرص: سيليلوز دقيق التبلور، بوفيدون، صوديوم نشا جلايكولات، ستيارات ماغنسيوم، سيليكا غروانية لامائية
غلاف القرص: ثاني أكسيد التيتانيوم (E 171)، ماكروجول، تلك، هيبروميلوز.

سواغات المحلول الذي يؤخذ بالفم: حمض سيتريك لامائي، حمض بنزويك، نكهة فاكهة الباشن فروت، ساكارين صوديوم ، هيدروكسيد صوديوم، ماء منقى.
قد تختلف المعلومات في بعض البلاد.

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة
أقراص مغلَّفة ٦٠٠ مجم.
محلول يؤخذ بالفم يحتوي على ٢٠ مجم تيلبيفودين في المللتر. سائل رائق، عديم اللون إلى أصفر فاتح، بنكهة الباشن فروت.

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات الممكنة
علاج الالتهاب الكبدي المزمن B في المرضى الذين لديهم دليل على انتساخ فيروسي والتهاب كبدي نشط. هذا الداعي للاستعمال مبني على الاستجابات الفيروسية، والسيرولوجية، والبيوكيميائية، والهستولوجية، في المرضى البالغين الذين لديهم التهاب كبدي مزمن B معاوض مع أنتيجين HBeAg موجب أو سالب (انظر "**الدراسات الإكلينيكية**").
يجب وضع النقاط التالية في الاعتبار قبل البدء في استعمال سيبيڤو:
- في المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg موجب، يتم بدء العلاج فقط إذا كان HBV DNA عند خط البداية < ٩ لوغاريتم١٠ نسخة/ ملليلتر، وكان ALT ≥ ٢ × ULN.
- في المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg سالب، يتم بدء العلاج فقط إذا كان HBV DNA عند خط البداية < ٧ لوغاريتم١٠ نسخة/ ملليلتر.

لم تُجرَ حتى الآن أي دراسات على أمان وفاعلية تيلبيفودين في مرضى الزرع الكبدي أو في مرضى الالتهاب الكبدي المزمن B اللامعاوض.

الجرعة وطريقة الاستعمال
البالغون
الجرعة الموصى بها لعلاج الالتهاب الكبدي المزمن B هي ٦٠٠ مجم مرة واحدة يومياً. يمكن تناول سيبيڤو مع الطعام أو بدونه.
يمكن التفكير في استعمال المحلول الذي يؤخذ بالفم في المرضى الذين يجدون صعوبة في بلع الأقراص.
نظرا لمخاطرة ارتفاع معدلات حدوث مقاومة مع العلاج المطوَّل في المرضى الذين لديهم إخماد فيروسي غير كامل، فلا ينبغي بدء العلاج إلا بعد التحقق من معايير HBV DNA عند خط البداية (انظر "**دواعي الاستعمال/ الاستخدامات الممكنة**").

المراقبة ومدة العلاج
لقد وُجد أن الاستجابة العلاجية عند الأسبوع ٢٤ هي مؤشر جيد للاستجابة طويلة الأجل (انظر "**الديناميكا الدوائية**" تحت "**الخواص والآثار**"). يتم مراقبة مستويات HBV DNA بعد ٢٤ أسبوعاً من العلاج للتأكد من الإخماد الفيروسي الكامل (HBV DNA أقل من ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر).
يتم إعطاء علاج بديل في المرضى الذين لديهم HBV DNA قابل للاكتشاف بعد ٢٤ أسبوعاً من العلاج.
يجب مراقبة HBV DNA كل ٦ شهور للتأكد من استمرار الاستجابة.
إذا وُجد أن HBV DNA موجب لدى المريض في أي وقت بعد الاستجابة الابتدائية، يتم إعطاء علاج بديل. العلاج الأمثل هو الذي يتم توجيهه بواسطة اختبار المقاومة.
لم يتم بعد تحديد المدة المثلى للعلاج.

الضعف الكلوي
يمكن استعمال سيبيڤو لعلاج الالتهاب الكبدي المزمن B في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي. يتم تعديل الجرعة إما بخفض الجرعة اليومية من المحلول الذي يؤخذ بالفم، أو بإطالة الفترة بين الجرعات للأقراص. المحلول الذي يؤخذ بالفم مُفضَّل عن الأقراص لعلاج مرضى الضعف الكلوي.
لا يلزم تعديل الظجرعة الموصى بها في المرضى الذين لديهم تصفية الكرياتينين ≥ ٥٠ ملليلتر/ دقيقة (انظر "**الحرائك الدوائية**"). غير أنه يلزم تعديل الجرعة في المرضى الذين لديهم تصفية الكرياتينين < ٥٠ ملليلتر/ دقيقة، ويشمل ذلك مرضى المرحلة النهائية من المرض الكلوي (ESRD) الذين يُجرى لهم غسيل كلى، كما هو موضح أدناه (انظر **الجدول ١**). لم تُجرَ دراسة في هؤلاء المرضى على الجرعة الموصى بها (٦٠٠ مجم). التعديل الموصى به في الجرعة مبني على الاستكمال بالاستقراء للبيانات المستمدة من المرضى الذين لديهم درجات متفاوتة من خلل الوظيفة الكلوية، بما في ذلك ESRD. لم يتم بعد تقييم أمان وفاعلية إرشادات تعديل الجرعة في تجارب إكلينيكية من المرحلة ٣. تم إجراء دراسة للحرائك الدوائية للجرعة المفردة في المرضى الذين لديهم درجات متفاوتة من الضعف الكلوي لتحديد تعديل الجرعة الذي يتم الحصول عليه من خلال خفض الجرعة المفردة مع استخدام المحلول. يجب إجراء مراقبة دقيقة للفاعلية والأمان في مرضى الضعف الكلوي.

الجدول ١: تعديل جرعة سيبيڤو في مرضى الضعف الكلوي

تصفية الكرياتينين (ملليلتر/ دقيقة)	جرعة المحلول الذي يؤخذ بالفم (٢٠ مجم/ ملليلتر)	الأقراص المغلَّفة (١ قرص = ٦٠٠ مجم)
≥ ٥٠	٦٠٠ مجم مرة واحدة يومياً (٣٠ ملليلتر)	٦٠٠ مجم مرة واحدة يومياً
٣٠–٤٩	٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً (٢٠ ملليلتر)	٦٠٠ مجم مرة واحدة كل ٤٨ ساعة
< ٣٠ (لا يحتاج إلى غسيل كلى)	٢٠٠ مجم مرة واحدة يومياً (١٠ ملليلتر)	٦٠٠ مجم مرة واحدة كل ٧٢ ساعة
ESRD*	١٢٠ مجم مرة واحدة يومياً (٦ ملليلتر)	٦٠٠ مجم مرة واحدة كل ٩٦ ساعة

* المرحلة النهائية من المرض الكلوي

مرضى المرحلة النهائية من المرض الكلوي (ESRD)
في مرضى المرحلة النهائية من المرض الكلوي (ESRD)، يتم إعطاء سيبيڤو بعد غسيل الكلى (انظر "**الحرائك الدوائية**").

الضعف الكبدي
لا يلزم تعديل الجرعة الموصى بها من سيبيڤو في مرضى الضعف الكبدي (انظر "**الحرائك الدوائية**").

الأطفال (تحت ١٦ سنة من العمر)
لم تُجرَ دراسات في الأطفال تحت ١٦ سنة من العمر. لذلك، إلى حين توافر مزيد من المعلومات، لا يوصى باستعمال سيبيڤو في الأطفال.

المرضى المسنون (فوق ٦٥ سنة من العمر)
لا توجد بيانات تؤيد توصيات معينة بخصوص الجرعة للمرضى فوق ٦٥ سنة من العمر (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**").

موانع الاستعمال
الحساسية المفرطة تجاه المادة الفعالة أو أي من السواغات.
الجمع بين ٦٠٠ مجم تيلبيفودين يومياً و ١٨٠ ميكروجرام إنترفيرون ألفا- ٢أ بيجيلي (مرتبط ببولي إيثيلين جلايكول) مرة واحدة في الأسبوع (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**" و "**التآثرات**").

التحذيرات والاحتياطات
وردت تقارير عن نوبات تفاقم شديدة وحادة للالتهاب الكبدي B في المرضى الذين أوقفوا العلاج المضاد للالتهاب الكبدي B. يجب مراقبة الوظيفة الكبدية بشكل دقيق، من خلال المتابعة الإكلينيكية والمعملية، لمدة سنة واحدة على الأقل، في المرضى الذين يوقفون العلاج المضاد للالتهاب الكبدي B. وإذا لزم الأمر، يتم استئناف العلاج المضاد للالتهاب الكبدي B.
نوبات تفاقم الالتهاب الكبدي: من الشائع نسبياً حدوث نوبات تفاقم تلقائية للالتهاب الكبدي المزمن B، وهي تتصف بارتفاع عابر في إنزيم ALT في المصل. عقب بدء العلاج المضاد للفيروس، قد يرتفع إنزيم ALT في المصل لدى بعض المرضى بينما تنخفض مستويات HBV DNA في المصل (انظر "**الآثار المناوئة**"). في المتوسط، تمر ٤–٥ أسابيع قبل حدوث تفاقم في المرضى الذين يستعملون تيلبيفودين. في المرضى بمرض كبدي معاوض، هذا الارتفاع في إنزيم ALT في المصل يكون عادةً غير مصحوب بارتفاع مستويات البيليروبين في المصل أو لامعاوضة كبدية. قد ترتفع مخاطرة اللامعاوضة الكبدية – وما يلي ذلك من تفاقم الالتهاب الكبدي – في مرضى التليف الكبدي. لذلك يجب متابعة هؤلاء المرضى بشكل دقيق.
وردت أيضاً تقارير عن تفاقم الالتهاب الكبدي في المرضى الذين أنهوا علاج الالتهاب الكبدي B. حالات التفاقم بعد انتهاء العلاج تكون عادةً مصحوبة بارتفاع HBV DNA، وقد ثبت أن معظم هذه الحالات ذاتية التحكم. غير أنه قد وردت أيضاً تقارير عن حالات تفاقم خطيرة – وأحياناً قاتلة. لا توجد حتى الآن بيانات بشأن تيلبيفودين.
في المرضى الذين ليست لديهم خبرة عن النيوكليوزيد وعولجوا من الالتهاب الكبدي B بمستحضرات دوائية مماثلة، كان وسيط الزمن حتى حدوث التفاقم حوالي نصف سنة بعد العلاج. معظم هذه الحالات من التفاقم تم الإبلاغ عنها في مرضى لديهم الأنتيجين HBeAg سالب. يجب متابعة القياسات الإكلينيكية والمعملية للوظيفة الكبدية بصفة متكررة لمدة سنة واحدة على الأقل بعد انتهاء علاج الالتهاب الكبدي B. وعند اللزوم، قد يكون من المفيد استئناف علاج الالتهاب الكبدي B.
وردت تقارير عن حدوث حماض لاكتيكي وتضخم كبدي شديد مع تنكُّس دهني، بعضها أدى إلى الوفاة، عند استخدام محاكيات النيوكليوزيد/ النيوكليوتيد وحدها أو بالاشتراك مع مضادات الريتروفيروسات.
تم الإبلاغ عن حالات من الاعتلال العضلي بالارتباط باستعمال تيلبيفودين بعد عدة أسابيع إلى عدة شهور من بدء العلاج. وقد تم أيضاً الإبلاغ عن الاعتلال العضلي مع بعض المستحضرات الدوائية الأخرى في هذه المجموعة العلاجية. تم الإبلاغ عن حالات منعزلة من انحلال العضل المخطط أثناء استعمال تيلبيفودين في مرحلة ما بعد التسويق (انظر "خبرة ما بعد التسويق" تحت بند "**الآثار المناوئة**").
وردت تقارير عن حدوث ألم عضلي غير مصحوب بمضاعفات في المرضى الذين يتلقون تيلبيفودين (انظر "**الآثار المناوئة**"). الاعتلال العضلي، والذي يتم تعريفه بأنه آلام عضلية مستمرة وغير معروفة السبب و/أو ضعف عضلي بغض النظر عن درجة الارتفاعات في مستويات كرياتين كيناز (CK)، يجب أن يوضع في الاعتبار في أي مريض يحدث لديه ألم عضلي منتشر غير معروف السبب، أو إيلام عضلي، أو ضعف عضلي. في المرضى الذين لديهم اعتلال عضلي مرتبط بتيلبيفودين، لم يوجد نمط موحَّد بشأن درجة أو زمن حدوث الارتفاعات في CK. بالإضافة إلى ذلك، لا يُعرَف ما هي العوامل المؤهبة لحدوث الاعتلال العضلي في المرضى الذين يتلقون تيلبيفودين. يجب التنبيه على المرضى بالإبلاغ فوراً عن أي آلام عضلية، أو إيلام، أو ضعف غير معروف السبب. يوقف استعمال تيلبيفودين إذا تم تشخيص الاعتلال العضلي.
لا يُعرَف ما إذا كانت مخاطرة حدوث الاعتلال العضلي أثناء العلاج بالمستحضرات الدوائية في هذه المجموعة من الأدوية تزيد بالاستعمال المتزامن للمستحضرات الدوائية الأخرى المصحوبة باعتلال عضلي. على الأطباء الذين يفكرون في العلاج المتزامن بالمواد الأخرى المصحوبة باعتلال عضلي أن يوازنوا بدقة بين الفوائد المرجوة والمخاطر الكامنة، وأن يراقبوا المرضى من جهة أي علامات أو أعراض لألم عضلي، أو إيلام عضلي، أو ضعف عضلي غير معروف السبب.
في إحدى الدراسات، شوهدت زيادة في مخاطرة حدوث الاعتلال العصبي الطرفي عند الجمع بين ٦٠٠ مجم تيلبيفودين يومياً و ١٨٠ ميكروجرام إنترفيرون ألفا- ٢أ بيجيلي (مرتبط ببولي إيثيلين جلايكول) مرة واحدة في الأسبوع، بالمقارنة مع إعطاء تيلبيفودين بمفرده أو ١٨٠ ميكروجرام إنترفيرون ألفا- ٢أ بيجيلي مرة واحدة في الأسبوع بمفرده (انظر "**موانع الاستعمال**" و "**التآثرات**"). لا يمكن استبعاد هذه المخاطرة مع أنظمة الجرعة الأخرى من إنترفيرون ألفا- ٢أ بيجيلي، أو الأنواع الأخرى من إنترفيرون ألفا (سواء بيجيلي أو عادي). لذلك لا يوصَى في الوقت الحالي باستعمال هذه التوليفة.

الوظيفة الكلوية
يتم التخلص من تيلبيفودين أساساً عبر الكلى، ولذلك يوصى بتعديل الجرعة في المرضى الذين لديهم تصفية الكرياتينين < ٥٠ ملليلتر/ دقيقة، ويشمل ذلك المرضى الذين يُجرى لهم غسيل كلى (انظر "**الجرعة وطريقة الاستعمال**"). بالإضافة إلى ذلك، فإن استعمال سيبيڤو بالاشتراك مع مواد تؤثر على الوظيفة الكلوية قد يغير تركيزات تيلبيفودين في البلازما و/أو تركيزات المادة المستعملة بالتزامن معه (انظر "**التآثرات**").

المرضى الذين لديهم عدوى بفيروس الالتهاب الكبدي B (HBV) المقاوم للعلاج المضاد للفيروسات
لم تُجرَ دراسات على استعمال تيلبيفودين في المرضى الذين لديهم عدوى بفيروس HBV معروف بمقاومته لمادة لاميفودين. في زجاجيات المختبر، لم يكن تيلبيفودين فعالاً ضد سلالات HBV المحتوية على الطفرات rtM204V/ rtL180M أو rtM204I (انظر "**الديناميكا الدوائية**" و "**المقاومة المتبادلة**").
لم تُجرَ دراسات عن استعمال تيلبيفودين في المرضى الذين لديهم عدوى بفيروس HBV معروف بمقاومته لمادة أديفوفير. فيروس HBV الذي يحمل الاستبدالات rtN236T و rtA181V المصحوبة بمقاومة أديفوفير، يظل حساساً تماماً لتيلبيفودين، حيث تكون حساسيته ٠,٥ و ١,٠ ضعف، على الترتيب، في خلايا المزارع.

المرضى الذين تلقوا زرعاً كبدياً
لم تُجرَ دراسات على أمان وفاعلية تيلبيفودين في المرضى الذين تلقوا زرعاً كبدياً. لم تتغير الحرائك الدوائية لمادة تيلبيفودين عند حالة الثبات عقب إعطاء جرعات متعددة بالاشتراك مع سيكلوسبورين. إذا كان العلاج بتيلبيفودين يُعتبر ضرورياً في مريض تلقى زرعاً كبدياً، وكان المريض يستعمل من قبل أو يستعمل في الوقت الحالي أدوية خامدة للمناعة قد تؤثر على الوظيفة الكلوية، مثل سيكلوسبورين أو تاكروليماس، يجب مراقبة الوظيفة الكلوية قبل وأثناء استعمال سيبيڤو (انظر "**التآثرات**").

المرضى الذين لديهم تليف كبدي لامعاوض
لم تُجرَ دراسات على أمان وفاعلية تيلبيفودين في المرضى الذين لديهم تليف كبدي لامعاوض. وردت تقارير عن حدوث آثار كبدية مناوئة شديدة بشكل أكثر تكراراً في مرضى التليف الكبدي اللامعاوض عن المرضى الذين لديهم وظيفة كبدية معاوضة.

الأصل العرقي
من بين إجمالي ١٣٦٧ مريضاً شاركوا في الدراسة المحورية، كان ٢٠٩ مريضاً (١٥٪) من الجنس القوقازي (الأبيض). من بين هؤلاء، تلقى تيلبيفودين ٩٨ مريضاً (٥٢ لديهم أنتيجين HBeAg موجب، و ٤٦ لديهم أنتيجين HBeAg سالب). الخبرة محدودة بشأن استعمال تيلبيفودين في المرضى من الجنس القوقازي.

الاستعمال في المرضى المسنين
الدراسات الإكلينيكية على تيلبيفودين لم تشمل عدداً كافياً من المرضى ≥ ٦٥ سنة من العمر لتحديد ما إذا كانوا يستجيبون بطريقة مختلفة عن المرضى الأصغر سناً. بصفة عامة، يجب توخي الحذر عند إعطاء سيبيڤو للمرضى المسنين نظراً لزيادة احتمال وجود نقص في الوظيفة الكلوية بسبب مرض مصاحب أو بسبب استعمال مصاحب لمستحضرات دوائية أخرى.

فئات خاصة أخرى من المرضى
لم تُجرَ دراسات على استعمال سيبيڤو في مرضى الالتهاب الكبدي B الذين لديهم عدوى مصاحبة (مثلاً المرضى الذين لديهم عدوى مصاحبة بفيروس HIV أو HCV أو HDV).
يحتوي محلول سيبيڤو الذي يؤخذ بالفم على حوالي ٤٧ مجم صوديوم في الجرعة ٦٠٠ مجم (٣٠ ملليلتر). يجب أن يوضع ذلك في الاعتبار في المرضى الذين يتبعون نظاماً غذائياً منضبط الصوديوم.

معلومات للمرضى
يجب التنبيه على المرضى بأن استعمال سيبيڤو لا يقلل من مخاطرة نقل فيروس HBV إلى الآخرين عبر الاتصال الجنسي أو التلوث بالدم.

التآثرات
حيث أنه يتم التخلص من تيلبيفودين أساساً عن طريق الكلى، فإن إعطاء سيبيڤو بالاشتراك مع مواد تُضعف الوظيفة الكلوية قد يؤثر على تركيزات تيلبيفودين في البلازما و/أو تركيزات المادة المستعملة بالاشتراك معه (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**").
عند إعطاء تيلبيفودين بتركيزات تصل إلى ١٢ ضعف تلك المستخدمة عادةً في الإنسان، لم يثبط تيلبيفودين في زجاجيات المختبر الأيض الذي يتم بواسطة أي من الأيزوإنزيمات التالية 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 للسيتوكروم الميكروسومي الكبدي في الإنسان (CYP) P450. من المعروف أن هذه الأيزوإنزيمات تشارك في عمليات الأيض في الإنسان. لا يحرِّض تيلبيفودين أيزوإنزيمات سيتوكروم P450 في الحيوانات. بناء على النتائج المذكورة عاليه وبناء على المسار المعروف للتخلص من تيلبيفودين، فإن احتمال حدوث تآثرات بين سيبيڤو وبين المستحضرات الدوائية الأخرى من خلال CYP450 هو احتمال منخفض.
لم تتغير الحرائك الدوائية لتيلبيفودين عند حالة الثبات عقب إعطائه بالاشتراك مع لاميفودين، أو أديفوفير ديبيفوكسيل، أو سيكلوسبورين، أو إنترفيرون- ألفا ٢أ البيجيلي (المرتبط ببولي إيثيلين جلايكول). كذلك فإن تيلبيفودين لم يغيِّر الحرائك الدوائية لمادة لاميفودين، أو أديفوفير ديبيفوكسيل، أو سيكلوسبورين. لا توجد استنتاجات قاطعة يمكن التوصل إليها بشأن تأثير تيلبيفودين على الحرائك الدوائية لإنترفيرون- ألفا ٢أ البيجيلي نظراً للتفاوت الكبير بين الأفراد في تركيزات إنترفيرون- ألفا ٢أ البيجيلي (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**").
بالإضافة إلى ذلك، فإن تيلبيفودين لم يؤثر تأثيراً سلبياً على المساحة تحت منحنى التركيز (AUC) لسيكلوسبورين رغم أنه قد لوحظت زيادة طفيفة ١٦٪ في التركيز الأقصى (C_{max}) (٧٨٣ ± ١٣٥ نانوجرام/ ملليلتر وحده مقابل ٩,٨ ± ١٧٣ نانوجرام/ ملليلتر بالاشتراك مع تيلبيفودين). هذا التأثير الواضح يقع في نطاق التفاوتات الفردية للتركيز الأقصى (C_{max}) لسيكلوسبورين (CV٪ = ١٧٪) وبالتالي يُعتبر بلا دلالة إكلينيكية.
رغم أن إنترفيرون- ألفا ٢أ البيجيلي يُبدي تفاوتاً كبيراً، إلا أنه لم يُكتشف أي تأثر للحرائك الدوائية يُعتد به بين تيلبيفودين وإنترفيرون- ألفا ٢أ البيجيلي. أدى التعرض لإنترفيرون- ألفا ٢أ البيجيلي، عند إعطائه بمفرده، إلى تركيز أقصى (C_{max}) ٨,٠ ± ٥,٥ نانوجرام/ ملليلتر ومساحة تحت منحنى التركيز (AUC) ٩٥٧ ± ٦٥٨ نانوجرام × ساعات/ ملليلتر. عند إعطاء تيلبيفودين بالتزامن معه، كان التركيز الأقصى (C_{max}) ١١,٤ ± ٨,٣ نانوجرام/ ملليلتر، وكانت المساحة تحت منحنى التركيز (AUC) ١٣٤٣ ± ١٠١٠ نانوجرام × ساعات/ ملليلتر. وكان متوسط التركيز الأقصى (C_{max}) ١٦٤٪ (٩٠٪ CI: ٩٤,٢–٢٨٧,٠)، وكان متوسط المساحة تحت منحنى التركيز (AUC) ١٤٠٪ (٩٠٪ CI: ٧٨,٠–٢٤٩,٨). الدلالة الإكلينيكية للزيادة في القيمة المتوسطة، مع التشتت الملحوظ، غير واضحة.
في تجربة إكلينيكية رائدة لبحث التوليفة ٦٠٠ مجم تيلبيفودين يومياً مع ١٨٠ ميكروجرام إنترفيرون- ألفا ٢أ بيجيلي مرة واحدة في الأسبوع، بالحقن تحت الجلد، وُجدت دلائل على أن هذه التوليفة مصحوبة بارتفاع مخاطرة حدوث اعتلال في الأعصاب الطرفية. وقد تم وقف هذا العلاج المؤتلف نظراً لحدوث اعتلال في الأعصاب الطرفية لدى ٨ من بين ٤٨ مريضاً (وكان شديداً في ٥ حالات). لا يُعرَف في الوقت الحالي ما هي النتائج الإكلينيكية (انظر "**موانع الاستعمال**" و "**التحذيرات والاحتياطات**").

الحمل/ الإرضاع
الحمل
لا توجد بيانات إكلينيكية متاحة عن التعرُّض لتيلبيفودين أثناء الحمل. لا تُشير الدراسات في الحيوانات إلى حدوث آثار ضارة مباشرة أو غير مباشرة على الحمل، أو تطور المضغة/ الجنين، أو الولادة، أو النمو بعد الولادة (انظر "**البيانات قبل الإكلينيكية**"). لا ينبغي استعمال سيبيڤو أثناء الحمل إلا في وجود ضرورة قصوى.
لا توجد بيانات عن تأثير تيلبيفودين على انتقال HBV من الأم إلى الطفل.
لذلك يجب اتخاذ الإجراءات المناسبة لمنع إصابة المولود بعدوى HBV.

النساء القادرات على الإنجاب
لا توجد متطلبات خاصة.

الإرضاع
يُفرز تيلبيفودين في لبن الجرذان. لا يُعرَف ما إذا كان تيلبيفودين يُفرَز أيضاً في لبن الإنسان. يجب على النساء ألا يُرضعن أطفالهن من الثدي أثناء استعمال سيبيڤو.

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات
يجب على المرضى الذين يشعرون بدوار أو تعب أثناء استعمال سيبيڤو أن يمتنعوا عن قيادة السيارة أو تشغيل الآلات.

الآثار المناوئة
في الدراسات الإكلينيكية، حوالي ١٥٠٠ شخصاً تلقوا تيلبيفودين بجرعات ٦٠٠ مجم/ يوم. يعتمد تقييم الآثار المناوئة أساساً على دراستين (الدراسة GLOBE 007 والدراسة NV-02B-015) تلقى فيهما ١٦٩٩ مريضاً بالالتهاب الكبدي المزمن B علاجاً مزدوج السرية إما باستخدام ٦٠٠ مجم تيلبيفودين في اليوم (عدد = ٨٤٧) أو ١٠٠ مجم لاميفودين في اليوم (عدد = ٨٥٢) لمدة ١٠٤ أسبوعاً.
خلال الـ ١٠٤ أسبوعاً للدراسات الإكلينيكية، تم تصنيف معظم الآثار المناوئة على أنها طفيفة أو متوسطة الشدة. في الدراسة GLOBE 007 والدراسة NV-02B-015، تم وقف العلاج في ١,٥٪ من المرضى الذين يتلقون تيلبيفودين وفي ٤,١٪ من المرضى الذين يتلقون لاميفودين، بسبب الآثار المناوئة، أو التدهور الإكلينيكي للمرض، أو نقص الفاعلية. وكانت الآثار المناوئة الشائعة، سواء كانت مرتبطة أو غير مرتبطة بتيلبيفودين، هي عدوى المسالك التنفسية العلوية (١٥,٢٪)، والتهاب الأنف والبلعوم (١٩,٢٪)، والتعب (١٢,٥٪)، والصداع (٩,٨٪)، وارتفاع مستويات كرياتين كيناز في الدم (١٠,٦٪). وكانت الآثار المناوئة الشائعة، سواء كانت مرتبطة أو غير مرتبطة بلاميفودين، هي الصداع (١١,٢٪)، وعدوى المسالك التنفسية العلوية (١٤,٣٪)، والتهاب الأنف والبلعوم (١٦,٠٪)، والتعب (١١,٢٪).
الآثار الإكلينيكية المناوئة التي شوهدت في مجموع الدراستين GLOBE 007 و NV-02B-015 على مدى ١٠٤ أسبوعاً – والتي يُحتمل على الأقل أنها مرتبطة بالعلاج – مذكورة أدناه:

معدلات التكرار
شائع جداً (>١/ ١٠)، شائع (>١/ ١٠٠ إلى <١/ ١٠)، غير شائع (>١/ ١٠٠٠ إلى <١/ ١٠٠)، نادراً (>١/ ١٠٠٠٠ إلى <١/ ١٠٠٠)، نادراً جداً (<١/ ١٠٠٠٠).

اضطرابات الجهاز العصبي
شائع: دوار، صداع.
غير شائع: اعتلال الأعصاب الطرفية.

اضطرابات القناة الهضمية
شائع: زيادة إنزيم الأميليز في المصل، إسهال، زيادة إنزيم اللايبيز في المصل، غثيان.

اضطرابات كبدية مرارية
شائع: زيادة إنزيم ألانين أمينوترانسفيريز في المصل.
غير شائع: زيادة إنزيم أسبارتات أمينوترانسفيريز في المصل.

اضطرابات جلدية
شائع: طفح.

اضطرابات هيكلية عضلية
شائع: زيادة إنزيم كرياتين كيناز في المصل.
غير شائع: اعتلال عضلي، التهاب عضلي، ألم في المفاصل، ألم في العضلات.

اضطرابات عامة
شائع: تعب
غير شائع: توعك.

ارتفاع كرياتين كيناز (CK)
حدثت ارتفاعات في كرياتين كيناز (CK) المصل في كلا فرعي العلاج. وكان وسيط مستويات CK أعلى في المرضى الذين تلقوا تيلبيفودين. في التحليل التجميعي للدراسة GLOBE 007 والدراسة NV-02B-015، بعد تلقي العلاج على مدى ١٠٤ أسبوعاً، حدثت ارتفاعات من الدرجة ٣/٤ في إنزيم CK في ١٢,٦٪ من المرضى الذين تلقوا تيلبيفودين (عدد = ٨٤٧) وفي ٤٪ من المرضى الذين تلقوا لاميفودين.
معظم الارتفاعات في CK لم تكن مصحوبة بأعراض وقد انخفضت قيم CK في الزيارة التالية مع الاستمرار في العلاج. عند تحليل الأحداث الإكلينيكية المناوئة في المرضى الذين لديهم ارتفاعات في CK، لم يوجد فارق يُعتد به بين المرضى الذين تلقوا تيلبيفودين وأولئك الذين تلقوا لاميفودين.

الجدول ٢: النسبة المئوية للمرضى الذين حدثت لديهم ارتفاعات جديدة في إنزيم CK* من الدرجة ٣/٤ على فترات كل ٦ أشهر (الدراسة GLOBE 007)

الفترة**	تيلبيفودين ٦٠٠ مجم (عدد = ٦٨٠)	لاميفودين ١٠٠ مجم (عدد = ٦٨٧)
الأسبوع ٠ إلى الأسبوع ٢٤	١,٨٪	١,٥٪
الأسبوع ٢٤ إلى الأسبوع ٥٢	٦,٣٪	١,٩٪
الأسبوع ٥٢ إلى الأسبوع ٧٦	٣,٨٪	٠,٥٪
الأسبوع ٧٦ إلى الأسبوع ١٠٤	٥,٦٪	١,٠٪
في الإجمالي	١٢,٩٪	٤,١٪

* يتم تعريف الارتفاعات الجديدة في إنزيم CK بأنها ارتفاعات في إنزيم CK من الدرجة ٣ أو ٤ أثناء العلاج، في حين أن درجة CK كانت طبيعية أو أقل قبل بدء العلاج.
** المرضى الذين حدثت لديهم نوبات متعددة من ارتفاع إنزيم CK من الدرجة ٣/٤ في أكثر من فترة واحدة، تم عدهم مرة واحدة في كل فترة.

في دراسة مفتوحة العنوان تم إجراؤها في ٢٢٦ مريضاً صينياً (CLDT600ACN03)، تم الإبلاغ عن ارتفاعات من الدرجة ٣/٤ في إنزيم CK عند الأسبوع ٥٢ في ٣,١٪ من المرضى الذين تلقوا تيلبيفودين.

نوبات ارتفاع إنزيم ألانين أمينوترانسفيريز (ALT)
معدل حدوث نوبات ارتفاع إنزيم ألانين أمينوترانسفيريز (ALT) كان متماثلاً في كلا فرعي العلاج خلال الستة أشهر الأولى. وقد حدثت نوبات ارتفاع ALT بمعدل أقل في كلا فرعي العلاج بعد الأسبوع ٢٤، وكان معدل حدوثها أقل في فرع تيلبيفودين (٢,٠٪) عنه في فرع لاميفودين (٥,٣٪؛ انظر الجدول ٣). يوصَى بإجراء مراقبة دورية للوظيفة الكبدية أثناء العلاج.

الجدول ٣: ملخص نوبات ارتفاع إنزيم ألانين أمينوترانسفيريز (ALT)[1] على فترات كل ٦ شهور في تجميع للدراستين GLOBE 007 و NV-02B-015

فئة نوبة ارتفاع إنزيم ALT[1]	تيلبيفودين ٦٠٠ مجم (عدد = ٨٤٧)	لاميفودين ١٠٠ مجم (عدد = ٨٥٢)
في الإجمالي	٤,٨٪	٧,٩٪
خط البداية إلى الأسبوع ٢٤	٣,٠٪	٢,٩٪
الأسابيع ٢٤ – ٥٢	٠,٤٪	١,٧٪
الأسابيع ٥٢ – ٧٦	٠,٧٪	٢,٠٪
الأسابيع ٧٦ – ١٠٤	١,٣٪	٢,٠٪
الأسبوع ٢٤ حتى نهاية العلاج	٢,٠٪	٥,٣٪

[1] نوبات ارتفاع الأمينوترانسفيريز إلى > ١٠ × الحد الأعلى للطبيعي و > ٢ × مستوى خط البداية.

النتائج عند ٢٠٨ أسبوعاً
بعد ١٠٤ أسبوعاً من استعمال تيلبيفودين، ٧٨٪ من المرضى (٥٣٠/ ٦٨٠) من الدراسة GLOBE 007 و ٨٢٪ من المرضى (١٣٧/ ١٦٧) من الدراسة NV-02B-015 انضموا إلى الدراسة الامتدادية CLDT600A2303 (انظر "**الخواص والآثار**") للاستمرار في استعمال تيلبيفودين لمدة تصل إلى ٢٠٨ أسبوعاً. وقد شملت فئة الأمان طويل الأجل في الدراسة CLDT600A2303 ٦٥٥ مريضاً، منهم ٥١٨ مريضاً من الدراسة GLOBE 007 و ١٣٧ مريضاً من الدراسة NV-02B-015.
كان نمط الأمان الإجمالي من التحليل التجميعي للبيانات متماثلاً عند ١٠٤ أسبوعاً كما عند ٢٠٨ أسبوعاً. حدثت ارتفاعات من الدرجة ٣/٤ في CK في ١٥,٩٪ من المرضى (١٠٤/ ٦٥٥) الذين تلقوا تيلبيفودين في الدراسة CLDT600A2303. وكانت معظم الارتفاعات من الدرجة ٣/٤ في CK غير مصحوبة بأعراض (٧٤٪ من المرضى بدون أي تفاعل مناوئ متعلق بالعضلات) وعابرة (٩٧,٥٪ من النوبات استمرت لمدة زيارة واحدة أو زيارتين [الفترة بين الزيارات ٢–١٢ أسبوعاً] و ٨٦,٦٪ من المرضى حدثت لديهم نوبة واحدة أو نوبتان). معظم الارتفاعات في CK من الدرجة ٣/٤ (٩٣,٢٪) تلاشت تلقائياً أو رجعت إلى مستويات خط البداية. تم الإبلاغ عن حالتين اعتلال عضلي وحالتين التهاب عضلي في الـ ٦٥٥ مريضاً الذين تلقوا تيلبيفودين.

تفاقم الالتهاب الكبدي B بعد وقف العلاج
وردت تقارير عن نوبات تفاقم حادة وشديدة للالتهاب الكبدي B في المرضى الذين أوقفوا العلاج المضاد للالتهاب الكبدي B. لا توجد بيانات كافية عن تفاقم الالتهاب الكبدي B بعد وقف استعمال تيلبيفودين (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**").

خبرة ما بعد التسويق
تم تحديد التفاعلات الدوائية المناوئة التالية بناء على التقارير التلقائية في مرحلة ما بعد التسويق وهي مرتبة طبقاً لفئات الأجهزة والأعضاء. هذه التفاعلات يتم الإبلاغ عنها بشكل تطوعي من فئة غير مؤكدة الحجم، وبالتالي فلا يمكن دائماً تقدير معدل حدوثها بشكل موثوق به.

اضطرابات هيكلية عضلية
وردت تقارير نادرة جداً عن انحلال العضل المخطط.

تجاوز الجرعة
لم يتم الإبلاغ عن أي حالة تجاوز لجرعة سيبيڤو. وقد أمكن تحمُّل جرعات مختبرة تصل إلى ١٨٠٠ مجم/ يوم، أي ثلاثة أضعاف الجرعة اليومية الموصى بها. لم يتم تحديد الجرعة القصوى التي يمكن تحملها من تيلبيفودين. في حالة تناول جرعة مفرطة، يتم وقف استعمال سيبيڤو مع اتخاذ الإجراءات الداعمة العامة حسب اللازم.

الخواص والآثار
الكود ATC: J05AF11، مضاد فيروسي للاستعمال الجهازي

آلية المفعول/ الديناميكا الدوائية
تيلبيفودين هو محاكي تخليقي لثايميدين نيوكليوزيد، له نشاط ضد HBV DNA بوليميريز. وهو يتحول باكتساب الفوسفات الذي يتم بكفاءة بواسطة إنزيمات الكيناز الخلوية إلى الشكل النشط الثلاثي الفوسفات، الذي يبلغ عمره النصفي داخل الخلية ١٤ ساعة. يؤدي تيلبيفودين- '٥- ثلاثي الفوسفات إلى تثبيط HBV DNA بوليميريز (إنزيم الانتساخ العكسي أو الترانسكريبتيز العكسي) بالمنافسة مع الركيزة الطبيعية ثايميدين '٥- ثلاثي الفوسفات. يؤدي اندماج تيلبيفودين- '٥- ثلاثي الفوسفات في DNA الفيروسي إلى إنهاء سلسلة DNA، وبالتالي إلى تثبيط انتساخ HBV. يؤدي تيلبيفودين إلى تثبيط تخليق كل من الضفيرة الأولى (EC_{50} = ٠,٤–١,٣ ميكرومول) والضفيرة الثانية (EC_{50} = ٠,١٢–٠,٢٤ ميكرومول) في فيروس HBV، وهو يبدي تفضيلاً واضحاً لتثبيط إنتاج الضفيرة الثانية. وعلى النقيض، فإن تيلبيفودين- '٥- ثلاثي الفوسفات بتركيزات تصل إلى ١٠٠ ميكرومول لم يثبط DNA بوليميريز ألفا أو بيتا أو جاما الخاص بخلايا الإنسان. في القياسات المتعلقة بتركيب الميتوكوندريا في الإنسان، ووظيفته، ومحتواه من الحمض النووي DNA، لم يكن لتيلبيفودين أي تأثير سام يُعتد به، مع تركيزات تصل إلى ١٠ ميكرومول، ولم يسبب زيادة في إنتاج حمض اللاكتيك في زجاجيات المختبر.
تم قياس نشاط تيلبيفودين المضاد للفيروسات في زجاجيات المختبر في خط الخلايا ٢,٢,١٥ من الورم الكبدي البشري المعبِّر عن HBV، وكذلك في الخلايا الكبدية الابتدائية للبط المصابة بفيروس الالتهاب الكبدي B للبط (DHBV). وكان تركيز تيلبيفودين الذي أدى بفاعلية إلى تثبيط ٥٠٪ من التخليق الفيروسي (EC_{50}) في كلا النظامين حوالي ٠,٢ ميكرومول. نشاط تيلبيفودين المضاد للفيروسات مختص بفيروس الالتهاب الكبدي B وما يتعلق به من فيروسات DNA الكبدية. لم يُشاهَد أي نشاط ضد العديد من الفيروسات الأخرى RNA و DNA، بما في ذلك النوع ١ من فيروس نقص المناعة البشرية (HIV) (قيمة EC_{50} > ٢٠٠ ميكرومول). البيانات في زجاجيات المختبر التي تبين انعدام نشاط تيلبيفودين ضد HIV تحتاج إلى تقييم إكلينيكي.
في دراسات على مدى ٤ أسابيع و ١٢ أسبوعاً على الإصابة بفيروس DNA الكبدي في حيوان المرموط (*Marmota monax*)، وهو نموذج حيواني مناسب لفيروس HBV، أدى تيلبيفودين إلى انخفاض ملحوظ في مستويات DNA الفيروسي. خلال ٢٨ يوماً، مع إعطاء جرعات بالفم ١٠ مجم/ كجم/ يوم، انخفضت مستويات DNA الفيروسي في المصل بمقدار ٨ لوغاريتم١٠ وبلغت مستويات غير قابلة للاكتشاف (< ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر باختبار PCR). عقب وقف تيلبيفودين، حدث ارتداد فيروسي خلال أربعة أسابيع. عند إعطاء تيلبيفودين بالفم لحيوان المرموط بجرعات أقل (١ مجم/ كجم/ يوم) لمدة ١٢ أسبوعاً، شوهدت انخفاضات في الحمل الفيروسي على الأقل بمقدار ٦ لوغاريتم١٠ في جميع الحيوانات التي تلقت تيلبيفودين.

المقاومة في زجاجيات المختبر
تم قياس نشاط تيلبيفودين في قياسات مبنية على الخلية ضد عدد من الأنواع الجينومية من فيروس HBV المصحوبة بمقاومة لاميفودين وأديفوفير في المرضى المصابين بفيروس HBV. الطفرة M204V هي وسيط يؤدي إلى نشوء السلالة L180M/M204V التي تقاوم لاميفودين. في الدراسات المبنية على الخلية، انخفض نشاط تيلبيفودين بمقدار ١٠٤٩ مرة على الأقل بالمقارنة مع سلالات HBV التي تقاوم لاميفودين والتي تحتوي إما على الطفرة M204I أو على الطفرة المزدوجة L180M/ M204V.
في مزارع الخلايا، أبدى تيلبيفودين زيادة بمقدار الضعف في النشاط ضد HBV المحتوي على الطفرة N236T، ونشاطاً جامحاً ضد HBV المحتوي على الطفرة A181T، وهي الطفرات الأكثر شيوعاً المقاومة لأديفوفير في المرضى المصابين بعدوى HBV.
في المرضى المصابين بعدوى HIV-1، قد تؤدي محاكيات النيوكليوزيد مثل لاميفودين وإنتيكافير إلى تكوين سلالات من HIV مقاومة للدواء مبنية على YMDD (M184V). تيلبيفودين لا يُبدي أي نشاط ضد فيروس HIV-1 في مزارع الخلايا. البيانات في زجاجيات المختبر التي تبين انعدام نشاط تيلبيفودين ضد HIV تحتاج إلى تقييم إكلينيكي.
لا توجد أي خبرة إكلينيكية بشأن استعمال تيلبيفودين في المرضى الذين لديهم عدوى HIV أو عدوى مشتركة HIV/HBV.

الفاعلية الإكلينيكية
تم تقييم أمان وفاعلية استعمال تيلبيفودين بشكل طويل الأجل (١٠٤ أسبوعاً) في دراستين إكلينيكيتين مضبوطتين (الدراسة GLOBE 007 والدراسة NV-02B-015) في ١٦٩٩ مريضاً يعانون من الالتهاب الكبدي المزمن B. وكان المرضى يبلغون من العمر ١٦ سنة أو أكثر، ويعانون من الالتهاب الكبدي المزمن B المؤكد بواسطة خزعة كبدية. وكان لديهم دليل على عدوى HBV مع انتساخ فيروسي (أنتيجين HbsAg موجب، أنتيجين HbeAg موجب أو أنتيجين HbeAg سالب، HBV DNA قابل للاكتشاف في اختبار PCR)، وكان لديهم ارتفاع في مستويات ALT ≥ ١,٣ ضعف الحد الأعلى للطبيعي (ULN).
المرضى الذين لديهم دليل على اللامعاوضة الكبدية، أو الذين لديهم عدوى مصاحبة بفيروس الالتهاب الكبدي C (HCV)، أو فيروس الالتهاب الكبدي D (HDV)، أو فيروس HIV، تم استبعادهم من الدراسة.

الدراسة "GLOBE" 007
الدراسة "GLOBE" 007 هي دراسة عشوائية التوزيع، مزدوجة السرية، متعددة الجنسيات، من المرحلة ٣، للمقارنة بين ٦٠٠ مجم تيلبيفودين مرة واحدة يومياً وبين ١٠٠ مجم لاميفودين مرة واحدة يومياً لمدة ١٠٤ أسبوعاً في علاج ١٣٦٧ مريضاً بالالتهاب الكبدي المزمن B الذين ليست لديهم خبرة عن استعمال النيوكليوزيد، ممن لديهم أنتيجين HBeAg موجب ومن لديهم أنتيجين HBeAg سالب. تم إجراء التحليل الابتدائي للبيانات بعد أن وصل جميع المرضى إلى الأسبوع ٥٢.
المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg موجب: كان متوسط أعمار المرضى ٣٢ سنة، وكان ٧٤٪ من الذكور، ٨٢٪ من الجنس الآسيوي، ١٢٪ من الجنس القوقازي، و ٦٪ كانوا قد تلقوا من قبل علاجاً باستخدام ألفا- إنترفيرون. عند خط البداية، كان متوسط تقدير النخر الالتهابي على مقياس نودل (Knodell) ≥ ٧، ومتوسط HBV DNA في المصل طبقاً لاختبار COBAS أمبليكور® PCR من روش ٩,٥٢ لوغاريتم١٠ نسخة/ ملليلتر، ومتوسط إنزيم ALT في المصل حوالي ١٥٣ وحدة دولية/ لتر. وكانت عينات الخزعة الكبدية السابقة واللاحقة مناسبة في ٨٦٪ من المرضى.
المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg سالب: كان متوسط أعمار المرضى ٤٣ سنة، وكان ٧٩٪ من الذكور، ٦٥٪ من الجنس الآسيوي، ٢٣٪ من الجنس القوقازي، و ١١٪ كانوا قد تلقوا من قبل علاجاً باستخدام ألفا- إنترفيرون. عند خط البداية، كان متوسط تقدير النخر الالتهابي على مقياس نودل (Knodell) ≥ ٧، ومتوسط HBV DNA في المصل طبقاً لاختبار COBAS أمبليكور® PCR من روش ٧,٥٤ لوغاريتم١٠ نسخة/ ملليلتر، ومتوسط إنزيم ALT في المصل حوالي ١٤٠ وحدة دولية/ لتر. وكانت عينات الخزعة الكبدية السابقة واللاحقة مناسبة في ٩٢٪ من المرضى.

GLOBE 007 – النتائج الإكلينيكية عند الأسابيع ٥٢ و ١٠٤
تم تقييم قياسات الفاعلية الإكلينيكية والفيروسية بشكل مستقل في مجموعات المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg موجب والذين لديهم أنتيجين HBeAg سالب في الدراسة ٠٠٧. نقطة الانتهاء الابتدائية الخاصة بالاستجابة العلاجية عند الأسبوع ٥٢ هي نقطة انتهاء سيرولوجية مركبة، تم تعريفها بأنها إخماد HBV DNA إلى < ٥ لوغاريتم١٠ نسخة/ ملليلتر بالاشتراك إما مع اختفاء HBeAg من المصل (في المرضى الذين لديهم HBeAg موجب) أو عودة ALT إلى المستوى الطبيعي (في المرضى الذين لديهم HBeAg سالب). وتضمنت نقاط الانتهاء الثانوية الاستجابة الهستولوجية، وعودة إنزيم ALT إلى المستوى الطبيعي، وقياسات متنوعة للفاعلية المضادة للفيروس.
بعد ٥٢ أسبوع، كان تيلبيفودين متفوقاً على لاميفودين من حيث الاستجابة العلاجية في المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg موجب (٧٥٪ مقابل ٦٧٪ مستجيبين؛ ٩٥,٦٨٪ CI*: ٢,٤، ١٤,٢؛ p = ٠,٠٠٤٧). في المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg سالب، تم إثبات عدم دونية تيلبيفودين عن لاميفودين (٧٥٪ مقابل ٧٧٪ مستجيبين؛ ٩٥٪ CI*: -٦,١٠، ٥,٧؛ p = ٠,٦١٨٧). بالإضافة إلى ذلك، يبين الجدول ٤ قياسات منتقاة للنتائج الفيروسية، والبيوكيميائية، والسيرولوجية. في كل من فئتي المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg موجب والذين لديهم أنتيجين HBeAg سالب، كان تيلبيفودين متفوقاً على لاميفودين من حيث الفاعلية المضادة للفيروس، والتي تم قياسها من خلال إخماد HBV DNA. وقد أدى تيلبيفودين إلى انخفاض أكبر في الحمل الفيروسي مما أحدثه لاميفودين في وقت مبكر عند الأسبوع ١٢ في المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg موجب (p = ٠,٠١٥٧) وعند الأسبوع ٨ في المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg سالب (p = ٠,٠٢٤٢).
*: فواصل الضبط ذات الجانبين (CI) للفارق العلاجي (تيلبيفودين – لاميفودين)

الجدول ٤: نقاط الانتهاء الفيروسية، والبيوكيميائية، والسيرولوجية عند الأسبوع ٥٢ وعند الأسبوع ١٠٤ (الدراسة GLOBE 007)

معيار الاستجابة	HBeAg موجب (عدد = ٩٢١)				HBeAg سالب (عدد = ٤٤٦)			
	سيبيڤو ٦٠٠ مجم (عدد = ٤٥٨)		لاميفودين ١٠٠ مجم (عدد = ٤٦٣)		سيبيڤو ٦٠٠ مجم (عدد = ٢٢٢)		لاميفودين ١٠٠ مجم (عدد = ٢٢٤)	
الزمن (أسابيع)	٥٢	١٠٤	٥٢	١٠٤	٥٢	١٠٤	٥٢	١٠٤
متوسط خفض HBV DNA عن خط البداية (لوغاريتم١٠ نسخ/ ملليلتر) ± SEM[1]	– ٦,٤٥ (٠,١١)	– ٥,٧٤ (٠,١٥)	– ٥,٥٤ (٠,١١)	– ٤,٤٢ (٠,١٥)	– ٥,٢٣ (٠,١٣)	– ٥,٠٠ (٠,١٥)	– ٤,٤٠ (٠,١٣)	– ٤,١٧ (٠,١٦)
٪ من المرضى الذين لديهم HBV DNA غير قابل للاكتشاف في اختبار PCR	٦٠٪	٥٦٪	٤٠٪	٣٩٪	٨٨٪	٨٢٪	٧١٪	٥٧٪
عودة ALT إلى الطبيعي[2]	٧٧٪	٧٠٪	٧٥٪	٦٢٪	٧٤٪	٧٨٪	٧٩٪	٧٠٪
تحول سيرولوجي في HBeAg[3]	٢٣٪	٣٠٪	٢٢٪	٢٥٪	غير مطبق	غير مطبق	غير مطبق	غير مطبق
اختفاء HBeAg[3]	٢٦٪	٣٥٪	٢٣٪	٢٩٪	غير مطبق	غير مطبق	غير مطبق	غير مطبق
الاستجابة العلاجية	٧٥٪	٦٣٪	٦٧٪	٤٨٪	٧٥٪	٧٨٪	٧٧٪	٦٦٪

[1] اختبار COBAS أمبليكور® من روش (الحد الأدنى للقياس [LLOQ] ≥ ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر)
[2] تم قياس عودة ALT إلى الطبيعي فقط في المرضى الذين كان لديهم ALT > ULN عند خط البداية.
[3] تم قياس التحوُّل السيرولوجي للأنتيجين HBeAg واختفائه، فقط في المرضى الذين كان لديهم HBeAg غير قابل للاكتشاف عند خط البداية.

كان تيلبيفودين متفوقاً على لاميفودين في المرضى الذين لديهم HBeAg موجب من حيث نقطة الانتهاء الثانوية الرئيسية، وهي الاستجابة الهستولوجية، كما هو مبين في الجدول ٥. في المرضى الذين لديهم HBeAg سالب لم يكن تيلبيفودين أدنى إحصائياً عن لاميفودين من حيث الاستجابة الهستولوجية.

الجدول ٥: التحسن الهستولوجي والتغير في مقياس اسحاق للتليف عند الأسبوع ٥٢ (الدراسة GLOBE 007)

	HBeAg موجب (عدد = ٩٢١)		HBeAg سالب (عدد = ٤٤٦)	
	تيلبيفودين ٦٠٠ مجم (عدد = ٣٨٤)[1]	لاميفودين ١٠٠ مجم (عدد = ٣٨٦)[1]	تيلبيفودين ٦٠٠ مجم (عدد = ١٩٩)[1]	لاميفودين ١٠٠ مجم (عدد = ٢٠٧)[1]
الاستجابة الهستولوجية[2]				
حدث تحسن	٧١٪*	٦١٪	٧١٪	٧٠٪
لم يحدث تحسن	١٧٪	٢٤٪	٢١٪	٢٤٪
مقياس اسحاق للتليف[3]				
حدث تحسن	٤٢٪	٤٧٪	٤٩٪	٤٥٪
لم يحدث تغيير	٣٩٪	٣٢٪	٣٤٪	٤٣٪
حدث تدهور	٨٪	٧٪	٩٪	٥٪
لم تُجرَ خزعة عند الأسبوع ٥٢	١٢٪	١٥٪	٩٪	٧٪

[1] المرضى الذين تناولوا ≥ جرعة واحدة من دواء الدراسة، مع وجود خزعات كبدية قابلة للتقييم عند خط البداية، وتقدير مؤشر النشاط الهستولوجي (HAI) نودل (Knodell) عند خط البداية > ٣.
[2] يتم تعريف الاستجابة الهستولوجية بحدوث انخفاض ≥ ٢ نقطة عن خط البداية في تقدير النخر الالتهابي على مقياس نودل (Knodell) مع عدم تدهور تقدير التليف على مقياس نودل.
[3] فيما يختص بمقياس اسحاق للتليف، يتم تعريف التحسن بحدوث انخفاض ≥ ١ نقطة في تقدير اسحاق للتليف من خط البداية وحتى الأسبوع ٥٢
*P = ٠,٠٠٢٤

الفئة الفرعية من الدراسة GLOBE 007 أخذاً في الاعتبار الخصائص عند خط البداية و HBV DNA عند الأسبوع ٢٤، مع استبعاد المرضى الذين لديهم HBV DNA قابل للاكتشاف بعد سنتين
المرضى الذين حققوا مستويات من HBV DNA غير قابلة للاكتشاف عند الأسبوع ٢٤ كانوا أكثر قابلية لتحقيق تحول سيرولوجي في الأنتيجين e، وتحقيق مستويات من HBV DNA غير قابلة للاكتشاف، وتحقيق مستويات طبيعية من ALT، وتقليل المقاومة بعد سنة واحدة وبعد سنتين.
تم تقييم الفاعلية في مرضى الدراسة GLOBE 007 (عدد = ٦٨٠) من حيث عوامل خط البداية (HBV DNA < ٩ لوغاريتم١٠ نسخة/ ملليلتر و ALT ≥ ٢ × ULN في المرضى الذين لديهم HBeAg موجب، و HBV DNA < ٧ لوغاريتم١٠ نسخة/ ملليلتر في المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg سالب)، أخذاً في الاعتبار فقط أولئك المرضى الذين لديهم مستويات من HBV DNA غير قابلة للاكتشاف في المصل عند الأسبوع ٢٤ وبعد سنتين. كانت معدلات HBV DNA غير القابلة للاكتشاف ٩٦,٥٪ في المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg سالب و ٩٧,٧٪ في المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg موجب عند الأسبوع ٥٢، و ٩٠,٤٪ في المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg سالب و ٩٢,٩٪ في المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg موجب عند الأسبوع ١٠٤ (الجدول ٦).

الجدول ٦: معدلات الاستجابة العلاجية والمقاومة عند الأسابيع ٥٢ و ١٠٤ طبقاً لعوامل خط البداية والاستجابة مع تلقي العلاج عند الأسبوع ٢٤ (GLOBE 007)

	HBeAg موجب[1]	HBeAg سالب[2]
السنة ١/ الأسبوع ٥٢ HBV DNA غير قابل للاكتشاف تحول سيرولوجي في HBeAg	عدد = ٥٧ ٩٦,٥٪ ٣٩,٦٪	عدد = ٨٦ ٩٧,٧٪
السنة ٢/ الأسبوع ١٠٤[3] HBV DNA غير قابل للاكتشاف في المصل تحول سيرولوجي في HBeAg	عدد = ٥٥ ٩٠,٩٪ ٥٣,٢٪	عدد = ٨٤ ٩٢,٩٪

[1] المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg موجب، وكان لديهم HBV DNA عند خط البداية < ٩ لوغاريتم١٠ نسخة/ ملليلتر، وكان لديهم ALT عند خط البداية ≥ ٢ × ULN، وكان HBV DNA لديهم غير قابل للاكتشاف عند الأسبوع ٢٤ من العلاج.
[2] المرضى الذين لديهم أنتيجين HBeAg سالب، وكان لديهم HBV DNA عند خط البداية < ٧ لوغاريتم١٠ نسخة/ ملليلتر، وكان HBV DNA لديهم غير قابل للاكتشاف عند الأسبوع ٢٤.
[3] يشمل المرضى الذين لديهم HBV DNA غير قابل للاكتشاف عند بداية السنة ٢.

الدراسة NV-02B-015
الدراسة NV-02B-015 أكدت بيانات الأمان والفاعلية التي توصلت إليها الدراسة GLOBE (NV-02B-007). الدراسة NV-02B-015 هي دراسة عشوائية التوزيع، مزدوجة السرية، من المرحلة ٣، للمقارنة بين ٦٠٠ مجم تيلبيفودين مرة واحدة يومياً وبين ١٠٠ مجم لاميفودين مرة واحدة يومياً لمدة ١٠٤ أسبوعاً في علاج ٣٣٢ مريضاً صينياً لديهم التهاب كبدي مزمن B مع أنتيجين HBeAg موجب أو سالب، ولم تكن لديهم خبرة عن النيوكليوزيد (الملخص في الجدول ٧).

الجدول ٧: نقاط الانتهاء الفيروسية، والبيوكيميائية، والسيرولوجية والاستجابة العلاجية عند الأسبوع ٥٢ وعند الأسبوع ١٠٤ (الدراسة NV-02B-015)

معيار الاستجابة	HBeAg موجب (عدد = ١٤٧)				HBeAg سالب (عدد = ٤٢)			
	تيلبيفودين ٦٠٠ مجم (عدد = ١٤٧)		لاميفودين ١٠٠ مجم (عدد = ١٤٢)		تيلبيفودين ٦٠٠ مجم (عدد = ٢٠)		لاميفودين ١٠٠ مجم (عدد = ٢٢)	
الزمن (أسابيع)	٥٢	١٠٤	٥٢	١٠٤	٥٢	١٠٤	٥٢	١٠٤
متوسط خفض HBV DNA عن خط البداية (لوغاريتم١٠ نسخ/ ملليلتر) ± SEM[1]	– ٦,٣٣ (٠,١٨)	– *٥,٤٧ (٠,٢٦)	– ٥,٤٩ (٠,١٨)	– ٣,٩٧ (٠,٢٧)	– ٥,٤٩ (٠,٤٠)	– ٥,٥٩ (٠,٥١)	– ٤,٨١ (٠,٣٨)	– ٤,٢٠ (٠,٤٩)
٪ من المرضى الذين لديهم HBV DNA غير قابل للاكتشاف بواسطة PCR	*٦٧٪	*٥٨٪	٣٨٪	٣٤٪	٨٥٪	٩٠٪	٧٧٪	٦٨٪
عودة ALT إلى الطبيعي[2]	٨٧٪	٧٣٪	٧٥٪	٥٩٪	١٠٠٪	٩٥٪	٧٨٪	٧٨٪
تحول سيرولوجي في HBeAg[3]	٢٥٪	٢٩٪	١٨٪	٢٠٪	غير مطبق	غير مطبق	غير مطبق	غير مطبق
اختفاء HBeAg[3]	٣١٪	٤٠٪	٢٠٪	٢٨٪	غير مطبق	غير مطبق	غير مطبق	غير مطبق
الاستجابة العلاجية	*٨٥٪	*٦٦٪	٦٢٪	٤١٪	١٠٠٪	٩٠٪	٨٢٪	٦٨٪

[1] اختبار COBAS أمبليكور® من روش (الحد الأدنى للقياس [LLOQ] ≥ ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر)
[2] عدد = ١٤٢/ ١٨ و ١٣٥/ ١٨ في مجموعتي تيلبيفودين ولاميفودين، على الترتيب. تم قياس عودة ALT إلى الطبيعي فقط في المرضى الذين كان لديهم ALT > ULN عند خط البداية.
[3] عدد = ١٣٨ لكل من مجموعتي تيلبيفودين ولاميفودين. تم قياس التحوُّل السيرولوجي للأنتيجين HBeAg واختفائه، فقط في المرضى الذين كان لديهم HBeAg قابل للاكتشاف عند خط البداية.
* p < ٠,٠٠٠١

الدراسة CLDT600A2303 – النتائج الإكلينيكية حتى الأسبوع ٢٠٨
الدراسة CLDT600A2303 هي دراسة امتدادية لمدة ١٠٤ أسبوعاً، مفتوحة العنوان، وصل فيها العلاج المستمر باستخدام تيلبيفودين إلى ٢٠٨ أسبوعاً في المرضى الذين سبق أن تلقوا العلاج في الدراسة GLOBE 007 أو الدراسة NV-02B-015. تم تحليل مجموعة فرعية تشمل ٥٠٢ مريضاً (٢٩٣ لديهم HBeAg موجب و ٢٠٩ لديهم HBeAg سالب، مع استبعاد المرضى الذين لديهم اقتحام فيروسي ومقاومة مؤكدة من حيث النمط الجيني عند دخول الدراسة CLDT600A2303). عند الأسابيع ١٥٦ و ٢٠٨، معظم المرضى كانت لديهم مستويات HBV DNA غير قابلة للاكتشاف (< ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر)، وكان لديهم ALT قد عاد إلى الطبيعي. المرضى الذين كان لديهم HBV DNA غير قابل للاكتشاف عند الأسبوع ٢٤، كانت نتائجهم أفضل عند الأسابيع ١٥٦ و ٢٠٨ (انظر **الجدول ٨**).

الجدول ٨: نقاط الانتهاء الفيروسية، والبيوكيميائية، والسيرولوجية حتى الأسبوع ٢٠٨ (الدراسة CLDT600A2303)

	الأسبوع ٥٢	الأسبوع ١٠٤	الأسبوع ١٥٦	الأسبوع ٢٠٨
المرضى الذين لديهم HBeAg موجب (عدد = ٢٩٣×)				
الحفاظ على HBV DNA غير قابل للاكتشاف (< ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر)	٧٠,٣٪ (٢٩٣/٢٠٦)	٧٧,٣٪ (٢٨٢/٢١٨)	٧٥,٠٪ (٢٦٤/١٩٨)	٧٦,٢٪ (٢١٤/١٦٣)
الحفاظ على HBV DNA غير قابل للاكتشاف (< ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر) في المرضى الذين كان لديهم HBV DNA غير قابل للاكتشاف عند الأسبوع ٢٤ (عدد = ١٦٢)	٩٩,٤٪ (١٦٢/١٦١)	٩٤,٩٪ (١٥٨/١٥٠)	٨٦,٧٪ (١٥٠/١٣٠)	٨٧,٩٪ (١٢٤/١٠٩)
المعدلات التراكمية للتحول السيرولوجي في HBeAg	٢٧,٦٪ (٢٩٣/٨١)	٤١,٦٪ (٢٩٣/١٢٢)	٤٨,٥٪ (٢٩٣/١٤٢)	٥٣,٢٪ (٢٩٣/١٥٦)
المعدلات التراكمية للتحول السيرولوجي في HbeAg في المرضى الذين كان لديهم HBV DNA غير قابل للاكتشاف عند الأسبوع ٢٤ (عدد = ١٦٢)	٤٠,١٪ (١٦٢/٦٥)	٥٢,٥٪ (١٦٢/٨٥)	٥٩,٣٪ (١٦٢/٩٦)	٦٥,٤٪ (١٦٢/١٠٦)
الحفاظ على عودة ALT إلى الطبيعي	٨١,٤٪ (٢٨٠/٢٢٨)	٨٧,٥٪ (٢٧١/٢٣٧)	٨٢,٩٪ (٢٥٢/٢٠٩)	٨٦,٤٪ (٢٠٦/١٧٨)
المرضى الذين لديهم HBeAg سالب (عدد = ٢٠٩×)				
الحفاظ على HBV DNA غير قابل للاكتشاف (< ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر)	٩٥,٢٪ (٢٠٩/١٩٩)	٩٦,٥٪ (٢٠٢/١٩٥)	٨٤,٧٪ (١٨٩/١٦٠)	٨٦,٠٪ (١٦٤/١٤١)
الحفاظ على HBV DNA غير قابل للاكتشاف (< ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر) في المرضى الذين كان لديهم HBV DNA غير قابل للاكتشاف عند الأسبوع ٢٤ (عدد = ١٧٩)	٩٧,٨٪ (١٧٩/١٧٥)	٩٦,٥٪ (١٧٢/١٦٦)	٨٦,٧٪ (١٦٥/١٤٣)	٨٧,٥٪ (١٤٤/١٢٦)
الحفاظ على عودة ALT إلى الطبيعي	٨٠,٣٪ (١٨٨/١٥١)	٨٩,٠٪ (١٨١/١٦١)	٨٣,٥٪ (١٧٠/١٤٢)	٨٩,٦٪ (١٤٤/١٢٩)

الاستجابة الهستولوجية الكبدية – الدراسة CLDT600ACN04E1
في الدراسة CLDT600ACN04E1، تم تقييم ٥٧ مريضاً من جهة التغيرات في الهستولوجيا الكبدية من خلال خزعات كبدية مزدوجة (عند خط البداية وبعد ٥ سنوات من العلاج بواسطة تيلبيفودين). أظهر مقياس نودل (Knodell) للالتهاب الناخر ومقياس اسحاق للتليف تحسناً يُعتد به إحصائياً بالمقابلة مع خط البداية (انظر **الجدول ٩**). بعد العلاج كان الالتهاب الكبدي الناخر منعدماً أو طفيفاً لدى ٩٨,٢٪ من المرضى (مقياس نودل للالتهاب الناخر ≥ ٣)، وكان التليف الكبدي منعدماً أو طفيفاً لدى ٨٤,٢٪ من المرضى (مقياس اسحاق للتليف ≥ ١).

الجدول ٩: التحسن في الهستولوجيا الكبدية في المرضى بعد ٥ سنوات من العلاج بواسطة تيلبيفودين

العدد = ٥٧	خط البداية متوسط (انحراف معياري)	بعد العلاج متوسط (انحراف معياري)	الانخفاض من خط البداية حتى بعد العلاج متوسط (انحراف معياري)	p
مقياس نودل للالتهاب الناخر	٧,٦ (٢,٩)	١,٤ (٠,٩)	٦,٣ (٢,٨)	≥ ٠,٠٠٠١
مقياس اسحاق للتليف	٢,٢ (١,١)	٠,٩ (١,٠)	١,٣ (١,٣)	≥ ٠,٠٠٠١

استمرارية الاستجابة مع وقف العلاج – CLDT600A2303
تضمنت الدراسة CLDT600A2303 المتابعة مع وقف العلاج لـ ٥٩ مريضاً لديهم HBeAg موجب من الدراستين GLOBE 007 و NV-02B-015. كان هؤلاء المرضى قد أكملوا ≥ ٥٢ أسبوعاً من العلاج باستخدام تيلبيفودين، وكانوا قد حققوا اختفاء HBeAg لمدة ≥ ٢٤ أسبوعاً وكان لديهم HBV DNA < ٥ لوغاريتم١٠ نسخة/ ملليلتر في آخر زيارة أثناء العلاج. وكان وسيط مدة العلاج ١٠٤ أسبوعاً. بعد فترة متابعة مع وقف العلاج تبلغ في وسيطها ١٢٠ أسبوعاً، أبدى معظم المرضى استمراراً في اختفاء HBeAg (٨٣,٠٪)، واستمراراً في التحول السيرولوجي في HBeAg (٧٩,٢٪). المرضى الذين حدث لديهم استمرار في التحول السيرولوجي في HBeAg كان لديهم متوسط HBV DNA ٣,٣ لوغاريتم١٠ نسخة/ ملليلتر؛ و ٧٣,٧٪ كان لديهم HBV DNA < ٤ لوغاريتم١٠ نسخة/ ملليلتر.

معدل الترشيح الكبيبي (GFR) – الدراستان GLOBE 007 و CLDT600A2303
أظهر تحليل معدل الترشيح الكبيبي (GFR) في GLOBE 007 و CLDT600A2303 عدم وجود سُمية كلوية ناتجة عن استعمال تيلبيفودين. وقد تحسنت الوظيفة الكلوية بشكل منتظم أثناء استعمال تيلبيفودين على مدى ١٠٤ أسبوعاً بصفة خاصة، غالبية المرضى (٧٢,٣٪، ١٨٥/ ٢٥٦) الذين كان لديهم GFR عند خط البداية ٦٠ إلى ٩٠ ملليلتر/ دقيقة زاد المعدل لديهم إلى > ٩٠ ملليلتر/ دقيقة/ ١,٧٣ م². لم يحدث لدى أي من هؤلاء المرضى تدهور في الوظيفة الكلوية إلى GFR < ٦٠ ملليلتر/ دقيقة/ ١,٧٣ م². وقد زاد GFR المحسوب طبقاً لـ MDRD بمعدل ١١,٣ ملليلتر/ دقيقة/ ١,٧٣ م² بعد ١٠٤ أسبوعاً من العلاج باستخدام سيبيڤو. وقد استمر تحسن الوظيفة الكلوية في المرضى في الدراسة CLDT600A2303 بزيادة تبلغ في متوسطها ١٤,٩ ملليلتر/ دقيقة/ ١,٧٣ م² عند ٢٠٨ أسبوعاً بالمقابلة مع خط البداية.

المقاومة الإكلينيكية

معدلات المقاومة التراكمية المتعلقة بالنمط الجيني – الدراسة NV-02B-007 (GLOBE) والدراسة CLDT600A2303
التحليل الأصلي للمقاومة التراكمية المتعلقة بالنمط الجيني عند الأسبوع ١٠٤ و ٢٠٨ كان مبنياً على المرضى الذين استمروا في العلاج حتى ٤ سنوات، بغض النظر عن مستويات HBV DNA. من بين الـ ٦٨٠ مريضاً الأصليين الذين تلقوا تيلبيفودين في الدراسة GLOBE 007، انضم ٥١٧ مريضاً (٧٦٪) إلى الدراسة CLDT600A2303 واستمروا في استعمال تيلبيفودين حتى الأسبوع ٢٠٨. من بين هؤلاء المرضى الـ ٥١٧، كان لدى ١٥٩ (١٣٥ لديهم HBeAg موجب، و ٢٤ لديهم HBeAg سالب) مستويات قابلة للاكتشاف من HBV DNA.
كانت المعدلات التراكمية المتعلقة بالنمط الجيني عند الأسبوع ١٠٤ تبلغ ٢٥,١٪ (١١٥/ ٤٥٨) في المرضى الذين لديهم HBeAg موجب، و ١٠,٨٪ (٢٤/ ٢٢٢) في المرضى الذين لديهم HBeAg سالب.
في إجمالي الأشخاص كانت المعدلات التراكمية المتعلقة بالنمط الجيني عند السنة ٤ تبلغ ٤٠,٨٪ (١٣١/ ٣٢١) في المرضى الذين لديهم HBeAg موجب، و ١٨,٩٪ (٣٧/ ١٩٦) في المرضى الذين لديهم HBeAg سالب.
تم حساب معدلات المقاومة التراكمية المتعلقة بالنمط الجيني حتى ٢٠٨ أسبوعاً في الدراسة CLDT600A2303، مع استبعاد المرضى الذين لديهم HBV DNA قابل للاكتشاف عند بداية السنوات ٢ و ٣ و ٤. وكانت معدلات المقاومة التراكمية عند السنة ٤ تبلغ ٢٢,٣٪ في المرضى الذين لديهم HBeAg موجب، و ١٦,٠٪ في المرضى الذين لديهم HBeAg سالب في هذا التحليل.
من بين المرضى الذين كان لديهم اقتحام فيروسي عند الأسبوع ١٠٤ في الدراسة NV-02B-007 GLOBE، كان معدل المقاومة أقل في المرضى الذين لديهم HBV DNA < ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر عند الأسبوع ٢٤ عنها في المرضى الذين لديهم HBV DNA ≥ ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر عند الأسبوع ٢٤.
في المرضى الذين كان لديهم HBeAg موجب و HBV DNA < ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر عند الأسبوع ٢٤، كانت المقاومة ١٪ (٣/ ٢٠٣) عند الأسبوع ٤٨ و ٩٪ (١٨/ ٢٠٣) عند الأسبوع ١٠٤، أما في المرضى الذين كان لديهم HBV DNA ≥ ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر عند الأسبوع ٢٤، فإن المقاومة كانت ٨٪ (٢٠/ ٢٤٧) عند الأسبوع ٤٨ و ٣٩٪ (٩٧/ ٢٤٧) عند الأسبوع ١٠٤. وفي المرضى الذين كان لديهم HBeAg سالب و HBV DNA < ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر عند الأسبوع ٢٤، كانت المقاومة ٠٪ (٠/ ١٧٧) عند الأسبوع ٤٨ و ٥٪ (٩/ ١٧٧) عند الأسبوع ١٠٤، أما في المرضى الذين كان لديهم HBV DNA ≥ ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر، فإن المقاومة كانت ١١٪ (٥/ ٤٤) عند الأسبوع ٤٨ و ٣٤٪ (١٥/ ٤٤) عند الأسبوع ١٠٤.

نمط التطفير المتعلق بالنمط الجيني
في دراسة التسجيل العالمية من المرحلة ٣ (الدراسة GLOBE 007)، ٥٥,٧٪ (٢٥٥/ ٤٥٨) من المرضى الذين ليست لديهم خبرة عن استعمال النيوكليوزيد، مع HBeAg موجب و ٨٢,٠٪ (١٨٢/ ٢٢٢) من المرضى الذين ليست لديهم خبرة عن استعمال النيوكليوزيد، مع HBeAg سالب، ممن تلقوا ٦٠٠ مجم تيلبيفودين مرة واحدة يومياً، حققوا مستويات HBV DNA غير قابلة للاكتشاف (< ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر) عند الأسبوع ١٠٤.
أظهر تحليل النمط الجيني لـ ٢٠٣ من العينات المزدوجة القابلة للتقييم التي بها HBV DNA ≥ ١٠٠٠ نسخة/ ملليلتر أن الطفرة الأساسية المتعلقة بمقاومة تيلبيفودين، وهي rtM204I، كانت غالباً مصحوبة بالطفرات rtL180M و rtL80I/V ونادراً بالطفرات rtV27A و rtL82M و rtV173L و rtT184I و rtA200V. وقد شملت عوامل خط البداية المصحوبة بحدوث مقاومة دوائية متعلقة بالنمط الجيني ما يلي: استعمال لاميفودين، زيادة HBV DNA عند خط البداية، نقص ALT في المصل عند خط البداية، وزيادة وزن الجسم/ مؤشر كتلة الجسم.
القياسات المتعلقة بالعلاج عند الأسبوع ٢٤ التي أنبأت بنشوء فيروسات مقاومة للدواء عند الأسبوع ١٠٤ شملت ما يلي: HBV DNA > ٣٠٠ نسخة/ ملليلتر وارتفاع ALT في المصل.
لم يكشف تحليل النمط الجيني عند الأسبوع ٢٠٨ (CLDT600A2303) في المرضى الذين تلقوا تيلبيفودين، عن نشوء أي طفرات جديدة.

المقاومة المتبادلة
شوهدت مقاومة متبادلة بين محاكيات نيوكليوزيد HBV. وقد أظهرت الاختبارات في مزارع الخلايا أن سلالات HBV المقاومة للاميفودين والمحتوية إما على الطفرة rtM204I أو على الطفرة المزدوجة rtL180M/ rtM204V قد أبدت نقصاً في الحساسية تجاه تيلبيفودين بأكثر من ١٠٠٠ ضعف. فيروس HBV الذي يحمل الاستبدالات rtN236T و A181V المصحوبة بمقاومة أديفوفير، يُبدي تغيراً بمقدار ٠,٥ و ١,٠ ضعفاً، على الترتيب، في حساسيته لتيلبيفودين في خلايا المزارع. وقد أدى الاستبدال في rtA194T إزاحة بمقدار ٠,٩٩ ضعفاً في الحساسية لتيلبيفودين في خلايا المزارع.
إن التشابه الشديد في قيم IC50 لدى تيلبيفودين ولاميفودين ضد هذه السلالات الطافرة في الدراسات في زجاجيات المختبر، يعني أنه من غير المتوقع أن يكون تيلبيفودين فعالاً في المرضى الذين لديهم مقاومة مؤكدة ضد لاميفودين. لذلك إلى حين توافر مزيد من البيانات الإكلينيكية، فلا ينبغي إعطاء تيلبيفودين لهؤلاء المرضى إلا في إطار دراسة إكلينيكية جيدة الضبط.

نوبات ارتفاع إنزيم ALT
في تجميع للدراستين GLOBE 007 و NV-02B-015، كانت معدلات حدوث نوبات الارتفاع في إنزيم ألانين أمينوترانسفيريز (ALT) متماثلة في الفرعين العلاجيين تيلبيفودين ولاميفودين خلال الستة شهور الأولى من العلاج، ولكنها كانت أقل مع تيلبيفودين بعد الأسبوع ٢٤ (انظر "**الآثار المناوئة**").

الأمان القلبي
لا يوجد دليل على أن تيلبيفودين له سُمية قلبية. في نموذج hERG في زجاجيات المختبر، كان تيلبيفودين سالباً عند تركيزات تصل إلى ١٠٠٠٠ ميكرومول. في دراسة إكلينيكية مقابلة على إطالة QTc في الأشخاص الأصحاء، لم يكن لتيلبيفودين أي تأثير على الفترات QT أو غيرها من معالم رسم القلب الكهربي بعد جرعات يومية متعددة تصل إلى ١٨٠٠ مجم.

الحرائك الدوائية
تم تقييم الحرائك الدوائية للجرعة المفردة والجرعة المتعددة من تيلبيفودين في الأشخاص الأصحاء وفي مرضى الالتهاب الكبدي المزمن B. وكانت الحرائك الدوائية للدواء سيبيڤو متماثلة في المجموعتين.

الامتصاص والتوافر الحيوي
عقب إعطاء ٦٠٠ مجم تيلبيفودين بالفم مرة واحدة يومياً في أشخاص أصحاء (عدد = ١٢)، تم بلوغ تركيز الذروة (C_{max}) في البلازما عند حالة الثبات وقيمته ٣,٦٩ ± ١,٢٥ ميكروجرام/ ملليلتر (متوسط ± انحراف معياري) بعد ١–٤ ساعات (المدة الوسيطة ساعتان). وكانت AUC ٢٦,١ ± ٧,٢ ميكروجرام × ساعات/ ملليلتر (متوسط ± انحراف معياري)، وكانت تركيزات القاع (C_{trough}) في البلازما حوالي ٠,٢–٠,٣ ميكروجرام/ ملليلتر. وتم تحقيق حالة الثبات بعد حوالي ٥ إلى ٧ أيام من الإعطاء مرة واحدة يومياً، مع حدوث تراكم ١,٥ ضعف تقريباً، مما يوحي بأن العمر النصفي الفعال يبلغ حوالي ١٥ ساعة.

تأثير الطعام على امتصاص الدواء المعطى بالفم
لم يتأثر امتصاص تيلبيفودين ولا التعرض له عند إعطاء جرعة مفردة ٦٠٠ مجم مع الطعام.

التوزيع
ارتباط تيلبيفودين ببروتينات بلازما الإنسان في زجاجيات المختبر منخفض (٣,٣٪). بعد الإعطاء بالفم، يُقدَّر الحجم الظاهري للتوزيع بمقدار ٨,٢ ± ٤,١ لتر/ كجم، وهو أكبر من إجمالي الماء في الجسم. يتم توزيع تيلبيفودين بالتساوي بين البلازما وخلايا الدم.

الأيض
لم تُكتشف مئيضات لتيلبيفودين عقب إعطاء 14C- تيلبيفودين في الإنسان. تيلبيفودين ليس ركيزة، ولا مثبطاً، ولا محفزاً، لجهاز إنزيم سيتوكروم بي 450 (CYP450) (انظر "**التآثرات**").

الإطراح
عقب بلوغ الذروة، تهبط تركيزات تيلبيفودين في البلازما بطريقة ثنائية الأس بعمر نصفي ابتدائي للتوزيع/ الإطراح مدته ٢,٠ ± ٣,٠ ساعة وعمر نصفي نهائي للإطراح ($t_{1/2}$) مدته ٤٠–٤٩ ساعة. المساحة AUC تحت المرحلة النهائية تمثل < ١٠٪ من AUC_{0-INF}. تنخفض عادةً المستويات في البلازما إلى حوالي ٥٪ من التركيز الأقصى (C_{max}) بعد ٢٤ ساعة من إعطاء الجرعة، ويكون التعرض الجهازي أثناء هذه المرحلة ٨٠–٨٥٪ من التعرض الإجمالي (AUC_{0-INF}). يتم إطراح تيلبيفودين أساساً بالإخراج البولي للمادة غير المتغيرة. التصفية الكلوية لتيلبيفودين تقترب من المعدل الطبيعي للترشيح الكبيبي، مما يوحي بأن الانتشار السلبي هو الآلية الأساسية للإخراج. عقب إعطاء جرعة واحدة ٦٠٠ مجم بالفم، يتم إخراج حوالي ٤٢٪ من الجرعة على مدى الـ ٧ أيام التالية في البول على هيئة تيلبيفودين غير المتغير، ويتم إخراج ٣٦٪ من الجرعة خلال أول ٢٤ ساعة. حيث أن الإخراج الكلوي هو الطريق الرئيسي للإطراح، فإن المرضى الذين لديهم ضعف كلوي متوسط إلى شديد والذين يُجرى لهم غسيل كلى يحتاجون إلى تعديل الجرعة (انظر "**الجرعة وطريقة الاستعمال**").

الحرائك الدوائية في فئات خاصة من المرضى
النوع (ذكر أو أنثى)
لا توجد فروق يُعتد بها متعلقة بالنوع في الحرائك الدوائية لتيلبيفودين.
الجنس (السلالة)
لا توجد فروق يُعتد بها متعلقة بالجنس في الحرائك الدوائية لتيلبيفودين.
الأطفال والمسنون
لم تُجرَ دراسات على الحرائك الدوائية في المرضى الأطفال أو المسنين.
الضعف الكلوي
تم تقييم الحرائك الدوائية للجرعة المفردة من تيلبيفودين في مرضى لديهم درجات متفاوتة من الضعف الكلوي (طبقاً لتصفية الكرياتينين) (وليس لديهم التهاب كبدي مزمن B). بناء على النتائج المبينة في الجدول ١٠، يوصى بتعديل جرعة تيلبيفودين في المرضى الذين لديهم تصفية الكرياتينين < ٥٠ ملليلتر/ دقيقة (انظر "**الجرعة وطريقة الاستعمال**").

الجدول ١٠: معالم الحرائك الدوائية (متوسط ± انحراف معياري) لتيلبيفودين في الأشخاص الذين لديهم درجات متفاوتة من الضعف الكلوي

	الوظيفة الكلوية (تصفية الكرياتينين بالملليلتر/ دقيقة)				
	طبيعي (< ٨٠) (عدد = ٨) ٦٠٠ مجم	طفيف (٥٠–٨٠) (عدد = ٨) ٦٠٠ مجم	متوسط (٣٠–٤٩) (عدد = ٨) ٤٠٠ مجم	شديد (< ٣٠) (عدد = ٦) ٢٠٠ مجم	ESRD/ غسيل كلى (عدد = ٦) ٢٠٠ مجم
C_{max} (ميكروجرام/ ملليلتر)	٣,٤ ± ٠,٩	٣,٢ ± ٠,٩	٢,٨ ± ١,٣	١,٦ ± ٠,٨	٢,١ ± ٠,٩
AUC_{0-INF} (ميكروجرام×ساعات/ ملليلتر)	٢٨,٥ ± ٩,٦	٣٢,٥ ± ١٠,١	٣٦,٠ ± ١٣,٢	٣٢,٥ ± ١٣,٢	٦٧,٤ ± ٣٦,٩
التصفية الكلوية (لتر/ ساعة)	٧,٦ ± ٢,٩	٥,٠ ± ١,٢	٢,٦ ± ١,٢	٠,٧ ± ٠,٤	

المرضى الذين لديهم ضعف كلوي ويُجرى لهم غسيل كلى
غسيل الكلى (حتى ٤ ساعات) يقلل التعرض الجهازي لتيلبيفودين بنسبة ٢٣٪ تقريباً. عقب تعديل الجرعة وفقاً لتصفية الكرياتينين، لا يلزم إجراء مزيد من التعديل للجرعة أثناء غسيل الكلى الروتيني (انظر "الجرعة وطريقة الاستعمال"). يتم إعطاء تيلبيفودين بعد غسيل الكلى.

الضعف الكبدي
أجريت دراسات على الحرائك الدوائية لتيلبيفودين عقب إعطاء جرعة مفردة ٦٠٠ مجم لمرضى لديهم درجات متفاوتة من الضعف الكبدي (وليس لديهم التهاب كبدي مزمن B). لم توجد تغيرات في الحرائك الدوائية لتيلبيفودين في مرضى الضعف الكبدي بالمقارنة مع الأشخاص الذين ليس لديهم ضعف كبدي. تُشير نتائج هذه الدراسات إلى عدم لزوم تعديل الجرعة في مرضى الضعف الكبدي (انظر "الجرعة وطريقة الاستعمال").

البيانات قبل الإكلينيكية
السرطنة
لم يُبدِ تيلبيفودين أي قدرة مسرطنة. وقد أعطت دراسات السرطنة الطويلة الأجل نتائج سالبة عند إعطاء تيلبيفودين بالفم للفئران والجرذان مع تعرضات بلغت ١٤ ضعف التعرضات المشاهَدة في الإنسان مع الجرعة العلاجية ٦٠٠ مجم/ يوم.

السمية الجينية
لم يوجد دليل على السمية الجينية بناء على الاختبارات في زجاجيات المختبر وفي الجسم الحي. لم يكن تيلبيفودين مطفراً في اختبار إيمس للتطفير البكتيري العكسي باستخدام سلالات س. تايفيميوريام وإيشريشيا كولاي مع أو بدون تنشيط أيضي. لم يكن تيلبيفودين هادماً للكروموسومات في اختبارات التطفير الجيني لخلايا الثدييات، بما في ذلك مزارع الخلايا الليمفاوية البشرية واختبار التحول لخلايا مبيض الهامستر الصيني مع أو بدون تنشيط أيضي. بالإضافة إلى ذلك، فإن تيلبيفودين كان سالباً في دراسة النواة الدقيقة في الجسم الحي في الفئران.

السُمية التناسلية
في دراسات السمية التناسلية، لم يوجد دليل على ضعف الخصوبة عندما حدث تزاوج بين ذكور أو إناث الجرذان التي تم إعطاؤها تيلبيفودين بجرعات تصل إلى ٢٠٠٠ مجم/ كجم/ يوم (التعرض الجهازي حوالي ١٤ ضعف ما يتم الوصول إليه بالجرعات العلاجية في البشر) وبين جرذان لم تتلق الدواء.
أشارت دراسة مستقلة إلى حدوث ضعف في الخصوبة عندما تم إعطاء كل من ذكور وإناث الجرذان جرعات من تيلبيفودين ٥٠٠ أو ١٠٠٠ مجم/ كجم/ يوم. لوحظ انخفاض مؤشر الخصوبة في الأزواج التي تم إعطاؤها ٥٠٠ (٧٦٪) أو ١٠٠٠ (٧٢٪) مجم/ كجم/ يوم، بالمقارنة مع ضوابط مماثلة (٩٢٪). لم توجد عيوب في شكل الحيوانات المنوية أو في وظيفتها، ولم توجد تغيرات هستولوجية ملحوظة في الخصيتين والمبيضين. كان التعرض الجهازي في الجرذان أعلى بمقدار ٢,٥ ضعف عنه في البشر الذين تم إعطاؤهم نفس الجرعة العلاجية.
تيلبيفودين لا يسبب المسخ ولم يُحدث آثاراً مناوئة في المضغات والأجنة في الدراسات قبل الإكلينيكية. أظهرت الدراسات في الجرذان والأرانب الحامل أن تيلبيفودين ينفذ عبر المشيمة. ولم تُظهر دراسات السُمية التكوينية أي دليل على حدوث أذى للجنين في الجرذان والأرانب بجرعات تصل إلى ١٠٠٠ مجم/ كجم/ يوم، وتعطي مستويات تعرض تزيد ٦ إلى ٣٧ ضعفاً، على الترتيب، عن تلك المشاهدة مع الجرعة العلاجية (٦٠٠ مجم/ يوم) في الإنسان.

الأمان القلبي
لا يوجد دليل على أن تيلبيفودين له سُمية قلبية. في نموذج hERG في زجاجيات المختبر، كان تيلبيفودين سالباً عند تركيزات تصل إلى ١٠٠٠٠ ميكرومول.

معلومات أخرى
العمر الرفي
لا ينبغي استعماله بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (EXP =) المطبوع على العبوة.
المحلول الذي يؤخذ بالفم: بمجرد فتح الزجاجة، يجب استعمال محتوياتها خلال شهرين.

احتياطات خاصة بالتخزين
يُحفَظ في عبوته الأصلية. يُحفَظ بعيداً عن متناول أيدي الأطفال.
الأقراص المغلَّفة
تُحفَظ في درجة حرارة لا تزيد عن ٣٠°م.
المحلول الذي يؤخذ بالفم
يُحفَظ في درجة حرارة لا تزيد عن ٣٠°م. لا ينبغي تجميده في الفريزر.

تعليمات خاصة بالاستعمال والتداول
لا توجد متطلبات خاصة.

أحجام العبوات
أحجام العبوات مختصة بالبلد.

الصانع
انظر العلبة الخارجية.

آخر مراجعة للمعلومات
مارس ٢٠١٣

® = علامة تجارية مسجلة
نوفارتس فارما شركة مساهمة، بازل، سويسرا

هذا دواء
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرِّضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تُحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب