

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**SEBIVO**^{MD}

telbivudine

Comprimés (pelliculés) dosés à 600 mg

Antiviral

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval QC H9S 1A9

Date de rédaction :
20 novembre 2006

Date de révision :
6 juin 2017

N° de contrôle : 203639

SEBIVO est une marque déposée.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
STABILITÉ ET CONSERVATION	23
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
MICROBIOLOGIE	32
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	41
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	42

PrSEBIVO^{MD}

telbivudine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimé pelliculé dosé à 600 mg	Aucun. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

SEBIVO^{MD} est indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique chez les adultes de 16 ans et plus atteints d'hépatopathie compensée s'accompagnant de signes de réplication virale et d'inflammation hépatique évolutive.

L'emploi du médicament dans cette indication s'appuie sur les résultats d'une étude unique de phase III d'une durée de 104 semaines comportant une analyse en intention de traiter et menée auprès de patients atteints d'hépatite B chronique AgHBe positive ou négative et n'ayant jamais reçu de nucléosides. Le paramètre principal reposait sur les réponses virologiques, sérologiques et biochimiques. Aucune donnée n'est disponible en ce qui a trait aux effets de la telbivudine chez les porteurs d'un virus résistant à la lamivudine, les patients atteints d'hépatite B chronique décompensée, les patients présentant une infection concomitante (par le VIH ou le virus de l'hépatite C ou D) et les greffés du foie.

Les points ci-dessous doivent être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement par SEBIVO.

- Dans le cas des patients atteints d'hépatite B chronique AgHBe positive, le traitement par SEBIVO **devrait seulement** être amorcé si le taux initial d'ADN du VHB est $< 9 \log_{10}$ copies/mL et le taux initial d'alanine aminotransférase (ALAT) correspond à au moins 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN).

- Dans le cas des patients atteints d'hépatite B chronique AgHBe négative, le traitement par SEBIVO **devrait seulement** être amorcé si le taux initial d'ADN du VHB est $< 7 \log_{10}$ copies/mL.
- La réponse au traitement devrait guider la poursuite de ce dernier.

Personnes âgées (> 65 ans) :

On ne possède pas suffisamment de données à l'appui d'une recommandation posologique particulière chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enfants (< 16 ans) :

Aucune étude n'a été menée chez les enfants de moins de 16 ans.

CONTRE-INDICATIONS

SEBIVO est contre-indiqué chez les patients ayant déjà manifesté une hypersensibilité à la telbivudine ou à toute autre composante du produit. **Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.**

L'utilisation concomitante de telbivudine et d'interféron alfa-2a pégylé est contre-indiquée (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des cas graves d'exacerbation aiguë de l'hépatite B ont été signalés chez des patients ayant interrompu leur traitement antiviral. Chez ces patients, il convient de surveiller de près la fonction hépatique au moyen d'un examen clinique et d'épreuves de laboratoire réparties sur plusieurs mois. S'il y a lieu, le traitement antiviral peut être repris.

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave en association avec une stéatose, dont certains ont connu une issue mortelle, ont été signalés par suite de l'emploi d'analogues nucléosidiques seuls ou en association avec des antirétroviraux.

Métabolisme et nutrition

Des cas d'acidose lactique ont également été signalés en association avec la telbivudine après la commercialisation du médicament. Ces cas étaient pour la plupart secondaires à d'autres affections graves (p. ex., la rhabdomyolyse) ou associés à des effets indésirables d'origine musculaire (p. ex., la myopathie et la myosite). Des cas de mortalité ont été signalés à la suite d'une acidose lactique secondaire à la rhabdomyolyse. On doit mettre fin au traitement par SEBIVO en présence de toute observation clinique ou biologique évoquant une acidose lactique.

Appareil locomoteur

Des cas de myopathie ont été signalés après plusieurs semaines ou mois de traitement par la telbivudine. La myopathie a également été observée avec d'autres agents de la même classe. Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation après la commercialisation de telbivudine (voir la section Effets indésirables, observés après la commercialisation du produit).

Des cas de myalgie non compliquée ont été signalés chez des patients traités par la telbivudine (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). La présence de myopathie, caractérisée par de la faiblesse et/ou des douleurs musculaires persistantes et inexplicables s'accompagnant d'une élévation du taux de créatine kinase (CK), doit être envisagée chez tout patient se plaignant de myalgies diffuses, de sensibilité musculaire ou de faiblesse musculaire. Parmi les patients ayant présenté une myopathie associée à la telbivudine, le degré et le moment d'apparition des élévations du taux de CK n'ont pas suivi de tendance uniforme. Par ailleurs, on ne connaît pas les facteurs prédisposant à la myopathie chez les personnes recevant la telbivudine. Il faut aviser le patient de signaler sans délai toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicables. L'administration de telbivudine doit être interrompue si l'on soupçonne la présence de myopathie et ne doit pas être reprise si l'on confirme celle-ci. On ignore si le risque de myopathie associé aux agents de cette classe augmente lors de l'administration conjointe d'autres médicaments pouvant causer la myopathie, notamment les corticostéroïdes, la chloroquine, l'hydroxychloroquine, certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, les dérivés de l'acide fibrique, la pénicillamine, la zidovudine, la cyclosporine, l'érythromycine, l'acide nicotinique et/ou les antifongiques azolés. Le médecin qui envisage d'administrer un tel agent au patient traité par la telbivudine doit s'assurer que les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques et, le cas échéant, surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme révélant une douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaire inexplicables, surtout en période d'augmentation de la dose.

Fonction neurologique

Lors d'une étude, le traitement associant la telbivudine à 600 mg par jour et l'interféron alfa-2a pégylé a été associé à une augmentation du risque de neuropathie périphérique grave, comparativement au risque observé lorsque la telbivudine ou l'interféron alfa-2a pégylé sont administrés en monothérapie (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La possibilité que la prise conjointe de telbivudine et d'autres préparations d'interféron alfa (pégylé ou standard) augmente le risque de neuropathie périphérique ne peut être exclue.

Lors d'une étude pilote portant sur l'administration concomitante de telbivudine et d'interféron alfa-2a pégylé, la neuropathie périphérique a été un effet indésirable grave (10 % des patients). En outre, des cas de neuropathie périphérique bénigne ont été signalés. Parmi les symptômes observés, mentionnons la faiblesse, la paresthésie ainsi qu'une douleur dans les jambes; dans la plupart des cas, ces effets sont apparus dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement. La possibilité que la prise conjointe de telbivudine et d'autres préparations d'interféron (pégylé ou standard) augmente le risque de neuropathie périphérique ne peut être exclue. Les bienfaits du traitement associant la telbivudine et l'interféron alfa (pégylé ou standard) ne sont pas présentement établis.

On a également signalé de rares cas de neuropathie périphérique chez des patients recevant la telbivudine en monothérapie (0,3 %; 5/2000) lors des essais cliniques ainsi que dans le cadre du programme de pharmacovigilance. Si on soupçonne la présence d'une neuropathie périphérique chez un patient recevant de la telbivudine, la pertinence du traitement par la telbivudine doit être réévaluée.

Emploi de la telbivudine chez les patients réfractaires à la lamivudine :

Les éléments de preuve recueillis à ce jour ne permettent pas d'étayer l'emploi de la telbivudine chez les patients présentant une infection par le VHB qui s'est avérée résistante à la lamivudine. In vitro, la telbivudine n'a pas eu d'activité antivirale contre les souches M204V de VHB porteuses de la mutation double rtM204V/rtL180M ou de la mutation simple rtM204I (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie et Résistance – In vitro). Aucune étude clinique n'a porté sur des patients atteints d'infection à VHB résistante à la lamivudine.

Emploi de la telbivudine chez les patients réfractaires à l'adéfovir :

Aucune étude clinique adéquate rigoureuse n'a été menée sur l'emploi de la telbivudine chez des patients atteints d'une infection par le VHB qui s'est avérée résistante à l'adéfovir. In vitro, les souches de VHB codant pour la substitution d'un acide aminé qui donne lieu à la mutation rtA181V associée à la résistance à l'adéfovir se sont révélées 4,1 fois moins sensibles à la telbivudine. Les substitutions donnant lieu aux mutations rtA181S et rtA181T ont réduit de 2,7 et de 3,5 fois, respectivement, la sensibilité à la telbivudine. La substitution donnant lieu à la

mutation rtA181T est associée à une diminution de la réponse clinique chez les sujets atteints d'une infection par le VHB qui reçoivent un traitement par l'adéfovir et l'entécavir. Les souches de VHB codant pour la substitution d'un acide aminé qui donne lieu à la mutations rtN236T associée à la résistance à l'adéfovir demeurent sensibles à la telbivudine (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Résistance – In vitro).

Insuffisants rénaux

La telbivudine est éliminée principalement par les reins. Un ajustement de l'intervalle posologique est donc recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est $< 50 \text{ mL/min}$ ($< 0,835 \text{ mL/s}$), y compris les sujets sous hémodialyse (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). L'administration concomitante de SEBIVO et de substances agissant sur la fonction rénale risque en outre de modifier les concentrations plasmatiques de telbivudine et/ou de la substance administrée conjointement (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La telbivudine n'a pas fait l'objet d'études chez des patients sous DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire).

Greffés du foie

On ne connaît pas l'innocuité ni l'efficacité de la telbivudine chez les greffés du foie. L'administration de cyclosporine (4 mg/kg/jour en 2 prises fractionnées) en association avec des doses multiples de telbivudine n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la telbivudine à l'état d'équilibre. On ignore les effets de l'association de telbivudine avec des doses plus élevées de cyclosporine. Si un traitement par la telbivudine est jugé nécessaire chez un greffé du foie préalablement ou toujours traité à l'aide d'un immunosuppresseur susceptible d'affecter la fonction rénale tel la cyclosporine ou le tacrolimus, il faudra surveiller la fonction rénale avant et pendant le traitement par SEBIVO (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Système cardiovasculaire

Rien n'indique que la telbivudine soit cardiotoxique. Dans un modèle in vitro de gène hERG, les résultats ont été négatifs à des concentrations de telbivudine pouvant atteindre $10\,000 \mu\text{M}$. Au cours d'une étude clinique exhaustive sur l'allongement de l'intervalle QT chez des sujets sains, l'administration quotidienne de doses multiples de telbivudine pouvant atteindre 1800 mg n'a eu aucun effet sur l'intervalle QT, ni sur les autres paramètres électrocardiographiques.

Populations particulières

Patients atteints d'infections concomitantes

SEBIVO n'a fait l'objet d'aucune étude chez des patients infectés à la fois par le VHB et un autre virus (VIH, VHC ou VHD).

Femmes enceintes

Aucune étude adéquate rigoureuse n'a été menée sur l'emploi de la telbivudine chez la femme enceinte. Il existe des données (provenant du Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse, de la littérature et de la pharmacovigilance) sur l'exposition à la telbivudine durant la grossesse chez 1696 femmes (dont 173 au premier trimestre et 1523 aux deuxième et troisième trimestres). On n'a pas relevé d'augmentation de la fréquence des malformations congénitales chez les nouveau-nés vivants, des avortements spontanés ou des interruptions volontaires de grossesse durant le traitement par la telbivudine, ni signalé de toxicité fœtale ou néonatale. Compte tenu de la taille de la population exposée et surveillée à ce jour, seule une tératogénicité majeure pourrait être décelée, et une augmentation du risque de malformations relativement rares passerait inaperçue; cela dit, on n'a pas relevé de tendance sur le plan des malformations congénitales pouvant donner lieu de croire à une étiologie commune.

La telbivudine n'est pas tératogène et n'a pas eu d'effets indésirables sur le développement embryofœtal durant les essais précliniques. Les études menées chez des rates et des lapines gravides ont révélé que la telbivudine traverse la barrière placentaire. Les études de toxicité pour le développement ont montré que l'administration de doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour à des rates et des lapines, soit l'équivalent d'un taux d'exposition 6 à 37 fois plus élevé, respectivement, que le taux observé chez l'être humain à la dose thérapeutique de 600 mg/jour n'a pas eu d'effets néfastes sur les fœtus. Les études menées chez l'animal ne révèlent pas d'effets néfastes directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryofœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir la section TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction).

On peut envisager l'emploi de SEBIVO durant la grossesse si les bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé. Par ailleurs, on peut envisager l'emploi de SEBIVO durant la grossesse lorsque la réduction du risque de transmission du VHB de la mère à l'enfant peut être bénéfique pour le bébé à naître. On doit prendre les mesures nécessaires en vertu des lignes directrices en vigueur pour éviter l'infection du nourrisson par le VHB.

Registre des grossesses

Afin de connaître l'effet d'une exposition à la telbivudine sur le fœtus, on encourage les professionnels de la santé à inscrire toute patiente enceinte au Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse, en composant le 1-800-258-4263.

Femmes qui allaitent

La telbivudine est excrétée dans le lait des rates. On ne sait toutefois pas si elle passe dans le lait maternel. Les femmes qui prennent SEBIVO ne doivent pas allaiter.

Enfants (< 16 ans)

L'innocuité et l'efficacité de SEBIVO n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 16 ans.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les participants âgés de 65 ans ou plus étaient trop peu nombreux durant les études cliniques sur la telbivudine pour qu'on puisse déterminer s'ils répondent au traitement différemment des sujets

plus jeunes. En général, la prudence s'impose au moment de prescrire SEBIVO à un patient âgé, compte tenu de la fréquence accrue des cas d'insuffisance rénale imputables à une affection concomitante ou à la prise conjointe d'autres produits médicamenteux (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale). Il peut être utile chez ces patients de surveiller la fonction rénale.

Fonction sexuelle/reproduction

On ne possède pas de données cliniques en ce qui concerne les effets de la telbivudine sur la fertilité des hommes et des femmes. Les études de toxicité pour la reproduction n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité chez les rats mâles et femelles qui avaient reçu jusqu'à 2000 mg/kg/jour de telbivudine (exposition générale environ 14 fois plus élevée que celle qu'on observe chez l'être humain à la dose thérapeutique) avant leur accouplement avec des rats non traités (voir la section TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'évaluation des effets indésirables repose essentiellement sur 2 études à double insu (études 007 GLOBE et NV-02B-015) au cours desquelles 1699 patients ont reçu de la telbivudine à raison de 600 mg/jour (n = 847) ou de la lamivudine à raison de 100 mg/jour (n = 852) pendant 104 semaines. L'effet indésirable le plus souvent signalé avec la telbivudine a été l'élévation du taux de CK.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Dans le cadre des essais cliniques, environ 1500 sujets ont reçu un traitement par la telbivudine à raison de 600 mg 1 fois par jour. L'évaluation des effets indésirables repose essentiellement sur 2 études à double insu (études 007 GLOBE et NV-02B-015) au cours desquelles 1699 patients atteints d'hépatite B chronique ont reçu soit de la telbivudine (600 mg/jour, n = 847) ou de la lamivudine (n = 852) durant 104 semaines. Lors de ces études, les profils d'innocuité de la telbivudine et de la lamivudine ont été généralement comparables.

Au cours des 104 semaines qu'ont duré les essais 007 GLOBE et NV-02B-015, la telbivudine a été généralement bien tolérée, et la plupart des manifestations indésirables ont été jugées d'intensité légère ou modérée. Les abandons motivés par des effets indésirables, l'évolution de

l'atteinte clinique ou le manque d'efficacité ont été de 1,5 % dans le cas de la telbivudine et de 4,1 % dans celui de la lamivudine.

SEBIVO n'a été associé à aucune toxicité rénale. Parmi les patients dont l'insuffisance rénale était légère (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] moyen allant de 60 à 90 mL par minute) au moment de l'admission à l'essai 007 GLOBE, 72 % (185/256) avaient une fonction rénale normale (TFGe > 90 mL/min) après 104 semaines de traitement par SEBIVO. Dans aucun cas l'insuffisance rénale ne s'est détériorée pour devenir modérée (TFGe < 60 mL/min). En fait, le TFGe, évalué au moyen de la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), a augmenté de 11,3 mL/min après 104 semaines de traitement par SEBIVO. Au bout de 208 semaines de traitement, les patients traités par SEBIVO et ayant pris part à l'essai CLDT600A2303 affichaient une augmentation moyenne du TFGe de 14,9 mL/min par rapport au taux de départ.

Le Tableau 1 dresse la liste des effets indésirables groupés qui ont été imputés au médicament à l'étude pendant les 104 semaines des études 007 GLOBE et NV-02B-015.

Tableau 1 : Effets indésirables cliniques imputés au médicament à l'étude et signalés après 104 semaines chez ≥ 1 % des patients ayant pris part aux études 007 GLOBE et NV-02B-015 – Résultats groupés

	Telbivudine à 600 mg n = 847 (%)	Lamivudine à 100 mg n = 852 (%)
Organisme en général		
Fatigue	4,4	2,6
Appareil digestif		
Nausées	2,6	2,0
Diarrhée	1,3	0,7
Douleur abdominale	0,7	1,3
Système nerveux		
Céphalées	3,0	2,9
Étourdissements	1,4	0,8
Peau		
Éruptions cutanées	1,2	0,7

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

Neuropathie périphérique

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Augmentation du taux de créatine kinase

Une augmentation du taux de créatine kinase s'est produite dans les 2 groupes de traitement. Cependant, les taux médians étaient plus élevés dans le groupe ayant reçu la telbivudine. Selon

l'analyse des données groupées des études 007 GLOBE et NV-02B-015 après 104 semaines de traitement, une élévation du taux de CK des grades 3 ou 4 a été constatée chez 12,6 % des patients traités par la telbivudine (n = 847) et 4,0 % des patients traités par la lamivudine (n = 852). Dans la majorité des cas, l'élévation était asymptomatique; en règle générale, le taux de CK avait diminué à la visite suivante, et ce, en l'absence d'interruption du traitement. L'analyse des effets indésirables de nature clinique chez les patients ayant connu une élévation du taux de CK n'a révélé aucune différence importante entre les groupes telbivudine et lamivudine.

Le Tableau 2 présente les résultats groupés relativement aux anomalies du taux de créatine kinase apparues pendant le traitement au cours des 104 semaines des études 007 GLOBE et NV-02B-015.

Tableau 2 : Anomalies¹ du taux de CK apparues pendant le traitement au cours des 104 semaines des études 007 GLOBE et NV-02B-015 – Résultats groupés

Grade de toxicité du taux de CK ^{*,2}	Telbivudine à 600 mg n = 847 (%)	Lamivudine à 100 mg n = 852 (%)
Grade 1 (1 à 3,0 fois la LSN)	38,8	35,0
Grade 2 (> 3,0 à 7,0 fois la LSN)	28,0	7,9
Grade 3 (> 7,0 à 10,0 fois la LSN)	5,3	1,2
Grade 4 (> 10 fois la LSN)	7,3	2,8
Tous grades confondus (≥ 1 fois la LSN)	79,5	46,8
Arrêt temporaire ou définitif en raison d'une élévation du taux de CK ³	0,7*	0,1

¹ Les résultats se sont détériorés en cours de traitement par rapport aux valeurs initiales, atteignant un grade allant de 1 à 4 avant la 104^e semaine.

² 22 % des patients présentaient une élévation du taux de CK de grade 1 à 4 avant le traitement.

³ Arrêt définitif ou temporaire du traitement en raison d'effets indésirables désignés par le terme « HAUSSE DU TAUX SANGUIN DE CRÉATINE PHOSPHOKINASE » jusqu'à la 104^e semaine de l'étude.

* Abandon définitif de 1 patient dans chaque groupe de traitement et interruption du traitement chez 5 patients qui recevaient la telbivudine.

‡ D'après la version de 1992 de la classification des effets indésirables de la Division of AIDS (DAIDS).

Au cours d'un essai ouvert de phase IV comportant un seul volet (CLDT600ACN03) à laquelle ont participé 2206 patients chinois, on a signalé des augmentations du taux de CK des grades 3 ou 4 à la 52^e semaine chez 3,1 % des patients traités par la telbivudine.

Le Tableau 3 présente les résultats groupés relativement aux anomalies des constantes biologiques des grades 3 ou 4 apparues pendant le traitement au cours des 104 semaines des études 007 GLOBE et NV-02B-015.

Tableau 3 : Anomalies¹ des constantes biologiques des grades 3 ou 4 apparues pendant le traitement au cours des 104 semaines des études 007 GLOBE et NV-02B-015 – Résultats groupés

Épreuve	Telbivudine à 600 mg n = 847 (%)	Lamivudine à 100 mg n = 852 (%)
Créatine kinase (CK) ≥ 7 x LSN	13	4
ALAT $> 10,0$ x LSN et $2,0$ x valeur de départ ²	5	8
ALAT (SGPT) > 3 x valeur de départ	7	13
ASAT (SGOT) > 3 x valeur de départ	6	10
Lipase $> 2,5$ x LSN	2	4
Amylase $> 3,0$ x LSN	< 1	< 1
Bilirubine totale $> 5,0$ x LSN	< 1	< 1
Neutropénie (NAN $\leq 749/\text{mm}^3$)	2	2
Thrombocytopénie (numération plaquettaire $\leq 49\ 999/\text{mm}^3$)	< 1	< 1

NAN = numération absolue des neutrophiles

¹ Les résultats se sont détériorés par rapport aux valeurs initiales, atteignant un grade de 3 à 4 durant le traitement.

² D'après la définition de l'aggravation soudaine de l'hépatite de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases).

Hausses soudaines du taux d'ALAT

Selon l'analyse des résultats groupés, la fréquence des hausses soudaines du taux d'ALAT (définies comme un taux d'ALAT supérieur à 10 fois la LSN et à 2 fois la valeur de départ), qui était similaire dans les 2 groupes de traitement pendant les 6 premiers mois (telbivudine, 3 %; lamivudine, 2,9 %), a diminué après la 24^e semaine et était alors moindre dans le groupe telbivudine (2,0 %) que dans le groupe lamivudine (5,3 %), comme le montre le Tableau 4. L'évaluation périodique de la fonction hépatique est recommandée durant le traitement.

Tableau 4 : Hausses soudaines du taux d'ALAT¹ par intervalles de 6 mois – Résumé des résultats groupés des études 007 GLOBE et NV-02B-015

	Telbivudine à 600 mg (n = 847)	Lamivudine à 100 mg (n = 852)
Résultats globaux	4,8 %	7,9 %
Du départ à la 24 ^e semaine	3,0 %	2,9 %
De la 24 ^e à la 52 ^e semaine	0,4 %	1,7 %
De la 52 ^e à la 76 ^e semaine	0,7 %	2,0 %
De la 76 ^e à la 104 ^e semaine	1,3 %	2,0 %
De la 24 ^e semaine à la fin du traitement	2,0 %	5,3 %

¹ Augmentations intermittentes de l'activité des aminotransférases atteignant > 10 fois la limite supérieure de la normale et > 2 fois la valeur de départ.

Résultats après 208 semaines

Après 104 semaines de traitement par la telbivudine, 78 % des patients (530/680) de l'étude 007 GLOBE et 82 % (137/167) des patients de l'étude NV-02B-015 ont été admis à l'étude de prolongation CLDT600A2303 pour continuer le traitement par la telbivudine durant une période allant jusqu'à 208 semaines. La population de l'étude CLDT600A2303 portant sur l'innocuité à long terme se composait de 655 patients, dont 518 de l'étude 007 GLOBE et 137 de l'étude NV-02B-015.

Le profil d'innocuité global mis en évidence par l'analyse des données groupées a été comparable après 104 semaines et 208 semaines. L'anomalie des constantes biologiques des grades 3 ou 4 la plus fréquente, une hausse du taux de CK, s'est produite chez 15,9 % (104/655) des patients traités par la telbivudine durant 208 semaines. Dans la plupart des cas, cette hausse a été asymptomatique et transitoire. Parmi les patients qui ont affiché une hausse du taux de CK des grades 3 ou 4, 8,7 % (9/104) ont subi un effet indésirable en cours de traitement qui était peut-être lié à une lésion musculaire ou à une myopathie dans les 30 jours de la hausse en question. La myalgie (5 patients) a été l'effet indésirable le plus fréquent de cette catégorie.

Exacerbation de l'hépatite par suite de l'arrêt du traitement

On n'a pas recueilli suffisamment de données auprès de patients ayant cessé le traitement par la telbivudine pour déterminer les effets d'un tel arrêt sur l'exacerbation post-thérapeutique de l'hépatite (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On sait cependant que de graves exacerbations aiguës de l'hépatite B peuvent survenir chez les patients ayant interrompu leur traitement antiviral. Il faut donc surveiller de près la fonction hépatique de ces derniers au moyen d'épreuves de laboratoire et d'examens cliniques répartis sur au moins plusieurs mois.

Dans le cadre de l'étude CLDT600A2303, des hausses soudaines du taux d'ALAT après l'arrêt du traitement ont été signalées chez 5 patients (7,6 %) du groupe telbivudine (n = 66) et 4 patients (7,0 %) du groupe lamivudine (n = 57). Toutes ces hausses soudaines se sont produites durant les 52 premières semaines du suivi sans traitement. Aucune autre manifestation de l'exacerbation post-thérapeutique de l'hépatite B consécutive au retrait de la telbivudine n'a été signalée.

Abus et pharmacodépendance

La telbivudine n'est pas une substance contrôlée, et aucun risque de dépendance liée à ce médicament n'a été observé.

Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément après la commercialisation du produit et sont énumérés par catégorie d'organe, de système ou d'appareil touché. Comme il

s'agit de déclarations spontanées signalées par un nombre incertain de patients, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence avec exactitude.

Métabolisme et nutrition

Acidose lactique.

Appareil locomoteur, tissus conjonctif et osseux

Rhabdomyolyse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Comme la telbivudine est éliminée principalement par les reins (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Excrétion), l'administration concomitante de SEBIVO et de substances agissant sur la fonction rénale risque de modifier les concentrations plasmatiques de telbivudine et/ou de la substance administrée conjointement. On a réalisé des études évaluant la présence d'interactions entre la telbivudine et la lamivudine, l'adéfovir dipivoxil, l'interféron alfa-2a pégylé et la cyclosporine A.

Telbivudine et peginterféron alfa-2a :

Un essai clinique évaluant l'administration concomitante de telbivudine (600 mg/jour) et d'interféron alfa-2a pégylé (180 µg/semaine) par voie sous-cutanée a montré que ce traitement est associé à une augmentation du risque de neuropathie périphérique grave (10 % des patients) (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La possibilité que la prise conjointe de telbivudine et d'autres préparations d'interféron alfa (pégylé ou standard) augmente le risque de neuropathie périphérique ne peut être exclue. Les bienfaits du traitement associant la telbivudine et d'autres préparations d'interféron alfa (pégylé ou standard) ne sont pas présentement établis.

L'administration d'une dose unique de 180 µg de peginterféron par voie sous-cutanée n'a semblé avoir aucun effet statistiquement significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de la telbivudine à l'état d'équilibre. En présence d'une forte variabilité interindividuelle, la C_{max} et l' ASC_{0-168h} moyennes du peginterféron ont augmenté d'environ 64 % et 40 %, respectivement, lors de l'administration concomitante de plusieurs doses de telbivudine (600 mg) à des sujets sains.

Telbivudine et lamivudine : Les propriétés pharmacocinétiques de la telbivudine et de la lamivudine à l'état d'équilibre n'ont subi aucune modification cliniquement significative par suite de l'administration de plusieurs doses sous-thérapeutiques de telbivudine (200 mg) en

association avec la lamivudine (100 mg) chez des sujets sains. On ignore les effets d'une telle association en présence d'une dose thérapeutique de telbivudine.

Telbivudine et adéfovir dipivoxil : Les propriétés pharmacocinétiques de la telbivudine et de l'adéfovir dipivoxil à l'état d'équilibre ne semblent avoir subi aucune modification par suite de l'administration de multiples doses de telbivudine (600 mg) en association avec de multiples doses d'adéfovir dipivoxil (10 mg) chez des sujets sains.

Telbivudine et cyclosporine A : Les propriétés pharmacocinétiques de la telbivudine et de la cyclosporine A à l'état d'équilibre ne semblent avoir subi aucune altération par suite de l'administration concomitante de doses multiples de telbivudine et de cyclosporine A (4 mg/kg/jour en 2 prises fractionnées) à des sujets sains. On ignore les effets d'une telle association en présence d'une dose plus forte de cyclosporine A.

Telbivudine et fumarate de ténofovir disoproxil : L'administration simultanée de doses multiples de fumarate de ténofovir disoproxil et de telbivudine ne modifie pas le comportement pharmacocinétique de la telbivudine à l'état d'équilibre.

Effet de la telbivudine sur le comportement pharmacocinétique d'autres médicaments : La telbivudine n'a pas d'effet sur le comportement pharmacocinétique de la lamivudine, de l'adéfovir dipivoxil, de la cyclosporine A ou du fumarate de ténofovir disoproxil. On ne peut pas tirer de conclusion ferme au sujet des effets de la telbivudine sur le comportement pharmacocinétique de l'interféron alfa-2a pégylé en raison de la grande variabilité des concentrations d'interféron alfa-2a pégylé entre patients (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Telbivudine et peginterféron alfa-2a).

Les effets de l'administration concomitante de SEBIVO et d'autres médicaments éliminés par le rein ou agissant sur la fonction rénale n'ont pas été évalués. Par conséquent, il faut surveiller attentivement l'apparition d'effets indésirables chez tout patient recevant une telle association.

À des concentrations pouvant atteindre 12 fois celles qui sont employées chez l'être humain, la telbivudine n'a pas inhibé le métabolisme in vitro dont sont responsables les isoenzymes microsomiales hépatiques humaines du cytochrome P450 (CYP) suivantes, reconnues pour participer à la biotransformation des médicaments chez l'être humain : 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. La telbivudine ne stimule pas les isoenzymes du cytochrome P450 chez l'animal. Compte tenu de ce qui précède et de la voie d'élimination connue de la telbivudine, le risque d'interactions faisant intervenir le cytochrome P450 entre SEBIVO et d'autres produits médicamenteux est faible.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il est recommandé de prolonger l'intervalle posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine < 50 mL/min; voir la section Insuffisance rénale ci-après).

En raison des taux plus élevés de résistance qui peuvent se produire pendant un traitement de longue durée lorsque l'inhibition virale est incomplète, le traitement doit être instauré seulement après la satisfaction des critères relatifs au taux initial d'ADN du VHB (voir la section INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de SEBIVO pour le traitement de l'hépatite B chronique est de 600 mg, à prendre 1 fois par jour par voie orale, avec ou sans aliments.

Surveillance et durée du traitement

On a démontré que la réponse au traitement à la 24^e semaine permet de prédire la réponse à plus long terme. Le taux d'ADN du VHB doit donc être mesuré 24 semaines après le début du traitement afin d'assurer une inhibition virale complète (taux d'ADN du VHB inférieur à 300 copies/mL), et le traitement doit être modifié en conséquence chez les patients dont le taux d'ADN du VHB est décelable à la 24^e semaine de traitement.

En outre, le taux d'ADN du VHB doit être vérifié tous les 6 mois pour assurer le maintien de la réponse. Si le résultat du test révèle un taux d'ADN du VHB décelable n'importe quand après la réponse initiale, on doit modifier le traitement. Le traitement optimal est établi en fonction de la réponse aux analyses de résistance.

La durée optimale du traitement n'a pas été établie.

Atteinte rénale : (Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques - Insuffisance rénale).

SEBIVO peut servir au traitement de l'hépatite B chronique chez les insuffisants rénaux. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose de telbivudine chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 50 mL/min ($\geq 0,835$ mL/s). Un ajustement de l'intervalle posologique s'impose toutefois chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 mL/min (< 0,835 mL/s), y compris ceux qui souffrent d'insuffisance rénale au stade (IRST) ou qui sont sous hémodialyse, conformément au Tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5 : Ajustement de l'intervalle posologique de SEBIVO chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose de SEBIVO
≥ 50	600 mg, 1 fois par jour
30 – 49	600 mg, 1 fois toutes les 48 h
< 30 (qui ne nécessitent pas la dialyse)	600 mg, 1 fois toutes les 72 h
IRST*	600 mg, 1 fois toutes les 96 h

* Insuffisance rénale au stade terminal

Patients atteints d'IRST

SEBIVO doit être administré après l'hémodialyse chez les patients atteints d'IRST (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques - Insuffisants rénaux sous hémodialyse). La telbivudine n'a pas été évaluée chez les patients faisant l'objet d'une DPCA.

Atteinte hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose recommandée de SEBIVO chez les insuffisants hépatiques (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques – Insuffisance hépatique).

Enfants (< 16 ans)

Aucune étude n'a été menée chez les enfants de moins de 16 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Personnes âgées (> 65 ans)

On ne possède pas suffisamment de données à l'appui d'une recommandation posologique particulière chez les patients de plus de 65 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

SURDOSAGE

En présence d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Outre les mesures de soutien habituelles, il convient d'administrer du charbon activé pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé.

Les doses évaluées, qui pouvaient atteindre 1800 mg/jour pendant 4 jours (soit 3 fois plus que la dose quotidienne recommandée), ont été bien tolérées. La dose maximale tolérée de telbivudine n'a pas été déterminée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La telbivudine est un analogue nucléosidique synthétique de la thymidine possédant une activité contre l'ADN polymérase du VHB.

Pharmacodynamie

La telbivudine est efficacement phosphorylée par les kinases cellulaires en sa forme triphosphate active, dont la demi-vie intracellulaire est de 14 heures. La telbivudine-5'-triphosphate inhibe l'ADN polymérase du VHB (transcriptase inverse) en livrant concurrence au substrat naturel thymidine 5'-triphosphate. L'incorporation de telbivudine-5'-triphosphate dans l'ADN viral provoque la terminaison de la chaîne d'ADN, et par conséquent l'inhibition de la réplication du VHB. La telbivudine inhibe la synthèse à la fois du premier ($CE_{50} = 0,4 - 1,3 \mu\text{M}$) et du second ($CE_{50} = 0,12 - 0,24 \mu\text{M}$) brin d'ADN du VHB, mais agit préférentiellement sur le second brin. En comparaison, l'administration de telbivudine-5'-triphosphate à des concentrations pouvant atteindre $100 \mu\text{M}$ n'a pas inhibé les ADN polymérases humaines alfa, bêta ou gamma. Dans les essais relatifs à la structure mitochondriale, à la fonction et au contenu de l'ADN chez l'être humain, la telbivudine n'a pas eu d'effet toxique notable à des concentrations pouvant atteindre $10 \mu\text{M}$ et n'a pas augmenté la production d'acide lactique in vitro.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de la telbivudine ont été évalués par suite de l'administration d'une dose unique et de doses multiples à des sujets sains et à des patients atteints d'hépatite B chronique. Ils se sont révélés similaires dans les 2 populations.

Absorption : La concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la telbivudine à l'état d'équilibre s'est élevée à $3,69 \pm 1,25 \mu\text{g/mL}$ (moyenne \pm é.-t.) et a été atteinte en 1 à 4 heures (délai médian : 2 heures) après l'administration orale d'une dose unique de 600 mg à des sujets sains ($n = 12$). L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps ($ASC_{0-\text{INF}}$) était de $26,1 \pm 7,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (moyenne \pm é.-t.) et les concentrations plasmatiques minimales (C_{min}), d'environ $0,2$ à $0,3 \mu\text{g/mL}$. L'état d'équilibre, atteint après une période d'administration quotidienne d'environ 5 à 7 jours, s'est accompagné d'une accumulation d'un facteur de 1,5; la demi-vie réelle serait donc d'environ 15 heures. Les propriétés pharmacocinétiques de la telbivudine sont fonction de la dose pour l'éventail des doses allant de 25 à 1800 mg.

Effet des aliments sur l'absorption orale

L'administration d'aliments conjointement avec une dose unique de 600 mg de telbivudine n'a pas eu d'influence sur l'absorption du médicament ni sur le degré d'exposition. SEBIVO peut donc être pris avec ou sans aliments.

Distribution : In vitro, la telbivudine se lie dans une faible proportion (3,3 %) aux protéines plasmatiques humaines. Le volume de distribution apparent estimé par suite de l'administration orale dépasse le volume hydrique total, ce qui donne à penser que la telbivudine se dissémine largement dans les tissus.

Biotransformation : On n'a détecté aucun métabolite par suite de l'administration à des humains d'une dose de telbivudine marquée au carbone 14. La telbivudine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur du système enzymatique du cytochrome P450 (CYP450) (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Excrétion : Une fois atteinte, la concentration plasmatique maximale de telbivudine diminue de façon biexponentielle, ce qui se traduit par une demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) de $41,8 \pm 11,8$ h. La telbivudine est éliminée principalement sous forme inchangée dans l'urine. Sa clairance rénale avoisine le taux de filtration glomérulaire normal, ce qui laisse croire que la diffusion passive constitue le principal mécanisme d'excrétion. Environ 42 % de la dose se retrouvent dans les urines au cours des 7 jours suivant l'administration par voie orale d'une dose unique de 600 mg de telbivudine. Comme le rein se veut la première voie d'élimination, un ajustement de l'intervalle posologique s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave ainsi que chez les sujets sous hémodialyse (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Résistance

In vitro

On a évalué, dans le cadre d'analyses cellulaires, l'activité de la telbivudine contre un certain nombre de variantes génomiques du VHB associées à la résistance à la lamivudine et à l'adéfovir observée chez des patients infectés par le VHB. La mutation M204V est le principal intermédiaire menant à l'émergence d'une souche L180M/M204V résistante à la lamivudine. La telbivudine n'a fait preuve d'aucune activité antivirale contre les mutations M204I et L180M/M204V (réduction par un facteur d'au moins 1360 ± 262 par rapport au type sauvage) et n'a eu qu'un effet marginal contre la double mutation L180M/M204I (réduction par un facteur d'au moins 1049 ± 226).

En culture cellulaire, la telbivudine a eu une activité 2 fois plus grande contre les souches de VHB contenant la mutation N236T, et la sensibilité à la telbivudine des souches contenant la mutation A181T était 3,5 fois moins élevée, ces mutations étant à l'origine des formes les plus courantes de résistance à l'adéfovir chez les patients infectés par le VHB. En culture cellulaire, les souches de VHB codant pour la substitution d'un acide aminé A181V se sont montrées 4,1 fois moins sensibles à la telbivudine. In vitro, les souches de VHB codant pour la substitution d'un acide aminé A181S se sont montrées 2,7 fois moins sensibles à la telbivudine.

Chez les patients infectés par le VIH-1, les analogues nucléosidiques tels que la lamivudine et l'entécavir peuvent donner naissance à des souches résistantes du VIH issues de mutations YMDD (M184V). La telbivudine ne s'est pas révélée active contre le VIH-1 en culture cellulaire. La présence ou l'absence d'activité de la telbivudine contre le VIH n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques.

Résistance clinique

L'innocuité et l'efficacité du traitement de longue durée (104 semaines) par la telbivudine (SEBIVO) ont été établies dans le cadre d'études cliniques menées à l'échelle mondiale chez 1699 patients atteints d'hépatite B chronique et comportant une comparaison avec un agent actif (études 007 GLOBE et NV-02B-015).

Semaine 52

Au cours d'une analyse des patients traités réalisée dans le cadre de l'étude d'homologation mondiale de phase III (007 GLOBE), le taux sérique d'ADN du VHB était revenu à un seuil indétectable (< 300 copies/mL) à la 52^e semaine chez 59 % (252/430) et 89 % (202/227), respectivement, des patients porteurs et non porteurs de l'AgHBe jamais traités auparavant et recevant la telbivudine à raison de 600 mg/jour. À la 52^e semaine, 145/430 (34 %) et 19/227 (8 %), respectivement, des patients porteurs et non porteurs de l'AgHBe traités par la telbivudine présentaient un taux d'ADN du VHB évaluable (≥ 1000 copies/mL). Une analyse génotypique a permis de déceler la substitution d'au moins un acide aminé associée à un échec virologique (rtM204I, rtL80I/V, rtA181T, rtL180M, rtL229W/V) chez 49 des 103 porteurs de l'AgHBe et chez l'ensemble des 12 non-porteurs de l'AgHBe présentant un taux d'ADN du VHB amplifiable et traités pendant au moins 16 semaines. La substitution rtM204I, soit la mutation la plus fréquente, a été associée à un rebond virologique (augmentation $\geq 1 \log_{10}$ au-delà du nadir) chez 34 patients sur 46. D'après les données sur la résistance clinique, la sélection de mutations YMDD du VHB par la voie M204V est négligeable. Chez les patients recevant la telbivudine au cours de l'étude 007 GLOBE, on n'a observé aucune double mutation (L180M/M204V), aucune nouvelle mutation ni aucune mutation entraînant une résistance spécifique à la telbivudine.

Taux de résistance selon les génotypes

Données de l'étude 007 GLOBE à 1 an – Population en intention de traiter

À la 48^e semaine, 5 % (23/458) des patients porteurs de l'AgHBe et 2 % (5/222) des patients non porteurs de l'AgHBe traités par la telbivudine dans le cadre de l'étude 007 GLOBE avaient présenté un rebond de la charge virale et une résistance génotypique confirmée.

Données de l'étude 007 GLOBE sur la résistance à 1 an et à 2 ans – Sous-populations en fonction des caractéristiques initiales et du taux d'ADN du VHB à 24 semaines, à l'exclusion des patients ayant un taux d'ADN du VHB décelable au début de la 2^e année.

Les taux cumulatifs de résistance génotypique ont été évalués chez des patients de l'étude 007 GLOBE ($n = 680$) selon les taux initiaux des facteurs évalués (hépatite B AgHBe positive : taux d'ADN du VHB $< 9 \log_{10}$ copies/mL et taux d'ALAT ≥ 2 fois la LSN; hépatite B AgHBe négative : taux d'ADN du VHB $< 7 \log_{10}$ copies/mL); seuls les patients dont le taux d'ADN du VHB était indétectable à la 24^e semaine et au début de la 2^e année ont été inclus dans l'analyse. À la 52^e semaine, les taux de résistance étaient de 0 % pour les patients tant porteurs que non

porteurs de l'AgHBe; à la 104^e semaine, les taux de résistance étaient de 1,8 % et de 2,3 % pour les patients porteurs et non porteurs, respectivement (Tableau 6).

Tableau 6 : Taux de résistance (global et selon les sous-groupes) aux 52^e et 104^e semaines de l'étude 007 GLOBE

Résistance cumulative par génotype, %	Porteurs de l'AgHBe			Non porteurs de l'AgHBe		
	Taux global (N = 458)	Taux initial d'ADN du VHB < 9 log ₁₀ et ALAT ≥ 2 fois LSN (n = 80)	Taux initial d'ADN du VHB < 9 log ₁₀ , ALAT ≥ 2 fois LSN et ADN du VHB indétectable à la 24 ^e semaine (n = 57)	Taux global (N = 222)	Taux initial d'ADN du VHB < 7 log ₁₀ (n = 91)	Taux initial d'ADN du VHB < 7 log ₁₀ et ADN du VHB indétectable à la 24 ^e semaine (n = 86)
Semaine 52	5,0 % (23/458)	0 % (0/80)	0 % (0/57)	2,3 % (5/222)	0 % (0/91)	0 % (0/86)
Semaine 104	25,1 % (115/458)	11,3 % (9/80)	1,8 % (1/57)	10,8 % (24/222)	3,3 % (3/91)	2,3 % (2/86)

Données sur 4 ans comprenant l'étude CLDT600A2303 – Sous-populations, à l'exclusion des patients ayant un taux d'ADN du VHB détectable au début des 2^e, 3^e et 4^e années.

On a calculé les taux cumulatifs de résistance selon les génotypes jusqu'à la 208^e semaine de l'étude CLDT600A2303, en excluant les patients dont le taux d'ADN du VHB était détectable au début des 2^e, 3^e et 4^e années. Le taux global de résistance cumulative au bout de 4 ans était de 20,0 % dans l'ensemble de la population (n = 310), soit 22,3 % chez les patients porteurs de l'AgHBe et 16,0 % chez les patients non porteurs de l'AgHBe.

Distribution des mutations génotypiques

Durant l'étude 007 GLOBE, l'ADN de VHB était devenu indétectable dans le sérum (< 300 copies/mL) à la 104^e semaine chez 55,7 % (255/458) et 82,0 % (182/222), respectivement, des patients porteurs et non porteurs de l'AgHBe qui n'avaient jamais été traités et qui avaient reçu 600 mg de telbivudine 1 fois par jour. L'analyse génotypique de 203 paires d'échantillons évaluables contenant au moins 1000 copies/mL d'ADN de VHB a permis de constater que la principale mutation liée à la résistance à la telbivudine était la mutation rtM204I, souvent associée aux mutations rtL180M et rtL80I/V et, moins souvent, aux mutations rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I et rtA200V. Les facteurs présents au départ et liés à l'acquisition d'une résistance génotypique au médicament incluaient les antécédents d'exposition à la lamivudine et le fait d'avoir un taux initial d'ADN de VHB plus élevé, un taux sérique initial d'ALAT plus faible et un poids corporel ou un IMC plus élevé. Deux paramètres de réponse au traitement évalués à la 24^e semaine permettaient de prédire l'émergence d'un virus résistant au médicament d'ici la 104^e semaine, soit la présence de plus de 300 copies/mL d'ADN du VHB et l'élévation du taux sérique d'ALAT.

L'analyse des génotypes présents chez les patients traités par la telbivudine (CLDT600A2303) n'a montré aucune nouvelle mutation à la 208^e semaine.

Résistance croisée

On a observé une résistance croisée entre les analogues nucléosidiques anti-VHB. Durant les essais sur cultures cellulaires, les souches de VHB résistantes à la lamivudine et contenant la mutation rtM204I ou la double mutation rtL180M/rtM204V se sont révélées au moins 1000 fois moins sensibles à la telbivudine. Les souches de VHB codant pour la substitution rtN236T liée à la résistance à l'adéfovir sont demeurées pleinement sensibles à la telbivudine, la sensibilité correspondant à 0,5 de la pleine sensibilité en culture cellulaire. In vitro, les souches de VHB codant pour la substitution rtA181V liée à la résistance à l'adéfovir étaient 4,1 fois moins sensibles à la telbivudine. Les substitutions rtA181S et rtA181T ont conféré une diminution de la sensibilité à la telbivudine, qui était, respectivement, 2,7 fois et 3,5 fois moins élevée. En culture cellulaire, la sensibilité à la telbivudine des souches contenant la substitution rtA194T correspondait à 0,99 de la pleine sensibilité.

En culture cellulaire, la telbivudine conserve son plein effet contre les souches du VHB issues de la mutation simple M204V, laquelle est impliquée dans la résistance à la lamivudine. Son activité a toutefois été réduite à l'égard de variantes recombinées du VHB comportant les mutations YMDD associées à la résistance à la lamivudine (L180M/M204V ou M204I). Comme la telbivudine et la lamivudine ont présenté des CI_{50} fort semblables contre ces mutations lors d'études in vitro, on ne s'attend pas que la telbivudine soit efficace chez les patients réfractaires à la lamivudine. Ainsi, d'ici la publication de données cliniques supplémentaires à ce chapitre, l'utilisation de la telbivudine chez ces derniers ne doit être envisagée que dans le cadre d'essais cliniques rigoureux. Les données cliniques indiquent que les souches du VHB résistantes à la telbivudine sont susceptibles de comporter une mutation M204I reconnue pour sa résistance à la lamivudine, mais aussi pour sa sensibilité au PMEA, composant actif de l'adéfovir. Les souches du VHB codant pour les substitutions rtN236T ou rtA181, reconnues pour leur résistance à l'adéfovir, sont demeurées sensibles à la telbivudine.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants et personnes âgées : Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée chez les enfants et les personnes âgées.

Sexe : La pharmacocinétique de la telbivudine ne présente pas de différences significatives liées au sexe.

Race : La pharmacocinétique de la telbivudine ne présente pas de différences significatives liées à la race.

Insuffisance hépatique : On a étudié la pharmacocinétique de la telbivudine après l'administration d'une dose unique de 600 mg chez des patients atteints d'insuffisance hépatique à divers degrés (mais pas d'hépatite B chronique). Aucune différence n'a été observée sur le plan

des paramètres pharmacocinétiques entre les insuffisants hépatiques et les sujets sains. Les résultats de ces études indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance hépatique (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : On a évalué la pharmacocinétique d'une dose unique de telbivudine chez des patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés (selon la clairance de la créatinine), mais pas d'hépatite B chronique. À la lumière des résultats reproduits au Tableau 7, on recommande d'adapter l'intervalle posologique de la telbivudine chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 mL/min (< 0,835 mL/s) (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± é.t.) d'une dose unique de telbivudine chez des sujets atteints d'insuffisance rénale à divers degrés

	Fonction rénale (clairance de la créatinine en mL/min)				
	Fonction normale (> 80) (n = 8) 600 mg	Insuffisance légère (50 – 80) (n = 8) 600 mg	Insuffisance modérée (30 – 49) (n = 8) 400 mg	Insuffisance grave (< 30) (n = 6) 200 mg	IRSU/hémodialyse (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
ASC _{0-INF} (µg•h/mL)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL _{RÉNALE} (L/h)	7,6 ± 2,9	5,0 ± 1,2	2,6 ± 1,2	0,7 ± 0,4	

Insuffisants rénaux sous hémodialyse : L'hémodialyse (jusqu'à concurrence de 4 h) diminue l'exposition générale à la telbivudine d'environ 23 %. Elle ne commande toutefois pas de modification de la dose, outre l'ajustement de l'intervalle posologique imposé par la clairance de la créatinine (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Il est recommandé d'administrer SEBIVO après l'hémodialyse.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les comprimés pelliculés SEBIVO doivent être conservés à une température variant entre 15 et 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés pelliculés SEBIVO (telbivudine) dosés à 600 mg sont de forme ovaloïde, de couleur blanche à jaunâtre, et portent l'empreinte « LDT » sur un côté. Ils sont offerts en format de 28, dans des plaquettes alvéolées de PVC et d'aluminium.

Chaque comprimé pelliculé SEBIVO contient 600 mg de telbivudine et les excipients suivants (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, glycolate

d'amidon sodique, povidone et stéarate de magnésium. L'enrobage des comprimés contient du dioxyde de titane, de l'hypermellose, du polyéthylène glycol et du talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

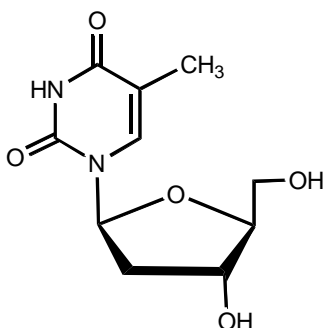
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : telbivudine

Nom chimique : 1-(2-déoxy-β-L-ribofuranosyl)-5-méthyluracile

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₀H₁₄N₂O₅ (242,23)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La telbivudine est l'énantiomère β-L non modifié de la thymidine, nucléoside présent à l'état naturel. Elle se présente sous forme de poudre blanche à légèrement jaunâtre, et possède un pKa de 9,61 et un point de fusion de 189 °C. Elle est modérément soluble (1 g/30 mL – 1 g/100 mL) dans l'eau ainsi que dans les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités de l'essai

L'innocuité et l'efficacité de SEBIVO^{MD} ont été établies dans le cadre de l'étude 007 GLOBE, un essai clinique multinational ayant permis de comparer SEBIVO^{MD} à un autre médicament actif chez 1367 patients atteints d'hépatite B chronique et d'hépatopathie compensée. Tous ces patients étaient âgés d'au moins 16 ans et présentaient, outre l'hépatite B chronique, des signes d'infection par le VHB avec répllication virale (AgHBs positif; AgHBe positif ou négatif; ADN du VHB détectable par polymérisation en chaîne), un taux élevé d'ALAT ≥ 1,3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), et une inflammation chronique à la biopsie hépatique évocatrice d'une hépatite virale chronique.

Étude 007 GLOBE

L'étude multinationale de phase III 007 GLOBE a été menée à double insu après répartition aléatoire dans le but de comparer la telbivudine à raison de 600 mg, 1 f.p.j., à la lamivudine à raison de 100 mg, 1 f.p.j., chez 1367 patients atteints d'hépatite B chronique AgHBe positive ou négative et d'hépatopathie compensée, et n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques. L'analyse principale des données a eu lieu une fois que tous les patients avaient atteint la 52^e semaine de traitement.

AgHBe positif : Les patients étaient âgés en moyenne de 32 ans; 74 % étaient de sexe masculin; 82 % étaient d'origine asiatique et 12 % de race blanche; 6 % avaient déjà suivi un traitement par l'interféron alfa. Au départ, ces patients avaient un score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell ≥ 7 en moyenne, un taux sérique moyen d'ADN du VHB de 9,52 log₁₀ copies/mL d'après le test d'amplification en chaîne par polymérase (ACP) COBAS AMPLICOR^{MC} de Roche, ainsi qu'un taux sérique moyen d'ALAT d'environ 153 UI/litre. Les échantillons hépatiques prélevés au préalable et par la suite ont été satisfaisants chez 86 % des patients.

AgHBe négatif : Les patients étaient âgés en moyenne de 43 ans; 79 % étaient de sexe masculin; 65 % étaient d'origine asiatique et 23 % de race blanche; 11 % avaient déjà suivi un traitement par l'interféron alfa. Au départ, ces patients avaient un score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell ≥ 7 en moyenne, un taux sérique moyen d'ADN du VHB de 7,54 log₁₀ copies/mL d'après le test d'ACP COBAS AMPLICOR^{MC} de Roche, ainsi qu'un taux sérique moyen d'ALAT d'environ 140 UI/litre. Les échantillons hépatiques prélevés au préalable et par la suite ont été satisfaisants chez 92 % des patients.

Les résultats de l'étude 007 GLOBE aux semaines 52 et 104 sont résumés ci-dessous.

Les paramètres d'efficacité cliniques et virologiques ont été évalués séparément, selon que les patients étaient porteurs ou non de l'AgHBe.

Le paramètre principal de la réponse thérapeutique après 52 semaines était un critère composite associant la réduction du taux d'ADN du VHB à < 5 log₁₀ copies/mL et soit la déperdition de l'AgHBe dans le sérum ou la normalisation du taux sérique d'ALAT. Les principaux paramètres secondaires comprenaient la réponse histologique, la normalisation du taux sérique d'ALAT et la mesure de la réponse virologique.

Chez les porteurs de l'AgHBe, 75 % des patients traités par SEBIVO et 67 % de ceux ayant reçu la lamivudine avaient obtenu une réponse thérapeutique à la 52^e semaine; chez les non-porteurs de l'AgHBe, les pourcentages respectifs étaient de 75 % et de 77 %.

Les patients étaient admissibles à la poursuite du traitement à l'insu jusqu'à la 104^e semaine, ce que 624 des 680 patients (92 %) sous SEBIVO et 599 des 687 patients (87 %) sous lamivudine ont fait. À la fin de cette période chez les porteurs de l'AgHBe, 63 % du groupe SEBIVO et 48 % du groupe lamivudine avaient obtenu une réponse thérapeutique; par ailleurs, chez les non-porteurs, ces pourcentages étaient de 78 % et de 66 %, respectivement.

Les paramètres virologiques, biochimiques et sérologiques sélectionnés et évalués aux semaines 52 et 104 sont indiqués au Tableau 8.

Tableau 8 : Paramètres virologiques, biochimiques et sérologiques aux semaines 52 et 104 (étude 007 GLOBE)

Paramètre	Porteurs de l'AgHBe (N = 921)				Non porteurs de l'AgHBe (N = 446)			
	SEBIVO à 600 mg (n = 458)		Lamivudine à 100 mg (n = 463)		SEBIVO à 600 mg (n = 222)		Lamivudine à 100 mg (n = 224)	
Moment d'évaluation	Semaine 52	Semaine 104	Semaine 52	Semaine 104	Semaine 52	Semaine 104	Semaine 52	Semaine 104
Réduction moyenne du taux d'ADN du VHB vs valeur initiale (\log_{10} copies/mL) \pm erreur-type¹	-6,45 (0,11)	-5,74 (0,15)	-5,54 (0,11)	-4,42 (0,15)	-5,23 (0,13)	-5,00 (0,15)	-4,40 (0,13)	-4,17 (0,16)
ADN du VHB indétectable par ACP - Sujets (%)	60 %	56 %	40 %	39 %	88 %	82 %	71 %	57 %
Normalisation du taux d'ALAT ²	77 %	70 %	75 %	62 %	74 %	78 %	79 %	70 %
Séroconversion pour l'AgHBe ³	23 %	30 %	22 %	25 %	S.o.	S.o.	S.o.	S.o.
Déperdition de l'AgHBe ³	26 %	35 %	23 %	29 %	S.o.	S.o.	S.o.	S.o.
Réponse thérapeutique	75 %	63 %	67 %	48 %	75 %	78 %	77 %	66 %

¹ Test COBAS AMPLICOR^{MC} de Roche (limite inférieure de quantification \leq 300 copies/mL)

² La normalisation du taux d'ALAT a été évaluée seulement chez les sujets dont ce taux était supérieur à la LSN au départ.

³ La séroconversion et la déperdition sérique de l'AgHBe ont été évaluées seulement chez les sujets dont le taux d'AgHBe était détectable au départ.

ACP : amplification en chaîne par polymérase; S.o. : Sans objet

Les patients dont le taux d'ADN du VHB était indétectable à la 24^e semaine étaient plus susceptibles d'atteindre les paramètres suivants après 1 an : séroconversion de l'AgHBe, atteinte d'un taux indétectable d'ADN du VHB, normalisation du taux d'ALAT et réduction au minimum de la résistance.

La telbivudine s'est révélée supérieure à la lamivudine chez les porteurs de l'AgHBe pour ce qui est du paramètre secondaire de la réponse histologique, comme l'indique le Tableau 9. La telbivudine était statistiquement non-inférieure à la lamivudine pour la réponse histologique chez les patients non porteurs de l'AgHBe.

Tableau 9 : Amélioration histologique et variation du score de fibrose Ishak après 52 semaines (étude 007 GLOBE)

	Patients porteurs de l'AgHBe (n = 921)		Patients non porteurs de l'AgHBe (n = 446)	
	Telbivudine à 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudine à 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudine à 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudine à 100 mg (n = 207) ¹
Réponse histologique²				
Amélioration	71 %*	61 %	71 %	70 %
Aucune amélioration	17 %	24 %	21 %	24 %
Score de fibrose Ishak³				
Amélioration	42 %	47 %	49 %	45 %
Aucun changement	39 %	32 %	34 %	43 %
Aggravation	8 %	7 %	9 %	5 %
Absence de biopsie à la 52^e semaine	12 %	15 %	9 %	7 %
¹ Patients ayant reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude, qui avaient au départ un indice d'activité histologique (IAH) > 3 d'après le score de Knodell et dont les résultats de la biopsie hépatique initiale étaient évaluable. ² La réponse histologique était définie par une réduction de 2 points ou plus du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell par rapport au score initial, sans aggravation concomitante du score de fibrose de Knodell. ³ L'amélioration correspondait à une réduction, après 52 semaines, d'au moins 1 point du score de fibrose Ishak par rapport au score initial. *p = 0,0024				

Analyse de prévisibilité

Chez les patients dont le taux d'ADN de VHB était devenu indétectable et/ou dont le taux d'ALAT s'était normalisé à la 24^e semaine, il était plus probable que la séroconversion pour l'Ag e se produise, que l'ADN de VHB devienne indétectable, que le taux d'ALAT se normalise et que la résistance soit réduite au minimum au bout de 1 et 2 ans.

On a effectué les analyses prédéfinies afin d'évaluer les liens entre la réponse antivirale rapide et l'efficacité du traitement. On a stratifié les patients à la 24^e semaine suivant les résultats du test d'ACP. C'est chez les porteurs de l'AgHBe dont la charge virale était passée sous le seuil minimal à la 24^e semaine (sous le seuil de quantification, de 300 copies/mL) que l'on a observé, tant après 1 an qu'après 2 ans de traitement, les taux les plus élevés sur les plans de la réponse thérapeutique (94 et 85 %, respectivement après 1 et 2 ans), des résultats négatifs du test d'ACP (95 et 82 %) et de la séroconversion pour l'AgHBe (39 et 46 %), ainsi que la plus faible fréquence de rebond de la charge virale (2 et 11 %).

Étude 007 GLOBE – Sous-populations selon les caractéristiques initiales et le taux d’ADN du VHB à la 24^e semaine, à l’exclusion des patients dont le taux d’ADN du VHB était détectable au début de la 2^e année

L’efficacité a été évaluée chez des patients de l’étude 007 GLOBE (n = 680) selon les taux initiaux des facteurs évalués (porteurs de l’AgHBe : taux d’ADN du VHB < 9 log₁₀ copies/mL et taux d’ALAT ≥ 2 fois la LSN; non porteurs de l’AgHBe : taux d’ADN du VHB < 7 log₁₀ copies/mL); seuls les patients dont le taux d’ADN du VHB était indétectable à la 24^e semaine et au début de la 2^e année ont été inclus dans l’analyse. À la 52^e semaine, les taux pour l’ADN du VHB indétectable étaient respectivement de 96,5 % et de 97,7 % chez les patients porteurs et non porteurs de l’AgHBe; à la 104^e semaine, ces taux étaient de 90,9 % et de 92,9 %, respectivement, pour les patients porteurs et non porteurs de l’AgHBe (Tableau 10).

Tableau 10 : Efficacité aux 52^e et 104^e semaines selon les caractéristiques initiales et la réponse au traitement à la 24^e semaine (007 GLOBE)

	Porteurs de l’AgHBe ¹	Non-porteurs de l’AgHBe ²
1^{re} année / 52^e semaine	n = 57	n = 86
ADN du VHB indétectable dans le sérum	96,5 %	97,7 %
Séroconversion pour l’AgHBe	39,6 %	-
2^e année / 104^e semaine³	n = 55	n = 84
ADN du VHB indétectable dans le sérum	90,9 %	92,9 %
Séroconversion pour l’AgHBe	53,2 %	-

¹ Patients ayant une hépatite B AgHBe positive : taux initial d’ADN du VHB < 9 log₁₀ copies/mL, taux initial d’ALAT ≥ 2 fois la LSN et ADN du VHB indétectable à la 24^e semaine de traitement.

² Patients ayant une hépatite B AgHBe négative : taux initial d’ADN du VHB < 7 log₁₀ copies/mL et ADN du VHB indétectable à la 24^e semaine de traitement.

³ Comprend des patients dont l’ADN du VHB était indétectable au début de la 2^e année.

Étude NV-02B-015

L’étude NV-02B-015 est une étude de phase III, à double insu et avec répartition aléatoire visant à comparer la prise de 600 mg de telbivudine 1 fois par jour et de 100 g de lamivudine 1 fois par jour, durant une période de 104 semaines, chez 332 patients chinois atteints d’hépatite B chronique, porteurs et non-porteurs de l’AgHBe, et d’hépatopathie compensée, et n’ayant jamais reçu d’analogues nucléosidiques auparavant. Le principal paramètre d’efficacité était la variation (en log₁₀ copies/mL) du taux sérique d’ADN de VHB entre le début de l’étude et la 52^e semaine. La réponse thérapeutique constituait un paramètre secondaire clé.

Résultats de l'étude NV-02B-015 aux 52^e et 104^e semaines

Certains paramètres d'évaluation virologiques, biochimiques et sérologiques sont exposés au Tableau 11. Les résultats relatifs à l'efficacité obtenus durant l'étude NV-02B-015 correspondent aux résultats de l'étude 007 GLOBE obtenus à la 52^e et à la 104^e semaine.

Tableau 11 : Paramètres virologiques, biochimiques et sérologiques, et taux de réponse thérapeutique aux semaines 52 et 104 (étude NV-02B-015)

Paramètre	Porteurs de l'AgHBe (N = 147)				Non-porteurs de l'AgHBe (N = 42)			
	Telbivudine à 600 mg (n = 147)		Lamivudine à 100 mg (n = 142)		Telbivudine à 600 mg (n = 20)		Lamivudine à 100 mg (n = 22)	
Moment d'évaluation	Semaine 52	Semaine 104	Semaine 52	Semaine 104	Semaine 52	Semaine 104	Semaine 52	Semaine 104
Réduction moyenne du taux d'ADN du VHB vs valeur initiale (log₁₀ copies/mL) ± erreur-type¹								
	-6,33 (0,18)	-5,47* (0,26)	-5,49 (0,18)	-3,97 (0,27)	-5,49 (0,40)	-5,59 (0,51)	-4,81 (0,38)	-4,20 (0,49)
ADN du VHB indétectable par ACP - Sujets (%)	67 %*	58 %*	38 %	34 %	85 %	90 %	77 %	68 %
Normalisation du taux d'ALAT ²	87 %	73 %	75 %	59 %	100 %	95 %	78 %	78 %
Séroconversion pour l'AgHBe ³	25 %	29 %	18 %	20 %	S.o.	S.o.	S.o.	S.o.
Déperdition de l'AgHBe ³	31 %	40 %	20 %	28 %	S.o.	S.o.	S.o.	v
Réponse thérapeutique	85 %*	66 %*	62 %	41 %	100 %	90 %	82 %	68 %

¹ Test COBAS AMPLICOR^{MC} de Roche (limite inférieure de quantification ≤ 300 copies/mL)

² Dans les groupes AgHBe positifs et AgHBe négatifs : n = 142/18 et 135/18, respectivement, pour la telbivudine et la lamivudine. La normalisation du taux d'ALAT a été évaluée seulement chez les sujets dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN au départ.

³ n = 138 pour les groupes tant telbivudine que lamivudine). La séroconversion et la déperdition de l'AgHBe dans le sérum ont été évaluées seulement chez les sujets dont le taux d'AgHBe était détectable au départ.

* p ≤ 0,0001

ACP : amplification en chaîne par polymérase; S.o. : Sans objet

Étude CLDT600A2303 – Résultats cliniques jusqu’à la 208^e semaine

L’étude CLDT600A2303, une étude ouverte de prolongation de 104 semaines, permettait de continuer le traitement par la telbivudine jusqu’à la 208^e semaine chez des patients atteints d’hépatite B chronique et d’hépatopathie compensée préalablement traités dans le cadre des études 007 GLOBE et NV-02B-015. Un sous-groupe de 502 patients a fait l’objet d’analyses (293 patients porteurs de l’AgHBe et 209 autres non-porteurs de l’AgHBe, à l’exclusion de ceux qui présentaient un rebond de la charge virale et une résistance génotypique confirmée au moment de l’admission à l’étude CLDT600A2303). À la 208^e semaine, la majorité des patients avaient encore un taux d’ADN du VHB indétectable, soit < 300 copies/mL (porteurs de l’AgHBe : 76 %; non-porteurs de l’AgHBe : 86 %), et un taux d’ALAT normalisé (porteurs de l’AgHBe : 86 %; non-porteurs de l’AgHBe : 90 %). Les patients porteurs de l’AgHBe et dont l’ADN du VHB était indétectable à la 24^e semaine ont obtenu de meilleurs résultats à la 208^e semaine (chez les patients dont l’ADN du VHB était indétectable à la 24^e semaine, elle le demeurait à la 208^e semaine dans 88 % des cas).

Le taux cumulatif de séroconversion pour l’AgHBe augmentait en fonction de la durée du traitement : 27,6 % à la 52^e semaine, 41,6 % à la 104^e semaine, 48,5 % à la 156^e et 53,2 % à la 208^e semaine. La séroconversion a été plus fréquente chez les patients porteurs de l’AgHBe dont l’ADN du VHB était indétectable à la 24^e semaine (40,1 % à la 52^e semaine, 52,5 % à la 108^e, 59,3 % à la 156^e et 65,4 % à la 208^e semaine).

Étude CLDT600ACN04E1 – Effets du traitement sur la réponse histologique

Au cours de l’étude CLDT600ACN04E1, on a évalué les modifications histologiques du tissu hépatique chez 57 patients atteints d’hépatite B chronique (38 porteurs de l’AgHBe et 19 non-porteurs) et d’hépatopathie compensée dont les biopsies du foie avaient été jumelées au départ, puis après 3 à 5 ans de traitement par la telbivudine. Le score d’activité nécro-inflammatoire de Knodell et le score de fibrose d’Ishak ont révélé une amélioration statistiquement significative par rapport aux valeurs de départ (Tableau 12). Une fois le traitement terminé, 98,2 % des patients ne présentaient aucune activité nécro-inflammatoire ou en présentaient un degré minime (score d’activité nécro-inflammatoire de Knodell ≤ 3) et 84,2 % des patients n’avaient aucune fibrose hépatique ou avaient une atteinte minime (score de fibrose d’Ishak ≤ 1). Les variations des scores d’activité nécro-inflammatoire de Knodell et de fibrose d’Ishak ont été comparables chez tous les patients, porteurs ou non de l’AgHBe.

Tableau 12 : Amélioration histologique après 3 à 5 ans de traitement par la telbivudine

n = 57	Valeur moyenne au départ (é.-t.)	Valeur moyenne après le traitement (é.-t.)	Réduction entre les valeurs de départ et post-thérapeutique (é.-t.)	P
Score d’activité nécro-inflammatoire de Knodell	7,6 (2,9)	1,4 (0,9)	6,3 (2,8)	< 0,0001
Score de fibrose d’Ishak	2,2 (1,1)	0,9 (1,0)	1,3 (1,3)	< 0,0001

Étude NV-02B-018

L'étude NV-02B-018 de phase IIIb, multicentrique, en mode ouvert et avec répartition aléatoire visait à comparer la prise de 600 mg de telbivudine 1 fois par jour et de 10 mg d'adéfovir dipivoxil 1 fois par jour durant une période de 52 semaines, chez 135 adultes atteints d'hépatite B chronique porteurs de l'AgHBe et d'hépatopathie chronique compensée. Le principal paramètre d'évaluation était la variation (en \log_{10} copies/mL) du taux sérique d'ADN de VHB entre le début de l'étude et la 24^e semaine; une évaluation secondaire de ce paramètre a été menée à la 52^e semaine.

L'âge moyen des participants à l'étude NV-02B-018 était de 32 ans; 76 % des sujets étaient des hommes, 92 %, d'origine asiatique, 4 %, de race blanche, et 1 % avaient déjà reçu de l'interféron alfa. Au début de l'étude, le diagnostic de l'hépatite B chronique remontait à au moins 9 ans chez 95 % des sujets, le nombre moyen de copies d'ADN de VHB (mesuré grâce au test d'ACP COBAS AMPLICOR, de Roche) s'élevait à 9,67 \log_{10} copies/mL, et le taux sérique moyen d'ALAT était de 173 UI/L.

À la 24^e semaine, le taux sérique d'ADN de VHB avait diminué de 6,29 et de 4,92 \log_{10} copies/mL en moyenne, dans les groupes recevant la telbivudine (n = 45) et l'adéfovir dipivoxil (n = 90), respectivement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie.

Effet des aliments sur l'absorption orale

L'administration d'aliments conjointement avec une dose unique de 600 mg de telbivudine n'a pas eu d'influence sur l'absorption du médicament ni sur son degré d'exposition (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). D'après les études réalisées au moyen de la préparation destinée aux études cliniques, les aliments n'ont aucun effet sur la pharmacocinétique de la telbivudine. Aucune étude relative à l'effet des aliments n'a été menée au moyen de la préparation commerciale de telbivudine; or, les préparations cliniques et commerciales sont équivalentes (c.-à.-d. absorbées à la même vitesse et dans la même mesure) chez les patients à jeun.

MICROBIOLOGIE

Mode d'action

La telbivudine est un analogue nucléosidique synthétique de la thymidine possédant une activité contre l'ADN polymérase du VHB.

Activité antivirale

On a évalué l'activité antivirale in vitro de la telbivudine au moyen d'une lignée cellulaire d'hépatome humain 2.2.15 exprimant le VHB ainsi que d'hépatocytes primaires de canard infectés par le VHB du canard de Pékin. La concentration de telbivudine ayant efficacement

inhibé 50 % de la synthèse virale (CE_{50}) s'établissait à environ 0,2 μ M dans les 2 systèmes. L'activité antivirale de la telbivudine est spécifique du VHB et des virus ADN de l'hépatite apparentés. Aucune activité contre d'autres virus à ARN ou à ADN, y compris le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de type 1, n'a été observée ($CE_{50} > 200 \mu$ M). L'absence d'activité de la telbivudine contre le VIH n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques.

Durant les études de 4 et de 12 semaines menées chez des marmottes communes infectées par un virus ADN de l'hépatite, un modèle animal pertinent pour le VHB, la telbivudine a réduit de façon significative le taux d'ADN viral. En 28 jours, l'administration par voie orale de doses de 10 mg/kg/jour a réduit le taux sérique d'ADN viral de près de 8 \log_{10} , le ramenant à un seuil indétectable (< 300 copies/mL selon le test d'ACP). Un rebond viral est survenu au cours des 4 semaines ayant suivi le retrait du médicament. Des réductions de la charge virale d'au moins 6 \log_{10} ont été observées chez toutes les marmottes communes ayant reçu la telbivudine par voie orale à des doses plus faibles (1 mg/kg/jour) pendant 12 semaines.

Résistance et résistance croisée

Voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les études toxicologiques menées chez le rat Sprague-Dawley et le macaque de Buffon ont confirmé l'absence de toxicité de la telbivudine par suite de l'administration orale (par gavage) d'une dose unique pouvant atteindre 2000 mg/kg.

Toxicité de doses multiples

Les études toxicologiques précliniques ont donné des résultats variés (voir le Tableau 10 : Toxicologie chronique et subchronique). L'administration prolongée par gavage de doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour chez le rat et le singe n'a pas eu d'effets indésirables malgré une exposition significativement supérieure (6 à 8 fois) à celle que l'on observe chez l'être humain.

Cancérogénicité

La telbivudine n'a révélé aucun potentiel carcinogène (voir le Tableau 11 : Toxicologie génétique et cancérogénicité). Les résultats des études de cancérogénicité à long terme portant sur l'administration orale de telbivudine étaient négatifs chez les souris et les rats soumis à une exposition 14 fois plus élevée que celle que l'on observe chez l'être humain à la dose thérapeutique de 600 mg/jour.

Génotoxicité

Les épreuves in vitro et in vivo n'ont révélé aucune génotoxicité (voir le Tableau 11 : Toxicologie génétique et cancérogénicité). La telbivudine n'est pas mutagène d'après le test d'Ames de mutation inverse sur bactéries effectué à l'aide de souches de *S. typhimurium* et d'*E. coli*, avec ou sans activation métabolique. La telbivudine n'est pas clastogène selon les tests de mutation génétique effectués à partir de cellules mammaliennes, y compris des cultures de lymphocytes humains, et un test de transformation sur des cellules

ovariennes de hamster chinois, avec ou sans activation métabolique. Le test du micronoyau in vivo a en outre été négatif chez la souris.

Toxicité pour la reproduction

Les études de toxicité pour la reproduction n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité chez les rats mâles et femelles qui avaient reçu jusqu'à 2000 mg/kg/jour de telbivudine (exposition générale environ 14 fois plus élevée que celle qu'on observe chez l'être humain à la dose thérapeutique) avant leur accouplement avec des rats non traités (voir la section TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction).

Dans le cadre d'une autre étude, on a observé une baisse de la fertilité chez des rats et des rates exposés à des doses de telbivudine de 500 ou 1000 mg/kg/jour. L'indice de fertilité des couples qui avaient reçu la dose de 500 (76 %) ou de 1000 (72 %) mg/kg/jour était plus faible que chez les animaux témoins (92 %). Aucune anomalie morphologique ou fonctionnelle n'a été décelée dans les échantillons de spermatozoïdes, tandis que l'examen histologique des testicules et des ovaires n'a rien révélé d'anormal.

On a évalué la fertilité dans le cadre d'une étude de toxicité menée sur des rats juvéniles exposés à la telbivudine du 14^e au 70^e jour de leur vie, puis accouplés avec des rats issus d'autres portées qui avaient reçu le même traitement. Le nombre moyen de jours écoulés avant l'accouplement était légèrement plus élevé chez les animaux exposés aux doses de 1000 et 2000 mg/kg/jour. Les indices de fertilité étaient plus faibles chez les animaux qui avaient reçu les doses de 1000 (40 %) et 2000 mg/kg/jour (50 %) que chez les animaux témoins (80 %). Durant cette étude, l'indice d'accouplement et le taux de conception ont été légèrement plus faibles, mais l'administration de telbivudine n'a pas eu d'effet sur les paramètres ovariens et utérins évalués chez les femelles fécondées. La dose de 250 mg/kg/jour (exposition de 2,5 à 2,8 fois plus élevée que celle qu'on observe chez l'être humain à la dose thérapeutique) n'a pas eu d'effet sur les paramètres de la fertilité ou de l'accouplement.

Aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale n'a été associé à la telbivudine lors des épreuves habituelles de toxicité pour la reproduction. Chez le lapin, des doses de telbivudine équivalant à une exposition 37 fois supérieure à celle que produit la dose thérapeutique (600 mg) chez l'être humain ont été associées à une fréquence accrue d'avortements et de mises bas précoces. Ces manifestations se sont accompagnées d'autres signes traduisant la toxicité de la telbivudine, y compris une diminution de la prise alimentaire et des troubles digestifs, lesquels ont été jugés secondaires à la toxicité du produit pour la mère (voir le Tableau 15 : Toxicité pour la reproduction).

Tableau 13 : Toxicologie chronique et subchronique

Type d'étude	Espèce	Voie d'adm.	Doses (mg/kg/jour)	Observations
4 sem.	Souris CB6F1	Orale	0, 500, 1000, 2000	Aucun signe clinique ni cas de mortalité d'origine médicamenteuse. L'augmentation de certains paramètres leucocytaires et érythrocytaires chez des souris soumises à 2000 mg/kg de telbivudine a été considérée comme possiblement, mais pas assurément, liée à l'exposition à la telbivudine. DSENO : 2000 mg/kg/jour
13 sem.	Souris CD-1	Orale	0, 500, 1000, 3000	Aucun indice de toxicité générale, peu importe la dose étudiée. Le poids corporel moyen était à l'occasion plus élevé dans les 3 groupes de femelles et les 2 groupes de mâles exposés aux doses les plus élevées, sauf qu'il n'y a pas eu de corrélation statistique entre cette constatation et le poids corporel ou la prise alimentaire. Le poids moyen absolu du foie chez les femelles traitées à la dose de 1000 mg/kg était plus élevé que chez les animaux témoins, mais pas le rapport entre le poids moyen et celui du corps ou du cerveau. DSENO : 3000 mg/kg/jour
28 jours	Rat SD	Orale	0, 500, 1000, 2000	Une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles est survenue chez les mâles ayant reçu 2000 mg/kg/jour, mais la pertinence de cette observation pour la telbivudine n'est pas claire. Une augmentation de la prise alimentaire a été observée chez les mâles ayant reçu 1000 et 2000 mg/kg/jour, sans toutefois être considérée comme un effet toxique. DSENO : 2000 mg/kg/jour
3/6 mois	Rat SD	Orale	0, 250, 500, 1000	Aucun signe clinique ni effet indésirable sur le poids ou la prise alimentaire n'a été imputé à l'administration de telbivudine. En outre, aucune modification morphologique macroscopique ou microscopique liée à la telbivudine n'a été observée, si bien que la DSEO a été établie à 1000 mg/kg/jour après 3 et 6 mois de traitement. DSENO : 1000 mg/kg/jour
14 jours	Rat SD	i.v.	0, 5, 15, 45	15 mg/kg : légère diminution des numérations leucocytaire et lymphocytaire (femelles). 45 mg/kg : légère diminution des numérations leucocytaire et lymphocytaire (mâles); modifications histologiques équivoques du pancréas (apoptose, inflammation, atrophie) et du rein (dilatation tubulaire, néphrite interstitielle, pyélonéphrite); cystite; urétérite; foyer inflammatoire cardiaque DSENO : 15 mg/kg/jour
28 jours	Macaque de Buffon	Orale	0, 500, 1000, 2000	Des vomissements ont été observés à 16 reprises chez 8 singes, la plupart traités par la telbivudine. La fréquence des selles molles était élevée dans tous les groupes, y compris chez les animaux témoins, mais surtout dans le groupe soumis à la dose de 2000 mg/kg/jour. DSENO : 2000 mg/kg/jour

Type d'étude	Espèce	Voie d'adm.	Doses (mg/kg/jour)	Observations
3/9 mois	Macaque de Buffon	Orale	0, 250, 500, 1000	<p>Des selles molles et des vomissements liés à la dose ont été observés chez des femelles traitées par la telbivudine par comparaison avec les animaux témoins. Comme une telle observation a aussi été faite chez les mâles, il a été impossible de confirmer le rôle de la telbivudine, étant donné que les sujets témoins ont également été affectés.</p> <p>Une axonopathie est survenue au niveau de la moelle épinière et du nerf sciatique dans tous les groupes, y compris chez les animaux témoins. L'atteinte du nerf sciatique était plus fréquente chez les femelles traitées à la dose de 1000 mg/kg/jour (3 sur 4) que dans le groupe témoin (2 sur 4), mais la différence entre les mâles n'était pas évidente, peu importe la dose. Les modifications axonopathiques de la moelle épinière ont été plus fréquentes chez les mâles traités à la dose de 1000 mg/kg/jour. Aucun effet lié à l'agent mis à l'essai n'a été observé chez les femelles. Une telle distribution de lésions nerveuses et épinières n'est pas typique d'un effet lié au traitement. Ces observations ont été jugées équivoques, si bien que le rôle de la telbivudine dans la pathogenèse des lésions axonales constatées dans ces tissus n'a pu être déterminé.</p> <p>DSENO : 1000 mg/kg/jour</p>
1 et 5 jours (DMT)	Macaque de Buffon	i.v.	2, 10, 40	<p>Aucun indice de toxicité générale pouvant être associé à la telbivudine, peu importe la dose étudiée. Aucun signe clinique ni cas de mortalité lié à la telbivudine n'a été observé.</p> <p>DSENO : 40 mg/kg/jour</p>
14 jours	Macaque de Buffon	i.v.	0, 2, 10, 40	<p>Aucun indice de toxicité générale pouvant être associé à la telbivudine, peu importe la dose étudiée. Aucun signe clinique ni cas de mortalité lié à la telbivudine n'a été observé.</p> <p>DSENO : 40 mg/kg/jour</p>

Tableau 14 : Toxicologie génétique et cancérogénicité

Type d'étude	Espèce	Voie d'adm.	Doses	Observations
Test d'Ames	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 Souche d' <i>E. coli</i> WP2uvrA	In vitro	0, 5 à 5000 µg/boîte (avec et sans activation métabolique [S9])	Le test de mutation (Ames) basé sur une méthode de dilution s'est révélé négatif pour l'ensemble des 5 souches bactériennes évaluées, par comparaison avec le groupe témoin, à des doses pouvant atteindre 5000 µg/boîte. La telbivudine a, par conséquent, été jugée non mutagène en vertu des conditions de ce test.
Test d'aberration chromosomique	Cellules ovariennes de hamster chinois	In vitro	0, 1 à 5000 µg/mL (avec et sans activation métabolique [S9])	Par comparaison avec le groupe témoin, la telbivudine n'a pas favorisé les aberrations chromosomiques, indépendamment de la concentration testée, avec ou sans activation métabolique (S9). La telbivudine était, par conséquent, non clastogène en vertu des conditions de ce test.
Test d'aberration chromosomique	Lymphocytes du sang périphérique humain	In vitro	0, 5 à 2422 µg/mL (avec et sans activation métabolique [S9])	Le test d'aberration chromosomique a été négatif pour l'ensemble des concentrations étudiées, si bien que la telbivudine a été considérée comme non clastogène envers les cultures de lymphocytes humains. Tous les critères d'étude ont été satisfaits, confirmant la validité du test.
Test du micronoyau	Souris CD-1	Orale	500, 1000 et 2000 mg/kg, véhicule (groupe témoin), agent de comparaison (cyclophosphamide) (groupe témoin)	On n'a observé aucun signe de lésion chromosomique lors du test du micronoyau après l'administration orale d'une dose unique de telbivudine pouvant atteindre 2000 mg/kg chez la souris, par comparaison avec les sujets témoins. Tous les critères d'étude ont été satisfaits, confirmant la validité du test. La telbivudine ne s'est pas révélée clastogène lors de ce test.

Type d'étude	Espèce	Voie d'adm.	Doses	Observations
Étude de cancérogénicité chez le rat (2 ans)	Rats SD	Orale	0, 500, 1000 et 2000 mg/kg/jour	On a cessé d'administrer la dose de 2000 mg/kg/jour à la 85 ^e semaine en raison d'un taux de mortalité excessif et mis fin à l'étude après la 95 ^e semaine (m) ou la 96 ^e semaine (f) pour la même raison. Dans la majorité des cas, les décès ont résulté d'une néphropathie évolutive chronique spontanée, affection propre à l'espèce. La telbivudine ne s'est pas révélée carcinogène chez les rats, même à la dose de 2000 mg/kg/jour, laquelle dépasse la dose maximale tolérée (1000 mg/kg/jour).
Étude de cancérogénicité chez la souris transgénique (6 mois)	Souris CB6F1-TgrasH2	Orale	0, 500, 1000 et 2000 mg/kg/jour; Agent de comparaison : dose unique de 75 mg/kg de N-méthyl-N-nitrosourée (MNU) par voie intrapéritonéale le 1 ^{er} jour de l'étude	La telbivudine ne s'est pas révélée carcinogène chez les souris CB6F1-TgrasH2. Des tumeurs ont été observées chez les souris témoins, confirmant le modèle.

Tableau 15 : Toxicité pour la reproduction

Type d'étude	Espèce	Voie d'adm.	Doses (mg/kg/jour)	Observations
Fertilité, reproduction et développement embryofœtal	Rat SD	Orale	0, 100, 500, 1000	On n'a pas observé de manifestations de toxicité significatives chez les mères ni d'effets liés au traitement sur le développement embryofœtal ou les autres paramètres des rejets. Conséquemment, la DSENO quant au développement embryofœtal et à la toxicité maternelle a été établie à 1000 mg/kg/jour, soit la plus forte dose testée. Un taux de fertilité moyen plus faible chez les mâles et les femelles ayant reçu 500 et 1000 mg/kg/jour avant et pendant l'accouplement a été la seule observation ayant trait à la reproduction possiblement liée au traitement. Les effets éventuels de la telbivudine sur la fertilité des rats ont fait l'objet de 2 autres études (ci-dessous).
Fertilité des mâles	Rat SD	Orale	0, 1000, 2000 (mâles traités)	Chez le rat, le traitement par la telbivudine n'a pas eu d'effets indésirables sur l'accouplement, la fertilité ou les paramètres des rejets. Par conséquent, la DSENO quant à la capacité de reproduction et à la fertilité a été établie à 2000 mg/kg/jour chez les mâles. Les mâles traités à la dose de 2000 mg/kg/jour avaient augmenté leur prise alimentaire avant la cohabitation, comparativement aux sujets témoins. La DSENO au chapitre des manifestations toxiques chez les pères était de 2000 mg/kg/jour.
Fertilité des femelles	Rat SD	Orale	0, 2000 (femelles traitées)	Chez le rat, le traitement n'a pas eu d'effets indésirables sur l'accouplement, la fertilité ou les paramètres des rejets. Conséquemment, la DSENO pour ce qui est de la toxicité pour la reproduction a été établie à 2000 mg/kg/jour chez les femelles. La prise alimentaire et le poids corporel des femelles traitées à la dose de 2000 mg/kg/jour avaient augmenté avant la cohabitation, par comparaison avec les animaux témoins. La DSENO en ce qui concerne les manifestations toxiques chez les mères était de 2000 mg/kg/jour.

Type d'étude	Espèce	Voie d'adm.	Doses (mg/kg/jour)	Observations
Développement périnatal et postnatal, reproduction et fertilité	Rat SD	Orale	100, 250 et 1000 et véhicule (témoins) (mères [F0] fécondées traitées durant la gestation et la lactation)	Le traitement par la telbivudine n'a entraîné ni mortalité, ni observations cliniques, ni difficultés à poursuivre la gestation (F0). L'administration de telbivudine aux mères n'a pas eu d'effet sur la croissance, le développement, l'apprentissage, la mémoire ou la capacité de reproduction des rejetons (F1) à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour. La DSEO quant à la fonction reproductrice des mères de même qu'à la viabilité et à la croissance des rejetons (F1) a été de 1000 mg/kg/jour, soit la plus élevée des doses testées. On n'a pas observé d'effets sur la capacité de reproduction ni de manifestations toxiques chez les mères ni de modifications du comportement chez aucun des rejetons (F1) de mères ayant reçu jusqu'à 1000 mg/kg/jour du médicament et exposés à la telbivudine in utero et durant l'allaitement. Aucune observation macroscopique ne mettait en cause des fœtus de la 2 ^e génération de mères F0 traitées par la telbivudine. La DSEO tant pour les mères que pour les fœtus des 2 générations s'est établie à 1000 mg/kg.
Développement embryofœtal	Lapin Hra (lapin albinos New Zealand) exempt d'organismes pathogènes spécifiques	Orale	50, 250 et 1000 et véhicule (témoins)	Des manifestations toxiques, révélées par des fèces anormales et une diminution de la prise alimentaire, ont été observées chez les mères à la plus élevée des doses testées. La DSENO s'est établie à 250 mg/kg/jour, en raison des faibles gains de poids corporel. La légère augmentation du nombre d'avortements et de mises bas précoces à la dose de 1000 mg/kg/jour a été imputée aux manifestations toxiques observées chez les mères. L'administration de telbivudine n'a pas occasionné d'altérations tissulaires (tissus mous), macroscopiques ou squelettiques, peu importe la dose testée. La DSENO quant au développement a été de 1000 mg/kg/jour, la plus élevée des doses testées.

DMT : dose maximale tolérée; DSENO : dose sans effet nocif observable; DSEO : dose sans effet observable

RÉFÉRENCES [*]

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*; 2004;350:1118–29.
2. Hanazaki K. Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B: A Review. *Current Drug Targets: Inflammation & Allergy*; 2004;3:63–70.
3. Hu P, Jiang J, Brown N, Zhou XJ, *et al.* Single-Dose and Multiple-Dose Pharmacokinetics and Safety of Telbivudine After Oral Administration in Healthy Chinese Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*; 2006;46:999–1007.
4. Lai CL, Leung N, Teo EK, *et al.* A one-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*; 2005;129:528–36.
5. Liaw YF, Leung N, Guan R, *et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroent Hepatol*; 2003;18:239–45.
6. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, *et al.* Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology*; 2000;119(1):172–80.
7. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, *et al.* The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology*; 1998;8(3):493–96.
8. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update AASLD Practice Guidelines. *Hepatology*; 2009;50:1-35.
9. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Clinical Update: Treatment of chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*; 2005;12:333–45.
10. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, *et al.* (2007). The HBV drug Entecavir – effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*, 356;25:2614-21.
11. Ray AS, Murakami E, Peterson CN, *et al.* Interactions of enantiomers of 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxy-fluorocytidine with wild type and M184V mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Antiviral Research*; 2002;56:189–205.
12. Wu HX, Andonov A, Giulivi A, *et al.* Enhanced surveillance for childhood hepatitis B virus infection in Canada, Research Paper. *International Journal of Medical Sciences*; 2005;2(4):143–46.
13. Zhou XJ, Lloyd DM, Chao GC, Brown NA. Absence of Food Effect on the Pharmacokinetics of Telbivudine Following Oral Administration in Healthy Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*; 2006;46:275–81.
14. Zhou XJ, Lim SG, Lloyd DM, Chao GC, Brown NA, Lai CL. Pharmacokinetics of Telbivudine following Oral Administration of Escalating Single and Multiple Doses in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection: Pharmacodynamic Implications. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*; 2006;50(3):874–79.
15. Zhou XJ, Fielman BA, Lloyd DM, Chao GC, Brown NA. Pharmacokinetics of Telbivudine in Healthy Subjects and Absence of Drug Interaction with Lamivudine or Adefovir Dipivoxil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2006;50(7):2309–15.
16. Zhou XJ, Marbury TC, Alcorn HW, Smith WB, Dubuc Patrick G, Chao GC, Brown NA. Pharmacokinetics of Telbivudine in Subjects with Various Degrees of Hepatic Impairment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2006;50(5):1721–26.

[*] références offertes sur demande

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrSEBIVO^{MD} telbivudine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de SEBIVO^{MD} pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SEBIVO. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement tout le contenu du présent feuillet avant de commencer votre traitement par SEBIVO. Conservez ce feuillet. Vous aurez peut-être besoin de le relire. Si vous avez d'autres questions, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous; vous ne devez pas en donner à qui que ce soit. Il pourrait être dangereux pour d'autres personnes, même si elles ont les mêmes symptômes que vous.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- SEBIVO est un médicament d'ordonnance utilisé en cas d'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les adultes de 16 ans et plus qui présentent également une inflammation évolutive du foie. SEBIVO n'a pas fait l'objet d'études chez l'enfant, et son emploi n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 16 ans.

Les effets de ce médicament :

SEBIVO appartient à la classe des antiviraux, médicaments servant au traitement des infections occasionnées par les virus.

L'hépatite B est une infection causée par le virus de l'hépatite B (VHB), qui se reproduit dans le foie et l'endommage.

SEBIVO peut diminuer la concentration de VHB dans le corps.

SEBIVO peut réduire la capacité du VHB de se reproduire et d'infecter de nouvelles cellules du foie.

SEBIVO peut réduire les dommages au foie causés par le VHB.

SEBIVO ne guérit pas l'infection par le VHB.

Il est important de demeurer sous les soins d'un professionnel de la santé pendant que vous prenez SEBIVO. Celui-ci mesurera périodiquement la concentration de virus de l'hépatite B présent dans votre sang.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas SEBIVO si vous êtes allergique (hypersensible) à la telbivudine ou à un des composants de SEBIVO (voir la section

« Les ingrédients non médicinaux importants » ci-après pour connaître la liste complète des ingrédients contenus dans SEBIVO).

Si vous pensez avoir déjà eu une réaction allergique à l'un de ces ingrédients, dites-le à votre professionnel de la santé. Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Ne prenez pas SEBIVO si vous suivez un traitement par l'interféron alfa-2a pégylé (voir les sections Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser SEBIVO et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'ingrédient médicinal :

La telbivudine.

Les ingrédients non médicinaux importants :

SEBIVO contient les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon sodique, povidone et stéarate de magnésium. L'enrobage des comprimés contient du dioxyde de titane, de l'hypermellose, du polyéthylène glycol et du talc.

La présentation :

SEBIVO est offert en comprimés pelliculés dosés à 600 mg. Ceux-ci sont de forme ovoïde, de couleur blanche à jaunâtre, et portent l'empreinte « LDT » sur un côté.

SEBIVO réduit-il le risque de transmission du VHB à quelqu'un d'autre?

SEBIVO ne prévient pas la transmission du VHB à d'autres personnes par contact sexuel, partage d'aiguilles ou exposition à du sang contaminé. Demandez à votre professionnel de la santé de vous expliquer comment protéger votre partenaire au moyen de pratiques sexuelles sûres. Ne partagez jamais d'aiguilles ni d'articles personnels tels qu'une brosse à dents ou des lames de rasoir, qui peuvent être porteurs de sang ou de liquides corporels. Il existe un vaccin pouvant protéger les personnes qui sont à risque d'infection par le VHB.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Une aggravation marquée de l'hépatite (inflammation du foie) est survenue chez les patients ayant interrompu leur traitement antiviral. Le cas échéant, votre médecin surveillera votre état de près et pourra reprendre le traitement au besoin.
- Des cas d'acidose lactique (concentration excessive d'acide lactique dans le sang) pouvant être associés ou non à une hépatomégalie grave en association avec une stéatose (accumulation de graisse dans le foie), dont certains ont été mortels, ont été signalés chez des patients traités par SEBIVO, utilisé seul ou en association. L'acidose lactique constitue une urgence médicale devant être traitée à l'hôpital. Appelez sans tarder votre professionnel de la santé si vous présentez un des signes d'acidose lactique (énumérés ci-après).

1. Certains patients ayant pris des médicaments tels que SEBIVO (un analogue des nucléosides) ont présenté un état grave appelé acidose lactique (accumulation d'un acide dans le sang). L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital. Appelez sans tarder votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des signes suivants d'acidose lactique :

- faiblesse ou fatigue intenses;
- douleur musculaire inhabituelle;
- difficultés respiratoires;
- douleur à l'estomac accompagnée de nausées et de vomissements;
- sensation de froid, dans les bras et les jambes surtout;
- étourdissements ou sensation de vertige; ou
- battements de cœur rapides ou irréguliers;
- enflure ou gêne abdominale.

2. Certains patients ayant pris des médicaments tels que SEBIVO ont présenté un problème de foie grave appelé hépatotoxicité, accompagné d'une augmentation du volume du foie (hépatomégalie) et d'une accumulation de graisse dans le foie (stéatose). Appelez sans tarder votre professionnel de la santé si vous présentez un des signes suivants de problème de foie :

- coloration jaune de la peau ou du blanc de l'œil (jaunisse);
- coloration foncée de l'urine;
- coloration pâle des selles;
- perte d'appétit durant plusieurs jours ou plus;
- malaises digestifs (nausées); ou
- douleur dans la partie basse de l'estomac.

3. Votre infection par l'hépatite B peut empirer ou devenir très grave si vous cessez de prendre SEBIVO :

- prenez SEBIVO exactement comme on vous l'a prescrit;
- assurez-vous de ne pas manquer de SEBIVO; et
- ne cessez pas de prendre SEBIVO sans en parler à votre professionnel de la santé.

4. Comme d'autres médicaments de la même classe, SEBIVO peut provoquer chez certains patients, comme effet secondaire, une douleur musculaire généralisée, une faiblesse musculaire ou une sensibilité des muscles qui peuvent, dans de rares cas, entraîner un trouble musculaire grave incluant la destruction musculaire (rhabdomyolyse) qui à son tour, peut causer des dommages aux reins. Appelez votre professionnel de la santé sans tarder si SEBIVO provoque chez vous un des effets musculaires suivants :

- douleur musculaire;
- faiblesse musculaire; ou
- sensibilité musculaire.

Si vous cessez de prendre SEBIVO, votre professionnel de la santé devra surveiller votre état de santé et vous faire subir périodiquement des analyses sanguines pour vérifier l'état de votre foie. Informez sans tarder votre professionnel de la santé des symptômes nouveaux ou inhabituels que vous présentez après l'arrêt du traitement par SEBIVO.

Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser SEBIVO si :

- vous recevez un traitement par n'importe quel type d'interféron alfa **ou** vous recevez un traitement par l'interféron alfa-2a pégylé (voir également les sections Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- vous avez des problèmes rénaux. Votre médecin peut changer la façon dont vous prenez SEBIVO;
- vous prenez d'autres médicaments. Votre médecin est concerné par ceux qui affectent les reins;
- vous avez eu une greffe du foie;
- vous êtes enceinte, ou vous avez l'intention de le devenir. Votre médecin vous dira si vous devez prendre SEBIVO durant votre grossesse. Si vous prenez SEBIVO durant votre grossesse, demandez à votre médecin comment vous inscrire au Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse. Ne cessez pas de prendre SEBIVO avant d'avoir demandé conseil à votre médecin.
- vous allaitez ou vous prévoyez allaiter. On ne sait pas si SEBIVO passe dans le lait maternel ni s'il peut nuire à votre bébé. Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par SEBIVO.

Si vous présentez une infection par le virus du VIH, de l'hépatite C ou de l'hépatite D, ou si vous avez déjà pris des antiviraux, assurez-vous d'en parler à votre médecin.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments achetés avec ou sans ordonnance, les produits à base d'herbe médicinale et les suppléments de vitamines.

Dressez la liste des médicaments que vous prenez et gardez-la sur vous pour pouvoir la montrer à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

SEBIVO est éliminé principalement par les reins. La prise de SEBIVO avec un médicament qui agit sur la fonction rénale peut modifier la concentration sanguine de SEBIVO ou du médicament pris en même temps, ou des deux.

Ne prenez pas SEBIVO si vous recevez un traitement par l'interféron alfa-2a pégylé. La prise de ce médicament en même temps que SEBIVO peut accroître le risque de neuropathie périphérique (engourdissements, picotements et/ou sensation de brûlure dans les bras et/ou les jambes). Vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres types d'interféron alfa pour traiter une infection chronique par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C (voir également les sections AU SUJET DE CE MÉDICAMENT et Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser SEBIVO).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

SEBIVO doit être donné seulement aux patients qui ont une certaine concentration du virus de l'hépatite B dans le sang afin d'empêcher le virus d'acquérir une résistance au médicament. Votre professionnel de la santé demandera des analyses sanguines pour faire cette vérification.

Prenez SEBIVO exactement de la manière prescrite. Votre professionnel de la santé vous indiquera la fréquence à laquelle vous devez prendre SEBIVO et la quantité devant être prise. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé. Vous pouvez prendre SEBIVO avec ou sans aliments.

Posologie habituelle (adultes, 16 ans et plus) :

La posologie habituelle correspond à 1 comprimé dosé à 600 mg, à prendre 1 fois chaque jour, à peu près à la même heure.

SEBIVO peut être pris avec ou sans aliments. Avalez le comprimé entier avec un peu d'eau. Ne pas le croquer, le couper ni le broyer.

Votre médecin peut vous prescrire un horaire posologique différent si vous présentez des problèmes rénaux. Si vous avez ou avez déjà eu des problèmes aux reins, n'oubliez pas d'en parler à votre médecin.

Ne modifiez pas votre dose de SEBIVO ni la façon dont vous la prenez, et ne cessez pas de prendre SEBIVO sans en parler à votre professionnel de la santé. Vos symptômes d'hépatite B pourraient empirer ou devenir graves si vous cessez de prendre SEBIVO. Une fois que vous aurez décidé, d'un commun accord avec votre professionnel de la santé, de cesser de prendre SEBIVO, il sera important de demeurer sous les soins de ce dernier. Il vous fera subir périodiquement des analyses de sang pour vérifier l'état de votre foie.

Lorsque votre provision de SEBIVO commence à s'épuiser, réapprovisionnez-vous auprès de votre professionnel de la santé ou de votre pharmacien. Assurez-vous de ne pas en manquer.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de SEBIVO, prenez-la dès que vous y pensez, puis reprenez votre horaire habituel. Par contre, si l'heure de la dose suivante approche, sautez la dose oubliée et prenez votre dose à l'heure habituelle.

Ne tentez pas de compenser votre oubli en doublant la dose suivante, car vous pourriez augmenter le risque d'effet secondaire. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de SEBIVO, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets secondaires les plus fréquents de SEBIVO sont la fatigue, les maux de tête, les nausées, les étourdissements, la diarrhée et les éruptions cutanées. L'augmentation du taux sanguin d'un marqueur qui peut être produit par le muscle constitue aussi une anomalie très fréquente.

SEBIVO peut provoquer les effets secondaires graves suivants (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) :

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence/Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement si effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare Effet : Acidose lactique Symptômes : Difficulté à respirer Fatigue Somnolence Douleurs musculaires inhabituelles Maux de tête ou étourdissements Maux d'estomac accompagnés de nausées et de vomissements Battements cardiaques rapides ou irréguliers		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	
Très rare Effet : Aggravation de l'hépatite B après l'arrêt du traitement Symptômes : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux Coloration pâle des selles Coloration foncée des urines Perte d'appétit durant plusieurs jours ou plus Nausées Douleur au bas du ventre		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	
Inconnue (expérience post-commercialisation) Effet : Dégradation des muscles (rhabdomyolyse) Symptômes : Douleurs musculaires Faiblesse musculaire Sensibilité musculaire		✓ ✓ ✓	

Ces effets ne représentent pas l'ensemble des effets secondaires associés à SEBIVO. Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète, car les études sur SEBIVO se poursuivent. Signalez tout symptôme persistant ou nouveau à votre professionnel de la santé. Si vous avez des questions au sujet des effets secondaires, adressez-vous à votre professionnel de la santé. Celui-ci pourrait être en mesure de vous aider à maîtriser ces effets secondaires.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés pelliculés SEBIVO à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Gardez SEBIVO, comme tout médicament, hors de la portée et de la vue des enfants.
 N'utilisez pas SEBIVO passé la date de péremption indiquée sur l'emballage.

On ne doit pas jeter les médicaments dans les égouts ni dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments devenus inutiles. De telles mesures contribueront à protéger l'environnement.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

www.novartis.ca

ou en communiquant avec le promoteur, Novartis Pharma Canada inc., au : 1-800-363-8883.

Ce dépliant a été rédigé par :
Novartis Pharma Canada inc.
385 boul. Bouchard
Dorval, Québec
H9S 1A9

Dernière révision : 6 juin 2017

SEBIVO est une marque déposée.