SEBIVO™ 600mg Film-Coated Tablet
喜必福膜衣錠600 毫克

衛署藥輸字第024662號
本藥須由醫師處方使用

全身性抗病毒劑

描述及成分
劑型

白色至淡黃色有斜角邊緣之橢圓形膜衣錠，一面印有“LDT”字樣
活性成分
每一膜衣錠含有600毫克telbivudine
活性主成分
Telbivudine
賦形劑
錠劑核心：cellulose microcrystalline，povidone，sodium starch glycolate，magnesium stearate，silica colloidal anhydrous。
錠劑膜衣：titanium dioxide（E171），macrogol，talc，hypromellose。

適應症
用於具有病毒複製及活動性肝臟發炎證據的慢性B型肝炎患者的治療。
說明：
對於HBeAg陽性的患者，只有基礎值HBV DNA < 9 log_{10} copies/毫升且基礎ALT≥ 2xULN的患者，才可開始使用Sebivo治療。
對於HBeAg陰性的患者，只有基礎值HBV DNA < 7 log_{10} copies/毫升的患者，才可開始使用Sebivo治療。Telbivudine不建議用於對lamivudine具抗藥性之患者；另有實驗證據顯示，本品亦不適用對entecavir具抗藥性的患者。
本適應症是根據治療1年以後B 型肝炎e抗原（HBeAg） 呈陽性和陰性的成人慢性B型肝炎患者在病毒學、血清學、生化學及組織學的反應結果。

用法用量
由於病毒抑制不完全的患者經過長期治療後發生抗藥性的比率較高，只有基礎值HBV DNA符合條件的患者才可開始使用Sebivo治療。
- 對於HBeAg陽性的患者，只有基礎值HBV DNA < 9 log_{10} copies/毫升且基礎ALT≥ 2xULN的患者，才可開始使用Sebivo治療。
- 對於HBeAg陰性的患者，只有基礎值HBV DNA < 7 log_{10} copies/毫升的患者，才可開始使用Sebivo治療。

用量
成人
Sebivo用於治療慢性B型肝炎的建議劑量為每日一次，每次口服600毫克。口服溶液劑可考慮用於對於吞嚥錠劑有困難的病患。

治療期間的監測
應於治療第24週時，監測HBV DNA濃度，以確定達成完全病毒抑制(HBV DNA小於300 copies/毫升)。若病人經過24週的治療後，HBV DNA可偵測到，應調整治療方式（包含加藥或換藥）。
應每六個月監測HBV DNA，以確定療效反應仍持續，起初達成療效反應的患者，之後任何時間出現HBV DNA陽性，應調整治療方式（包含加藥或換藥），最佳治療應以抗藥性檢測結果為指引。
理想的治療期間尚未確立。

特殊族群
腎功能不全
Sebivo亦可用於腎功能不全的慢性B型肝炎患者。於肌酸酐清除率（creatinine clearance）≥50毫升/分鐘的患者，無須調整劑量；於清除率＜50毫升/分鐘的患者，包括腎疾病末期（ESRD）的洗腎患者，可藉由改變投藥間隔，調整藥物劑量，劑量調整的方式如下：

表1　　腎功能不全患者給藥間隔之調整

肌酸酐清除率（毫升/分鐘）	口服溶液劑量(20 毫克/毫升)	劑量 (1錠=600毫克)
≥50	600毫克，每日一次(30毫升)	600毫克，每日一次
30–49	400毫克，每日一次(20毫升)	600毫克，每48小時給藥一次
＜30（無須洗腎）	200毫克，每日一次(10毫升)	600毫克，每72小時給藥一次
ESRD*	–	600毫克，每96小時給藥一次

*ESRD：腎疾病末期（end stage renal disease）

腎疾病末期患者
腎疾病末期患者應在洗腎後給藥（見“臨床藥理學”）。

肝功能不全
肝功能不全患者無須調整劑量（見“臨床藥理學”）。

兒童
尚無針對16歲以下兒童的研究，在無更多相關資料以前，Sebivo不建議使用於兒童。

老人（65歲以上）
尚無資料支持65歲以上老人是否有特別的建議劑量（見“警語及注意事項”）。

用法
可和食物併服或單獨服用。

禁忌症
對telbivudine或Sebivo中賦形劑成分過敏者。
併用Telbivudine 每日600毫克及Pegylated interferon α–2a每週180微克。(見”警語及注意事項”與”交互作用”)

警語及注意事項

曾有患者因停止抗B型肝炎治療而發生B型肝炎嚴重急性惡化的報告。停止抗B型肝炎藥物治療的患者，應以臨床及實驗室追蹤檢查的方式，進行數個月嚴密的肝功能監測。必要時須重新開始抗B型肝炎藥物的治療。

單獨使用類核苷/核苷酸（nucleoside/nucleotide）藥物或併用抗病毒藥物治療，曾有乳酸中毒及嚴重肝腫大合併脂肪肝，包括致死的案例被報告過。

劇烈運動會促發CK elevations或myopathy之發生，使用時須特別注意。

亦曾回報上市後使用telbivudine發生乳酸中毒(lactic acidosis)的案例。此類案例較常續發於其他嚴重病況(例如，橫紋肌溶解症)之後及/或與肌肉相關事件(例如，肌肉病變)有關。在某些案例中，曾通報因橫紋肌溶解症續發乳酸中毒導致致命的結果。若臨床發現或實驗室發現顯示發生乳酸中毒，應停止使用Sebivo治療。

在開始使用Telbivudine 的幾週至幾個月內，曾發生肌肉病變（myopathy）的案例。在同類型的藥物也曾出現過相同的肌肉病變狀況。有零星的橫紋肌溶解症案例在Telbivudine上市後的使用期間被通報(見” 藥物不良反應 ”)。
使用Telbivudine 治療的患者曾有肌肉疼痛（Uncomplicated myalgia）現象但並無伴隨其他的併發症。（請參見“副作用”） 當患者有無法解釋的肌肉疼痛且擴散現象、肌肉壓痛或肌肉無力時，在不考慮CK 上升程度及時間下，應考慮是否可能為肌肉病變造成的持續且無法解釋之肌肉疼痛及/或肌肉無力。在目前與Telbivudine有關的肌肉病變案例中，尚未發現一固定模式在使用一定使用時間後或CK上升至一定程度後會造成肌肉病變。此外，可能造成使用Telbivudine患者肌肉病變的原因仍未知。患者如果有任何持續無法解釋之肌肉疼痛、壓痛或無力時，當立即向醫師反應。如果診斷為肌肉病變時，應立即停止使用Telbivudine。
目前無法確認是否此類藥品與其他和會造成肌肉病變藥品同時使用時會增加肌肉病變的可能性。當醫師考慮同時使用此類藥品與其他有關肌肉病變的藥品時，應衡量利益及潛在的危險，並觀察病人是否有無法解釋之肌肉疼痛、壓痛或無力的特徵或症狀。

可視臨床表徵定期抽血監測CK數值變化，但須注意定期抽血檢測並不能完全預防肌肉病變之發生。

在臨床試驗中曾發現，併用Telbivudine每日600毫克及Pegylated interferon α–2a每週180微克時，曾有末梢神經病變發生，其風險較於單獨使用Telbivudine每日600毫克或Pegylated interferon α–2a每週180微克為高（見“禁忌症”及”交互作用”）。此風險與Pegylated interferon α–2a或其他α干擾素(Pegylated或standard)的劑量關聯性並無法被排除。而此併用可能帶來的益處仍未知。

腎功能
Telbivudine主要由腎臟排除，因此建議肌酸酐清除率＜50毫升/分鐘的患者（包括洗腎病人），要調整給藥間隔。（見“用法用量”）。此外，影響腎功能的藥物與Sebivo併用時，telbivudine或併用藥品的血漿濃度可能會改變（見“交互作用”）。

對B型肝炎抗病毒藥物產生抗藥性的患者
Telbivudine尚未針對已經對lamivudine產生抗藥性的B型肝炎患者執行充分及良好控制之試驗。體外試驗顯示，telbivudine並不具對抗含有rtM204V/rtL180M或rtM204I突變之B型肝炎病毒（HBV）株的活性（見“臨床試驗”）。

Telbivudine尚未針對已經對adefovir產生抗藥性的B型肝炎患者執行充分且良好之控制試驗。
體外試驗顯示，B型肝炎病毒含adefovir抗藥性相關的rtN236T位置取代基因，對telbivudine仍具有易感性，在細胞培養中的易感性為0.5倍。當B型肝炎病毒有A181V/T突變基因時，在細胞培養中對telbivudine的易感性為1到4.1倍。

接受肝臟移植患者
Telbivudine用於接受肝臟移植患者的安全性及有效性尚未知。併用cyclosporine多次劑量給藥時，Telbivudine穩定狀態的藥物動力學不會改變。接受肝臟移植患者已使用或正在使用可能影響腎功能的免疫抑制劑，例如：cyclosporine或tacrolimus，且必須使用telbivudine進行治療時，應在使用Sebivo治療前以及治療期間監測腎功能（見“交互作用”）。

老人
在Telbivudine的臨床試驗中，大於或等於65歲的受試者人數尚未足以確立其反應是否與較年輕的受試者不同。一般來說，老年人因同時患有其他疾病或併用其他藥品，腎功能降低的機率較大，處方Sebivo時應特別小心。

特殊族群
Sebivo尚無同時感染其他疾病的B型肝炎患者的相關研究（例如：同時感染愛滋病毒、C型肝炎病毒或D型肝炎病毒的患者）。

患者須知
使用Sebivo治療時，應告知患者Sebivo並不能減少經由性接觸或血液感染將B型肝炎傳染給他人的危險。
Telbivudine不建議與lamivudine併用，因為在一項第II期臨床試驗中，觀察到telbivudine和lamivudine合併治療的治療反應低於telbivudine單獨治療。
目前尚無資料證實Telbivudine與其他抗病毒藥物併用的療效和安全性資料。

藥物不良反應
安全性資料摘要
副作用主要依據以007 GLOBE及NV–02B–015的試驗結果來評估，試驗為雙盲設計，包括1,699名慢性B型肝炎患者每日接受telbivudine 600毫克（n=847）或lamivudine（n=852）治療達104週，telbivudine和lamivudine在這些試驗中的安全性資料相當。
從104週臨床試驗中，通報的不良反應嚴重程度通常為輕度或中度，與telbivudine至少為可能相關的不良事件中最常見的為CK值上升至3/4級(6.8％)、疲倦(4.4％)、頭痛(3.0％)和噁心(2.6％)。

臨床試驗之藥物不良反應摘要
依照國際醫學用語詞典 (MedDRA) 器官系統分類列出來自臨床試驗007 GLOBE及NV–02B–015試驗的104週治療期所產生的藥物不良反應，依器官系統列於表二。每一器官系統藥物不良反應依發生頻率，由最常發生的不良反應依序往下排列。在各頻率分組中，再依照藥物不良反應的嚴重程度遞減排列。此外，針對各藥物不良反應，使用下列國際醫學組織委員會 (CIOMS III) 建議的格式表現相對應頻率類別：最常發生的副作用排在前面，使用下列分法：極常見(≥ 1/10)；常見 (≥ 1/100, < 1/10)；不常見(≥ 1/1,000, < 1/100)；少見 (≥ 1/10,000, < 1/1,000)；極少見 (< 1/10,000)。

表2　007 GLOBE及NV–02B–015試驗中慢性B型肝炎患者以telbivudine 600毫克治療，104週所產生的臨床副作用報告

神經系統	
常見	眩暈、頭痛
不常見	末梢神經病變
胃腸道	
常見	腹瀉、脂肪酶(lipase)增加、噁心
皮膚及皮下組織	
常見	皮疹
肌肉、結締組織及骨骼	
不常見	肌肉病變、關節痛、肌肉痛
一般異常及給藥部位狀況	
常見	疲倦
不常見	倦怠無力
檢查報告	
常見	血中肌酸酐磷酸激酶(creatine　phosphokinase)增加、ALT(alanine aminotransferase)增加、血中澱粉酶(amylase)增加
不常見	AST(asparate aminotransferase)增加

*由於合併分析(NV–02B–007 [GLOBE]和NV–02B–015)的樣本大小，接受telbivudine治療病患的數目不足以偵測罕見和非常罕見的事件。

肌酸激酶(CK)升高
在合併分析中，治療第104週時在接受telbivudine治療的患者與接受lamivudine治療的患者中發生CK值上升至3/4級(高於7倍正常值上限(ULN))的比例分別為12.6％ 的telbivudine治療患者(n=847)及4.0％ 的lamivudine治療患者(n=846)。大多數的肌酸酐激酶升高均無症狀，且在持續治療下，肌酸酐激酶數值通常在下一次回診時即已降低。

接受telbivudine治療的患者有2％(13/847)因為CK升高或發生肌肉骨骼不良事件而中斷或停用telbivudine。

在針對2,206位中國患者的一項開放性試驗(CLDT600ACN03)中，第52週時telbivudine治療組有3.1％通報3/4級CK值上升。

依據007 GLOBE試驗之資料顯示，亞裔人種與非亞裔人種在CK ≥10倍ULN之人數及比例如表3。

表3 007 GLOBE試驗中CK ≥10倍ULN於亞裔與非亞裔患者之人數及比例

	Lamivudine		Telbivudine	
	亞裔 (n=515)	非亞裔(n=172)	亞裔 (n=525)	非亞裔(n=155)
第0週~第52週	1.6％ (8)	4.1％ (7)	2.7％ (14)	5.8％ (9)
第0週~第104週	2.1％ (11)	5.2％ (9)	6.1％ (32)	11.0％ (17)

ALT遽升 (flares)
於前6個月的治療，兩個治療組alanine轉胺酶（ALT）值遽升，根據AASLD(美國肝臟疾病研究協會)定義為ALT>10xULN且>2x基期值的發生率都很相似。24週後ALT上升的發生頻率在兩組都降低，比較起來在telbivudine組的發生率較低為2.0％，而lamivudine組為5.3％，如表4所示。建議在治療期間定期監測肝功能。

表4　綜合007 GLOBE與NV–02B–015試驗，間隔6個月的ALT上升摘要[1]

ALT flares ALT升高> 10x ULN且 > 2x基期值	Telbivudine 600 毫克（n = 847）	Lamivudine 100 毫克（n = 852）
整體	4.8 ％	7.9 ％
從基礎值到第24週	3.0％	2.9％
從第24週到第52週	0.4％	1.7％
從第52週到第76週	0.7％	2.0％
從第76週到第104週	1.3％	2.0％
從第24週到治療結束	2.0％	5.3％

[1] 轉胺酶活性間歇升高至 >正常上限的10倍，且>基礎值時的2倍。

停止治療後B型肝炎惡化情形
曾有患者因停止抗 B型肝炎治療 (包括telbivudine) 而發生B型肝炎嚴重急性惡化的報告。（請參見“警語及注意事項”）。

兩治療組中治療後丙胺酸轉胺酶驟升(ALT flare)的發生率，於下方表5中提供更多的說明。

表5治療後ALT驟升摘要－NV–02B–007/NV–02B–015合併資料

	Lamivudine	Telbivudine
ALT驟升	n/N (%)	n/N (%)
ALT升高> 2x基期值且> 10x ULN	10/180 (5.6)	9/154 (5.8)

第208週時的結果
經過104週的telbivudine治療後，試驗007 GLOBE中有78％的患者(530/680)及試驗NV–02B–015中有82％的患者(137/167)進入CLDT600A2303延伸試驗(見「臨床試驗」)，繼續接受telbivudine治療直到第208週。試驗CLDT600A2303的長期安全性族群包含655位患者，其中有518位患者來自007 GLOBE試驗，137位患者來自NV–02B–015試驗。
根據第104週和第208週的綜合分析結果，兩時間點的整體安全性資料相當。在試驗CLDT600A2303中，telbivudine治療組有15.9％ (104/655)的CK值上升至3/4級。大多數CK值上升至3/4級的情況未出現症狀(74％的患者未發生任何肌肉相關不良反應)且持續時間不長(97.5％的發作持續1或2個回診的時間(回診相隔2至12週)，有86.6％的患者出現1或2次的發作)。大多數CK值上升至3/4級(93.2％)的案例均自行緩解或回復到基礎值。發生第3/4級CK上升的患者中，有8.7％(9/104)發生肌肉病變相關的不良反應事件，包括肌肉痛(5位病人)。在655位接受telbivudine治療的患者中，有2例肌肉病變以及2例肌炎的通報案例。

對腎功能的影響
Sebivo與腎毒性不相關。在007 GLOBE試驗的基期，有72％ (185/256)輕度腎功能不全的病人(平均腎小球濾過率 (eGFR) 每分鐘 60–90 毫升)，在使用Sebivo 治療104週後，腎功能正常(eGFR 每分鐘 >90 毫升)。沒有病人惡化為中度腎功能不全 (eGFR每分鐘< 60毫升)。在使用Sebivo 治療104週後，利用MDRD測量之 eGFR每分鐘增加11.3毫升。在參與CLDT600A2303試驗208週後，使用Sebivo 治療的病人，相較於基期， eGFR平均每分鐘增加14.9毫升。

藥物不良反應來自於上市後自動通報和文獻病例 （發生的頻率不確定）
下列的藥物不良反應來自於Sebivo上市後經驗，透過自動通報和文獻病例。這些自動通報反應來自於不確定的使用人數，因此無法確切評估發生的頻率。藥物不良反應依照國際醫學用語詞典(MedDRA)器官系統分類，列出各器官系統分類，藥物不良反應(ADR)依嚴重程度遞減呈現。

表6　來自自發性通報與文獻之不良藥物反應（發生的頻率未知）

肌肉骨骼、結締組織與骨骼異常
橫紋肌溶解症
代謝與營養異常
乳酸中毒

代謝與營養
曾有續發乳酸中毒，時常合併嚴重情況 (如多重器官衰竭或敗血症) 的病例被報告。
肌肉、關節組織及骨骼
已有極少數發生橫紋肌溶解之反應的案例被通報。

交互作用
由於telbivudine主要由腎臟排除，合併服用其他會影響腎功能的藥品時，可能會改變telbivudine及/或併用藥品的血漿濃度。

在濃度高於12倍人類用量時，體外試驗未發現telbivudine對涉及人類藥品代謝的肝臟微粒細胞色素（microsomal cytochrome，CYP）P450 isoenzyme包括：1A2，2C9，2C19，2D26，2E1，及3A4產生抑制作用。Telbivudine不會誘發動物的細胞色素 P450 isoenzyme。依據上述結果及已知的telbivudine排除路徑，Sebivo與其他藥品產生與CYP450相關的交互作用可能性很低。

併用lamivudine、adefovir dipivoxil、ciclosporin、pegylated interferon–alfa 2a或tenofovir disoproxil fumarate多次給藥時，Telbivudine 穩定狀態的藥物動力學不會被影響。
此外，telbivudine並不會改變lamivudine、adefovir dipivoxil、ciclosporin或tenofovir disoproxil fumarate的藥物動力學。由於pegylated interferon–alfa 2a的濃度具有高度的個體間變異，關於telbivudine對pegylated interferon–alfa 2a之藥物動力學的影響，尚無明確的結論（見“警語及注意事項”）。

在一項前導性臨床試驗當中，發現每日口服Telbivudine 600毫克併用一星期一次皮下注射pegylated interferon alfa–2a 180微克，可能會增加末梢神經病變的危險性。（見“禁忌症”及”警語及注意事項”）

可能懷孕的婦女, 懷孕, 授乳及生殖

可能懷孕的婦女
無特別規定。

懷孕
懷孕時使用telbivudine的臨床資料非常有限。從記錄數據、文獻和上市後報告資料顯示，在使用telbivudine的1696個懷孕婦女(173個懷孕前三個月的婦女及1523個懷孕三個月後的婦女）。並沒有提高出生缺陷率、自然流產率或選擇性終止率，在telbivudine治療期間也沒有胎兒/新生兒的毒性報告。

動物試驗未顯示對懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩或出生後新生兒發育的傷害（見“非臨床安全性資料”）。懷孕期間若要使用Sebivo，須權衡對母親的益處及對胎兒可能產生的危險性。

資料顯示如果telbivudine合併HBIg 和HBV疫苗於懷孕三個月後的婦女，可以減少嬰兒由母親垂直感染B型肝炎病毒的危險。

授乳
Telbivudine會分泌於大鼠乳汁中，但未知telbivudine是否會分泌於人體的乳汁中，婦女若服用Sebivo不應哺乳。

生殖
Telbivudine的臨床試驗資料並未顯示會影響男性及女性的生殖力。於生殖毒性試驗中，當雄性及雌性大鼠同時投予高於2.5倍人類治療劑量的藥物，則會輕微損害雄鼠及雌鼠的生育力。(見“非臨床安全性資料”)。

過量
使用Sebivo過量的案例非常有限。試驗中每日投予高達1800毫克的劑量，相當於每日建議劑量的3倍，耐受性仍良好。Telbivudine的最大耐受劑量尚未確立，如果服用過量，應立即停藥，必要時可採取一般適當的支持療法。

臨床藥理學
藥效動力學
Telbivudine為合成的類胸嘧啶核苷藥物（thymidine nucleoside），經由細胞激素有效的磷酸化（phosphorylated）而生成活性的三磷酸化合物（triphosphate）。Telbivudine–5’–triphosphate與天然的受質thymidine 5’–triphosphate競爭而產生抑制B型肝炎病毒DNA polymerase（reverse transcriptase）的作用。
Telbivudine–5’–triphosphate併入病毒的DNA後，會中止DNA鏈而抑制B型肝炎病毒的複製。telbivudine–5’–triphoshpate在濃度高達100 microM時，也不會抑制人類細胞的α、β或γ DNA polymerase。於體外試驗分析有關人類的粒腺體結構、功能及DNA組成，telbivudine於高達10 microM的濃度下，亦無明顯毒性，且乳酸生成也未增加。
在體外活性試驗中，Telbivudine對HBV及相關的親肝性病毒具專一性，而對多種其他核醣核酸(RNA)或DNA病毒(包括人類第1型愛滋病毒[HIV–1])則不具活性。目前尚未在臨床試驗中評估telbivudine缺乏抗HIV活性的影響。

交叉抗藥性
在細胞分析中，帶有rtM204I突變或rtL180M/rtM204V雙重突變的lamivudine抗藥性HBV株對telbivudine的感受性降低≥1,000倍。已顯示telbivudine可增加2倍對抗含有rtN236T突變之HBV的活性。B型肝炎病毒帶有rtA181T突變 (這是感染慢性B型肝炎(CHB)患者中最常見之adefovir抗藥性突變)在細胞培養中對telbivudine的感受性減少 3.5 倍。

藥物動力學
以健康受試者及慢性B型肝炎患者所做的單次或多次投予telbivudine的藥物動力學，顯示Sebivo於這兩個族群的藥物動力學均相似。

56TW28104600-01

吸收及生體可用率
對健康受試者（n=12）每日一次口服投予600毫克telbivudine，投藥後到達穩定狀態最高血漿濃度時間約在1–4小時間，（中間值為2小時），最高血漿濃度（C_{max}）為 3.69 ± 1.25微克/毫升（平均值±標準差），血漿濃度–時間曲線下面積（AUC）為26.1 ± 7.2微克．小時/毫升（平均值±標準差），而且最低血漿濃度（C_{trough}）約為0.2~0.3 微克/毫升。在每天一次投與，約在5~7天後達到穩定狀態血中濃度，具1.5倍的蓄積作用，有效半衰期約15小時。

食物對口服吸收的影響
當單劑量600毫克合併食物投與時，Telbivudine的吸收與暴露量並不受食物影響。

分佈
於體外試驗，telbivudine和人類血漿蛋白結合率很低（3.3％）。口服給藥後，擬似分佈體積大於全身的水分容量，推測telbivudine會廣泛分佈於組織中。Telbivudine平均地分佈於血漿及血球中。

代謝
於人體投予以^{14}C標示的telbivudine，未檢測出telbivudine的代謝物。Telbivudine不是細胞色素P450（CYP450）酵素系統的受質抑制劑或誘導劑（見“交互作用”）。

排除
到達最高濃度時，telbivudine於血漿的排除以雙冪（bi–exponential）的方式減少，最終排除半衰期（$t_{½}$）為40–49小時。Telbivudine主要以原藥的型態自尿中排出，腎清除率接近正常的腎絲球體過濾速率，顯示telbivudine的主要排除機轉為被動擴散。單劑口服投予600毫克的telbivudine，7天的尿液中含有藥量約為給予劑量的42％。由於腎臟為主要的排除路徑，中度至重度腎功能不全及洗腎的患者須調整劑量（見“用法用量”）。

特殊族群
性別
Telbivudine於不同性別的藥物動力學無明顯的差異。

種族
Telbivudine於不同種族的藥物動力學無明顯的差異。

兒童與老人（65歲以上）
尚無針對兒童與老人所執行的藥物動力學資料。

腎功能不全
於不同程度腎功能障礙（依肌酸酐清除率來評估）的患者（未患有慢性B型肝炎）投予單劑的telbivudine，研究其藥物動力學，結果見表7。肌酸酐清除率＜50毫升/分鐘者，須調整telbivudine的劑量（見“用法用量”）。

表7 不同程度腎功能的受試者之藥物動力學數據（平均值±標準偏差）

	腎功能（肌酸酐清除率，毫升/分鐘）				
	正常(>80) (n=8) 600毫克	輕度(50–80) (n=8) 600毫克	中度(30–49) (n=8) 400毫克	重度(<30) (n=6) 200毫克	ESRD/洗腎 (n=6) 200毫克
C_{max} (微公克/毫升)	3.4±0.9	3.2±0.9	2.8±1.3	1.6±0.8	2.1±0.9
$AUC_{0–INF}$ (微公克．小時/毫升)	28.5±9.6	32.5±10.1	36.0±13.2	32.5±13.2	67.4±36.9
CL_{RENAL} (公升/小時)	7.6±2.9	5.0±1.2	2.6±1.2	0.7±0.4	

腎功能不全的洗腎病人
洗腎達4小時，全身telbivudine的暴露量會降低約23％，接下來的給藥應依肌酸酐清除率調整。在定期洗腎期間，無須追加劑量（見”用法用量”）。Telbivudine應於洗腎後給藥。

肝功能不全
對不同程度肝功能不全患者（無慢性B型肝炎）投予telbivudine 600毫克，研究其藥物動力學。與肝功能未受損的受試者比較，肝功能不全受試者的telbivudine藥物動力學並未改變。依據試驗結果，肝功能不全患者無須調整劑量（見”用法用量”）。

臨床試驗
Telbivudine的安全性及有效性已於納入1,699名慢性B型肝炎患者參與為期104週的兩個活性對照設計（active–controlled） 臨床試驗 (NV 02B 007 GLOBE和NV–02B–015)中評估。

007 GLOBE試驗
007 「GLOBE」試驗為一項隨機雙盲設計的跨國第三期臨床試驗，於1,367名未接受核苷類藥物治療HBeAg呈陽性及陰性、患有代償性肝臟疾病的慢性B型肝炎患者，比較每日服用600毫克telbivudine一次和每日服用100毫克lamivudine一次，治療最長104週的結果。

HBeAg陽性病患：病患平均年齡為32歲，74％為男性，82％為亞洲人，12％為西方人種(Caucasian)，並有6％先前曾經接受過α–interferon治療。
HBeAg陰性病患：病患平均年齡為43歲，79％為男性，65％為亞洲人，23％為西方人種(Caucasian)，並有11％先前曾接受過α–interferon治療。

第52週時的臨床結果
分別評估B型肝炎e抗原呈陽性和陰性患者的臨床及病毒學療效指標。主要療效指標為綜合性的血清學終點必須達到B型肝炎病毒DNA降低至小於5 log_{10} copies/毫升，同時血清B型肝炎e抗原消失或ALT回復正常。次要療效指標包括組織學反應、ALT回復正常及各種抗病毒效力的檢測。

儘管基期特徵不盡相同，大多數服用Telbivudine的患者表現出組織學、病毒學、生化學和血清學上的治療反應。在HBeAg陽性的患者中，基期ALT濃度 > 2倍正常上限值(ULN)以及基期HBV DNA < 9 log_{10} copies/ml與較高的e抗原(eAg)血清陰轉率具有相關性。
HBeAg陽性患者的療效反應為telbivudine組優於lamivudine組 (75.3％ vs 67.0％，p=0.0047)。在HBeAg陰性的患者，telbivudine組不輸於lamivudine組 (75.2％ vs 77.2％，p=0.6187)。
第24週時，203位HBeAg陽性和178位HBeAg陰性的受試者B型肝炎病毒DNA濃度達到無法偵測。在這些HBeAg陽性受試者中，第52週時有95％B型肝炎病毒DNA達到無法偵測，39％達到HBeAg血清陰轉，90％達到ALT正常化，和在第48週時有0.5％出現抗藥性。同樣地，在HBeAg陰性受試者中，第52週時有96％B型肝炎病毒DNA達到無法偵測，79％達到ALT正常化，且第48週時無人出現抗藥性。
於表8中列出選定之病毒學、生化學和血清學結果測量值，表9中列出組織學反應。

表8 第52週和第104週時病毒學、生化學及血清學評估終點（007 GLOBE試驗）

反應參數	HBeAg陽性(n = 921)				HBeAg陰性(n = 446)			
	Telbivudine 600 mg (n=458)		Lamivudine 100 mg (n=463)		Telbivudine 600 mg (n=222)		Lamivudine 100 mg (n=224)	
	第52週	第104週	第52週	第104週	第52週	第104週	第52週	第104週
從基期以來的HBV DNA降低平均值 (log_{10} copies/ml) ± SEM[1]	–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)
根據PCR，HBV DNA陰性之病患％	60％	56％	40％	39％	88％	82％	71％	57％
ALT正常化[2]	77％	70％	75％	62％	74％	78％	79％	70％
HBeAg血清陰轉[3]	23％	30％	22％	25％	na	na	na	na
HBeAg消失[3]	26％	35％	23％	29％	na	na	na	na

[1] Roche COBAS Amplicor®分析法(LLOQ ≤ 300 copies/mL)。
[2] 僅針對基期時ALT > ULN的受試者進行ALT正常化評估。
[3] 僅針對基期時可偵測到HBeAg的受試者進行HBeAg血清陰轉和消失的評估。

表9 第52週組織學改善情況及Ishak纖維化分數（Ishak Fibrosis Score）變化（007 GLOBE試驗）

	B 型肝炎e抗原陽性（n=921）		B型肝炎e抗原陰性（n=446）	
	Telbivudine 600毫克 (n=384)[1]	Lamivudine 100毫克 (n=386)[1]	Telbivudine 600毫克 (n=199)[1]	Lamivudine 100毫克 (n=207)[1]
組織學反應[2]				
改善	71％	61％	71％	70％
未改善	17％	24％	21％	24％
Ishak纖維化分數[3]				
改善	42％	47％	49％	45％
未改變	39％	32％	34％	43％
惡化	8％	7％	9％	5％
第52週未做組織切片	12％	15％	9％	7％

[1] 患者服用≥1個劑量的試驗用藥，肝組織切片基礎值可評估，且基礎值Knodell組織學活性指數（Histological Activity Index；HAI）分數>3。
[2] 組織學反應定義為與基礎值比較，Knodell Necroinflammatory Score 減少≥2分，且Knodell Fibrosis Score無惡化者。
[3] 於Ishak纖維化分數中，從基礎值至第52週，Ishak Fibrosis Score降低≥1分者，表示有改善。
* p = 0.0024

第104週時的臨床結果
整體而言，接受telbivudine治療的患者第104週時的臨床結果與第52週時一致，證實患者在持續接受telbivudine治療下療效反應的持久性。
在HBeAg陽性患者中，治療反應(63％ vs 48％；p < 0.0001)和重要次要指標(HBV DNA降低log_{10}平均值：–5.74 vs –4.42；p < 0.0001，PCR陰性：56％ vs 39％；p < 0.0001和ALT正常化為70％ vs 62％) 證實在第104週時telbivudine組和lamivudine組有更大的差異。亦在telbivudine組中觀察到HBeAg消失(35％ vs 29％)和血清陰轉(30％ vs 25％)率有較高的趨勢。並且，在基期ALT濃度大於或等於2倍正常上限值(320)的患者次組(subgroup)中，第104週時telbivudine組患者相較於lamivudine組患者有顯著較高的比例達到HBeAg血清陰轉(分別為36％ vs 28％)。

在HBeAg陰性患者中，治療反應(78％ vs 66％)和重要次要指標(B型肝炎病毒HBV DNA降低log_{10}平均值：–5.00 vs –4.17；PCR陰性：82％ vs 57％；p < 0.0001)的差異，到104週時都是telbivudine組較高。第104週時，ALT正常化(78％ vs 70％)亦持續較高。

第24週時的預測能力
第24週時，接受telbivudine治療的203位HBeAg陽性 (44％)受試者和177位HBeAg陰性 (80％)受試者達到無法偵測之B型肝炎病毒DNA濃度。
對於HBeAg陽性和陰性患者，第24週B型肝炎病毒DNA結果為長期良好結果之預測因子。在第24週時達到PCR陰性的telbivudine治療病患，在第104週時有最高的PCR陰性和HBeAg血清陰轉率(在HBeAg陽性患者中)，以及最低的整體病毒突破率。
根據第24週時的B型肝炎病毒DNA濃度，HBeAg陽性或HBeAg陰性患者在第104週時的結果呈現於表10。

表10 依telbivudine病患在第24週時的血清HBV DNA濃度列出之第104週時的重要療效終點(NV–02B–007 GLOBE)

第24週時的HBV DNA	根據第24週結果，第104週時重要療效終點的結果				
	治療反應 n/N (％)	PCR陰性 HBV DNA n/N (％)	HBeAg 血清陰轉 n/N (％)	ALT正常化 n/N (％)	病毒突破* n/N (％)
HBeAg陽性					
< 300 copies/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 copies/ml至< 3 log_{10} copies/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥ 3 log_{10} copies/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg陰性					
< 300 copies/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 copies/ml至< 3 log_{10} copies/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥ 3 log_{10} copies/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A =不適用
* 病毒突破：定義為「高於最低點1個對數值」，於第104週時評估

試驗NV–02B–015

NV–02B–015為一項隨機雙盲設計的第三期臨床試驗，於332位未曾接受過核苷類藥物治療HBeAg陽性與陰性、患有代償性肝臟疾病的慢性B型肝炎華人患者，比較telbivudine 600毫克每日服用一次與lamivudine 100毫克每日服用一次，治療最長104週的結果。

第104週時，不論是在HBeAg陽性受試者的PCR陰性(58％ vs 34％；p < 0.0001)、ALT正常化(73％ vs 59％)、HBeAg消失(40％ vs 28％)與HBeAg血清轉換(29％ vs 20％)等方面，telbivudine的結果均高於lamivudine。
由於本試驗中的HBeAg陰性受試者人數較少(n = 42)，無法確切評估此次族群的療效。

試驗CLDT600A2303－截至第208週的臨床結果
試驗CLDT600A2303為開放性設計的104週延伸試驗，針對先前在試驗007 「GLOBE」與試驗NV–02B–015中接受治療的患者，繼續telbivudine治療達208週。該試驗對一個包含502位患者的次族群(293位HBeAg陽性患者及209位HBeAg陰性患者，不含加入試驗CLDT600A2303時發生病毒突破且證實為基因型抗藥性的患者)進行分析。第156週及第208週時，大多數患者均維持HBV DNA濃度無法測得(< 300 copies/毫升)以及ALT正常化。第24週時無法測得HBV DNA的患者在第156週及第208週時具有較佳的結果(表11)。

表11 截至第208週的病毒學、生化學及血清學試驗終點(CLDT600A2303)

	第52週	第104週	第156週	第208週
HBeAg陽性患者(N = 293)*				
維持HBV DNA無法測得(< 300 copies/毫升)	70.3％	77.3％	75.0％	76.2％
第24週時無法測得HBV DNA (n = 162)且維持HBV DNA無法測得(< 300 copies/毫升)	99.4％	94.9％	86.7％	87.9％
累積HBeAg血清陰轉率	27.6％	41.6％	48.5％	53.2％
第24週時無法測得HBV DNA (n = 162)之患者中的累積HBeAg血清陰轉率	40.1％	52.5％	59.3％	65.4％
維持ALT正常化	81.4％	87.5％	82.9％	86.4％
HBeAg陰性患者(N = 209)*				
維持HBV DNA無法測得(< 300 copies/毫升)	95.2％	96.5％	84.7％	86.0％
第24週時無法測得HBV DNA (n = 179)且維持HBV DNA無法測得(< 300 copies/毫升)	97.8％	96.5％	86.7％	87.5％
維持ALT正常化	80.3％	89.0％	83.5％	89.6％

肝臟組織學反應－試驗CLDT600ACN04E1
此試驗針對57位患有代償性肝臟疾病的慢性B型肝炎患者，並於基礎值和telbivudine治療5年後經肝臟組織切片配對的患者評估肝臟組織學。治療後，98.2％的患者無肝臟壞死性炎症(Knodell壞死性炎症分數=< 3分)，84.2％的患者無肝臟纖維化(Ishak纖維化分數≤ 1分)。

停止治療後反應持續性－CLDT600A2303
試驗CLDT600A2303針對來自試驗007 「GLOBE」及NV–02B–015的59位HBeAg陽性患者進行停止治療後追蹤。經過中位數120週之停止治療後追蹤期後，證實大多數患者持續出現HBeAg血清陰轉(79.2％)。持續出現HBeAg血清陰轉的患者，其HBV DNA平均為3.3 log_{10} copies/毫升。

腎絲球體過濾速率(GFR)－試驗007 「GLOBE」及CLDT600A2303
腎絲球體過濾速率(GFR)分析顯示telbivudine治療無腎毒性。
104週的telbivudine治療期間，腎功能穩定改善。在整個族群中，GFR基礎值介於60至90毫升/分鐘的患者，有72.3％改變至> 90毫升/分鐘/1.73 m^2。腎功能持續改善，相較於基礎值，第208週時平均值升幅為14.9毫升/分鐘/1.73 m^2。

第24週時監測HBV DNA－試驗CLDT600A2410
試驗CLDT600A2410針對HBeAg陽性且患有代償性肝臟疾病之慢性B型肝炎患者，評估在telbivudine每日600毫克外加入tenofovir每日300毫克的結果。第24週時，有54％的患者(55/101)無法測得HBV DNA；這些患者繼續接受telbivudine單一治療。針對其餘的46位患者，則在第24週額外加入tenofovir治療。
第52週時，有93％ (94/101)的患者達到HBV DNA無法測得，38％達到HBeAg血清轉換，6％達到HBsAg消失。繼續接受telbivudine單一治療的55位患者皆仍維持HBV DNA無法測得。在整個族群中(n = 101)，52週內無病毒突破(較最低點高於1個log值)或抗藥性的通報。
第24週時可測得HBV DNA的46位患者接受telbivudine與tenofovir合併治療，有12/46位患者的HBV DNA基礎值 < 9 log_{10} copies/毫升。第52週時，這12位患者均達到HBV DNA無法測得。

臨床抗藥性

基因型抗藥性比例
007 「GLOBE」的1年資料－治療組(Intent to treat population)。在第48週時，從病毒學參數確認具有基因型抗藥性，HBeAg陽性及HBeAg陰性患者的抗藥性比例為5％ (23/458)與2％ (5/222)。
007 「GLOBE」的1年及2年資料－次族群，考量基礎值特性及第24週HBV DNA，並排除第2年開始時可測得HBV DNA之患者。
針對來自試驗007 「GLOBE」 (n = 680)的患者，依基礎值因子(HBeAg陽性為HBV DNA < 9 log_{10} copies/毫升且ALT ≥ 2x ULN；HBeAg陰性為HBV DNA < 7 log_{10} copies/毫升)評估累積基因型抗藥性比例，這項評估僅納入第24週及第2年開始時無法測得HBV DNA的患者。第52週時，HBeAg陽性及HBeAg陰性患者的抗藥性比例均為0％；第104週時，HBeAg陽性患者的抗藥性比例為1.8％，HBeAg陰性患者的抗藥性比例為2.4％ (表12)。

表12 第52週及第104週時依基礎值因子及第24週治療中反應分類的療效反應和抗藥性比例 (007 「GLOBE」)

	HBeAg–positive		HBeAg–negative	
	基礎值HBV DNA< 9 log_{10} 且ALT ≥ 2xULN N=80	基礎值HBV DNA< 9 log_{10} ALT ≥ 2x ULN且24週 HBV DNA無法測得[1] N = 57	基礎值HBV DNA< 7 log_{10} N=91	基礎值HBV DNA< 7 log_{10} 且第24週時 HBV DNA無法測得[2] N = 86
第1年/第52週				
血清中無法測得HBV DNA		96.5％		97.7％
HBeAg血清轉換		39.6％		–
基因型抗藥性	0％	0％	0％	0％
第2年/第104週[3]		n = 55		n = 84
血清中無法測得HBV DNA		90.9％		92.9％
HBeAg血清轉換		53.2％		–
累積基因型抗藥性	11.3％	1.8％	3.3％	2.4％

[1] HBV DNA基礎值< 9 log_{10} copies/毫升、ALT基礎值≥ 2x ULN且治療第24週達HBV DNA無法測得的HBeAg陽性患者。
[2] HBV DNA基礎值< 7 log_{10} copies/毫升且治療第24週達HBV DNA無法測得的HBeAg陰性患者。
[3] 包括第2年開始時無法測得HBV DNA的患者。

CLDT600A2303的4年資料－次族群，排除第2、3和第4年開始時可測得HBV DNA的患者
排除第2、3和第4年開始時可測得HBV DNA的患者後，4年內整個族群的累積基因型抗藥性比例為20.0％ (n = 310)；HBeAg陽性患者為22.3％，而HBeAg陰性患者為16.0％。
基因型突變特徵
第104週時對203個HBV DNA ≥ 1,000 copies/ml的可評估樣本配對進行基因型分析，證實與telbivudine抗藥性有關的原發性突變為rtM204I，且時常與rtL180M或rtL80I/V有關，而少與rtV27A、rtL82M、rtV173L、rtT184I及rtA200V等突變有關。

非臨床安全性資料

致癌性
Telbivudine未顯示致癌的危險。於小白鼠及大鼠的長期口服致癌性試驗中，投予相當14倍人類每日劑量600毫克telbivudine，均未見致癌性。

基因毒性
體內及體外試驗均未顯示基因毒性。利用有或無代謝活性的S. typhimurium及E. coli菌株所進行的Ames細菌逆轉突變試驗，均未顯示telbivudine具致突變性。在哺乳動物細胞基因突變試驗中，包括培養的人類淋巴球細胞，及有或無代謝活性的中國倉鼠卵巢細胞的變形試驗，均未見telbivudine對基因的損害。此外，telbivudine於小白鼠的體內小核試驗亦呈陰性反應。

生殖毒性
於生殖毒性試驗中，對雄性或雌性大鼠每日投予telbivudine高達2000毫克/公斤的劑量(相當於人類治療劑量的14倍)並與未投藥之大鼠交配，仍未見生育能力受到損害的跡象。

在另一個不同的試驗指出：當雄性及雌性大鼠每日投予telbivudine 500毫克/公斤或1000毫克/公斤的劑量，其生育力下降。且可觀察到每對大鼠投予500毫克/公斤(76％)或1000毫克/公斤(72％)的生育指數相較於同期對照組(92％)為低。但精子的形態結構或功能無異常且睪丸和卵巢組織學也不顯著。

生育力被視為評估青少年毒性試驗的一部份，在受試第14天到第70天的大鼠與其他給予同樣治療的大鼠交配。每天投予1000毫克/公斤及2000毫克/公斤平均所需交配天數較高。而生育指數比對照組的80％為低，分別為1000毫克/公斤(40％)及2000毫克/公斤(50％)。此試驗中，雖交配指數及受孕率些微下降，然而對投予telbivudine且成功受孕的雌性大鼠的卵巢和子宮的特徵並未造成影響。在每日投予250毫克/公斤的劑量，相當於人類治療劑量的2.5至2.8倍，仍未見生育能力或交配能力受到損害的跡象。

於臨床前試驗中，telbivudine無致畸胎性，亦未顯示對發育中的胚胎及胎兒產生不良反應。對懷孕的大鼠及兔子的試驗中，顯示telbivudine會通過胎盤。發育毒性試驗中，對大鼠及兔子每日投予1,000毫克/公斤的劑量，分別相當於人類治療劑量（600毫克/天）的6至37倍，均無證據顯示對胎兒的傷害。

心臟安全性
尚無證據顯示telbivudine具心臟毒性。在hERG模式的體外試驗中，telbivudine濃度高達10,000 microM仍呈陰性反應。以健康受試者所做的完整QTc prolongation臨床試驗，telbivudine多次投藥，每日劑量高達1,800毫克，仍不影響QT intervals或其他心電圖數據。

藥物之組成可能依上市國家之不同而有些許差異
不相容性
無相關研究。

貯存
請參見外盒。
保存期限：未開封30℃下保存三年，開封後兩個月內使用。
本品若超過包裝上所標示的有效期限，則不可使用。

包裝
2–1000粒。鋁箔盒裝。

使用及處置
注意：本品應置於兒童無法看見且伸手不及處。

版　本：202112V3/1060720
廠　名：Mylan Laboratories Limited
廠　址：F-4 & F-12, Malegaon MIDC, Sinnar, Nashik-422 113, Maharashtra, India
藥　商：台灣邁蘭有限公司 (美國邁蘭子公司)
地　址：台北市內湖區民權東路六段160號8樓之3
電　話：02-66031688
傳　真：02-27910928

Mylan