Телбивудин



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до слегка желтого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые; на поперечном срезе - белого или почти белого цвета.

	1 таб.
телбивудин	600 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 161.5 мг, повидон 15 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 30 мг, магния стеарат 8.2 мг, кремния диоксид коллоидный 5.3 мг.
Состав оболочки: пленочное покрытие 22 мг, оболочка, в состав которого входят поливиниловый спирт 31%, титана диоксид 24%, тальк 20%, гидроксипропилметилцеллюлоза (6смПа с) 10%, лецитин соевый 10%, гидроксипропилметилцеллюлоза (15 мПа с) 5%.

14 шт. - упаковки ячейковые контурные (ПВХ/алюминиевая фольга) (2) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (ПВХ/алюминиевая фольга) (3) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противовирусное средство, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, синтетический аналог тимидина. Блокирует активность фермента ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Телбивудин эффективно фосфорилируется клеточными киназами до активной формы трифосфата, имеющего период полувыведения в клетке 14 ч. Телбивудин-5'-трифосфат конкурентно связывает и ингибирует ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу) вируса гепатита В, нарушая взаимодействие фермента с его эндогенным субстратом - тимидин-5'-трифосфатом. Включение телбивудина-5'-трифосфата в структуру вирусной ДНК вызывает обрыв ее цепи и подавление репликации вируса гепатита В. Телбивудин более выражено ингибирует синтез второй (50%-ная эффективная концентрация [EC50]=0.12-0.24 мкмоль) молекулярной цепочки вируса гепатита В, чем первой (EC50=0.4-1.3 мкмоль). Телбивудин-5'фосфат в концентрациях до 100 мкмоль не ингибировал ДНК-полимеразу (α, β или γ) клеток человека. Телбивудин в концентрациях до 10 мкмоль не оказывал существенного токсического эффекта на структуру митохондрий, а также на содержание и функцию ДНК и не увеличивал образование молочной кислоты в организме человека.

Телбивудин обладает специфической антивирусной активностью против вируса гепатита В. Не эффективен в отношении других РНК и ДНК вирусов, включая ВИЧ.

При применении телбивудина в течение 104 недель у HBeAg-позитивных пациентов развитие терапевтического ответа (ДНК ВГВ <5 $\log_{10}$ копий/мл, нормализация активности АЛТ и исчезновение HBeAg) отмечалось в 63% случаев, среднее снижение содержания ДНК ВГВ составляло 5.74 $\log_{10}$ копий/мл, нормализация активности АЛТ наблюдалась у 70% пациентов, ДНК ВГВ не определялось (полимеразная цепная реакция) у 56% больных.

У HBeAg -негативных пациентов в течение 104 недель на фоне терапии телбивудином развитие терапевтического ответа (ДНК ВГВ <5 log_{10} копий/мл, нормализации уровня АЛТ) наблюдалось в 78% случаев, среднее снижение содержания ДНК ВГВ составляло 5 log_{10} копий/мл, нормализация активности АЛТ наблюдалась у 78% пациентов, ДНК ВГВ не определялось (ПЦР-реакция) у 82% больных.

По данным биопсии на 52 неделе лечения было выявлено снижение выраженности воспаления у 71% больных и улучшение уже имеющихся признаков фиброза по шкале Ishak у 42% больных.

Снижение содержания ДНК ВГВ ниже порога чувствительности (менее 300 копий/мл) при применении телбивудина в дозе 600 мг/сут в течение 104 недель отмечалось у 56.0% HBeAg-позитивных и у 82% HBeAg- негативных пациентов.

В течение данного периода, среди HBeAg-позитивных пациентов, исчезновение HBeAg и HBeAg-сероконверсия отмечались у 35% и 30% больных соответственно.

Применение телбивудина у HBeAg-позитивных пациентов с высокой активностью АЛТ (превышение ВГН более, чем в 2 раза), которые являлись наиболее подходящим контингентом пациентов для лечения интерферонами, показало существенно более высокую пропорцию пациентов, достигших сероконверсии к 104 неделе (36%) , которая сохранялась у большинства пациентов на протяжении 52 недель после отмены терапии.

Для пациентов, у которых концентрация ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови снижается до неопределяемого уровня к 24 неделе лечения препаратом, более характерно развитие сероконверсии HBeAg в анти-HBe, сохранение неопределяемой концентрации ДНК вируса гепатита В, нормального значения уровня АЛТ с минимальным риском развития резистентности в течение 1 года.

Телбивудин в исследованиях in vitro в концентрациях до 10 000 мкмоль и у здоровых добровольцев в дозе до 1800 мг/сут не оказывал кардиотоксического действия и не вызывал изменения интервала QT или каких-либо других параметров ЭКГ.

Вирус гепатита В, устойчивый к противовирусной терапии

Нет достаточных данных о применении телбивудина у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, устойчивым к ламивудину. In vitro телбивудин активен в отношении M204V (одиночная мутация) ламивудин-резистентного штамма вируса гепатита В, однако не проявляет активности в отношении ламивудин-резистентных штаммов L180M/M204V (двойная мутация) и M204I (одиночная мутация) вируса гепатита В.

Нет достаточных данных о применении телбивудина у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, устойчивым к адефовиру. In vitro телбивудин проявляет активность в отношении N236T адефовир-резистентного штамма вируса гепатита В.

Клиническая резистентность к телбивудину, ассоциированная с YMDD мутацией вируса гепатита В (M204V), была незначительной. При лечении телбивудином не выявлялось образования L180M/M204V штаммов, а также ранее неизвестных или специфичных телбивудин-резистентных мутационных штаммов.

Фармакокинетика

После приема препарата внутрь в дозе 600 мг C_{max} телбивудина в плазме крови у здоровых добровольцев составляла 3.69±1.25 мкг/мл и достигалась через 1-4 ч (в среднем через 2 ч). AUC составляла 26.1±7.2 мкг/ч/мл. C_{min} составляла 0.2-0.3 мкг/мл.

При применении 1 раз/сут равновесное состояние достигается через 5-7 дней с кумуляцией приблизительно в 1.5 раза и предполагаемым $T_{1/2}$ 15 ч. Абсорбция телбивудина и системное воздействие на организм не менялись при однократном приеме в дозе 600 мг вместе с пищей.

Связывание телбивудина с белками плазмы крови человека in vitro низкое (около 3.3%). Кажущийся V_d телбивудина превышает общее количество жидкости в организме, что позволяет предположить широкое распределение телбивудина в тканях. Телбивудин распределяется в равной степени между плазмой крови и внутриклеточной жидкостью.

Не было выявлено метаболитов телбивудина при применении ^{14}C-телбивудина у человека.

Телбивудин не является субстратом, ингибитором, или индуктором ферментной системы цитохрома P450.

После достижения C_{max} снижение концентрации телбивудина в плазме происходит биэкспоненциально с $T_{1/2}$ в конечной фазе 40-49 ч.

Телбивудин выводится преимущественно почками в неизмененном виде. Почечный клиренс телбивудина соответствует нормальной скорости клубочковой фильтрации, что позволяет предположить его выведение в основном путем пассивной диффузии. После приема телбивудина внутрь однократно в дозе 600 мг приблизительно 42% дозы появляется в моче в течение 7 дней.

У пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (КК ≤ 50 мл/мин) наблюдается повышение биодоступности и снижение общего клиренса телбивудина. Гемодиализ (до 4 ч) уменьшает системное воздействие телбивудина приблизительно на 23%.

Показания к применению:

Хронический гепатит В у взрослых пациентов с подтвержденной репликацией вируса и активным воспалительным процессом в печени.

Относится к болезням:

- Гепатит
- Гепатит В
- Гепатоз

Противопоказания:

Применение телбивудина в дозе 600 мг/сут вместе с пегилированным интерфероном альфа-2а (180 мкг 1 раз/нед.) и интерфероном альфа; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к телбивудину.

Способ применения и дозы:

Рекомендуемая доза для приема внутрь составляет 600 мг 1 раз/сут независимо от приема пищи.

У пациентов с КК <50 мл/мин необходимо увеличивать интервал между приемами препарата в зависимости от КК.

Пациентам, находящимся на гемодиализе, необходим прием телбивудина после проведения сеанса гемодиализа.

Побочное действие:

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто - слабое головокружение (1.5%), головная боль; нечасто - периферическая невропатия, дисгевзия, гипестезия, парестезия, ишиас.

Со стороны дыхательной системы: часто - кашель.

Со стороны пищеварительной системы: часто - повышение уровня амилазы в крови, диарея, повышение уровня липазы, тошнота, боль в животе.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто - повышение уровня АЛТ; иногда - повышение уровня АСТ.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - повышение уровня КФК в крови; иногда - миопатия, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, мышечные спазмы, боль в шее, боль в боку.

Общие нарушения: часто - повышенная утомляемость слабой степени; иногда - утомляемость умеренной степени, дискомфорт.

У некоторых пациентов, прекративших лечение телбивудином, отмечались тяжелые случаи обострения гепатита В. Данных о лечении обострений гепатита В после прекращения терапии телбивудином нет.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Клинических данных о применении телбивудина у беременных женщин нет. Телбивудин можно применять при беременности, если ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Данные о влиянии телбивудина на передачу вируса гепатита В от матери плоду отсутствуют. Следует принять меры для предотвращения неонатального инфицирования вирусом гепатита В.

Неизвестно, выделяется ли телбивудин с грудным молоком у человека. При необходимости применения телбивудина в период лактации следует отказаться от грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Телбивудин выводится в основном почками, поэтому при применении телбивудина с лекарственными препаратами, оказывающими влияние на функцию почек, возможно повышение концентраций в плазме крови телбивудина и/или одновременно применяемых лекарственных средств.

В пилотном клиническом исследовании, посвященном изучению комбинации телбивудина 600 мг/сут и пэгинтерферона альфа-2а (180 мкг 1 раз в неделю п/к), было отмечено повышение риска развития периферической невропатии.

Неизвестно, повышается ли риск развития миопатии при одновременном применении телбивудина с препаратами, вызывающими миопатию. При применении телбивудина вместе с препаратами, вызывающими миопатию, следует оценить ожидаемую пользу от терапии и потенциальный риск развития миопатии, а также обеспечить наблюдение за пациентами для своевременного выявления болей, напряжения в мышцах или мышечной слабости неясной этиологии.

На фоне монотерапии нуклеозидными/нуклеотидными аналогами или их приема в комбинации с антиретровирусными средствами наблюдались случаи развития лактацидоза и тяжелой гепатомегалии со стеатозом, в т.ч. с летальным исходом.

Особые указания и меры предосторожности:

Безопасность и эффективность применения телбивудина у пациентов после трансплантации печени не установлена. Фармакокинетические параметры телбивудина в равновесном состоянии не менялись на фоне многократного применения в комбинации с циклоспорином. При необходимости проведения терапии телбивудином у пациентов после трансплантации печени, получавших или получающих терапию иммунодепрессантами, оказывающими влияние на функцию почек (например, циклоспорин или такролимус), необходимо контролировать функцию почек во время и после окончания применения телбивудина.

Достаточного клинического опыта применения телбивудина у пациентов в возрасте 65 лет и старше нет. Учитывая большую частоту снижения функции почек в связи с сопутствующими заболеваниями или одновременным применением других лекарственных препаратов у данной категории пациентов, телбивудин следует применять с осторожностью.

Исследований по применению телбивудина у пациентов с сопутствующими гепатиту В инфекциями (ВИЧ, гепатит С и гепатит D) не проводилось.

У пациентов, прекративших лечение гепатита В телбивудином, отмечались тяжелые случаи обострения гепатита В. Рекомендуется проводить тщательный клинический и лабораторный контроль функции печени в течение, как минимум, нескольких месяцев после прекращения лечения гепатита В. При необходимости терапию гепатита В целесообразно возобновить.

К 52 неделе лечения телбивудином повышение уровня КФК (степень 3/4) отмечалось у 7.5% пациентов, получавших телбивудин, и у 3.1% пациентов, принимавших ламивудин. Средний уровень КФК был выше у пациентов, принимающих телбивудин. Однако с 53 недели лечения телбивудином увеличения уровня КФК не наблюдалось. В большинстве случаев повышение уровня КФК проходило бессимптомно. Обычно на фоне постоянной терапии телбивудином отмечалось снижение содержания КФК.

В течение нескольких недель, месяцев после начала лечения телбивудином отмечались случаи развития неосложненной миопатии (постоянная диффузная боль и напряжение в мышцах и/или мышечные слабость неясной этологии, вне зависимости от степени и времени повышения уровня КФК). Миопатия также наблюдалась при приеме других синтетических тимидиновых аналогов нуклеозидов.

Пациенты должны немедленно сообщать врачу о любых случаях развития постоянных болей, напряжения в мышцах или мышечной слабости. При подтверждении миопатии лечение следует прекратить.

Источник: http://drugs.thead.ru/Telbivudin