

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sebivo 600 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg de telbivudine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé ovale, blanc à légèrement jaunâtre et portant l'inscription « LDT » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sebivo est indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une répllication virale, d'une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

L'initiation d'un traitement par Sebivo doit seulement être envisagée lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié.

Pour les détails de l'étude et les caractéristiques spécifiques des patients sur lesquels cette indication est basée, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être institué par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

Posologie

Adultes

La dose recommandée de Sebivo est de 600 mg (1 comprimé) 1 fois par jour.

Pour les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés, l'utilisation de Sebivo solution buvable peut être envisagée.

Surveillance au cours du traitement

Il a été démontré que la réponse à la semaine 24 de traitement est prédictive de la réponse à long terme (voir tableau 7, rubrique 5.1). Les taux d'ADN du VHB doivent être surveillés à la semaine 24 de traitement afin de s'assurer que la suppression virale est complète (ADN du VHB < 300 copies/ml). Pour les patients avec ADN du VHB détectable après 24 semaines de traitement, une modification du traitement doit être envisagée.

L'ADN du VHB doit être surveillé tous les 6 mois afin de s'assurer que le patient continue à répondre au traitement. Si l'ADN du VHB se révèle positif à un moment ou à un autre après la réponse initiale, une modification du traitement doit être envisagée. Le traitement optimal doit être guidé par l'évaluation de la résistance.

Durée du traitement

La durée optimale du traitement n'est pas connue. L'arrêt du traitement devra être envisagé comme suit :

- Chez les patients AgHBe positifs n'ayant pas de cirrhose, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après la confirmation de la séroconversion AgHBe (perte de l'AgHBe et détection des anticorps anti-HBe avec ADN du VHB indétectable), ou jusqu'à la séroconversion AgHBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée. Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.
- Chez les patients AgHBe négatifs n'ayant pas de cirrhose, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion AgHBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, il est recommandé de vérifier régulièrement que la poursuite du traitement choisi reste appropriée pour le patient.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, le patient pourra prendre la dose oubliée jusqu'à 4 heures avant la dose suivante prévue. La dose suivante pourra être prise à l'heure habituelle.

Sujets âgés (de plus de 65 ans)

Il n'existe pas de données permettant de recommander une posologie spécifique pour les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie recommandée de telbivudine n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min. Une adaptation de la posologie est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) hémodialysés. Une diminution de la posologie journalière en utilisant la solution buvable de Sebivo est recommandée, comme décrit dans le tableau 1 ci-dessous. Si l'utilisation de la solution buvable n'est pas possible, les comprimés pelliculés de Sebivo peuvent être utilisés comme alternative, en adaptant la posologie en espaçant l'intervalle entre les prises, comme détaillé dans le tableau 1.

Tableau 1 Adaptation de la posologie de Sebivo chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Telbivudine 20 mg/ml solution buvable Adaptation de la posologie journalière	Telbivudine 600 mg comprimés pelliculés Adaptation** de la posologie en espaçant l'intervalle entre les prises.
≥ 50	600 mg (30 ml), 1 fois par jour	600 mg, 1 fois par jour
30-49	400 mg (20 ml), 1 fois par jour	600 mg, 1 fois toutes les 48 heures
< 30 (ne nécessitant pas de dialyse)	200 mg (10 ml), 1 fois par jour	600 mg, 1 fois toutes les 72 heures
IRT*	120 mg (6 ml), 1 fois par jour	600 mg, 1 fois toutes les 96 heures

* Insuffisance rénale terminale

** Lorsque la solution buvable ne peut être utilisée

Les ajustements posologiques proposés sont basés sur une extrapolation et peuvent ne pas être optimaux. La tolérance et l'efficacité de ces recommandations d'adaptation posologique n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique. Aussi, une surveillance clinique étroite est recommandée chez ces patients.

Patients atteints d'une insuffisance rénale terminale

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT), Sebivo doit être administré après l'hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie recommandée de Sebivo n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Sebivo n'ont pas encore été établies dans la population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Sebivo doit être pris par voie orale, avec ou sans nourriture. Le comprimé ne doit pas être mâché, cassé ou écrasé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Association de telbivudine et d'interféron alpha pégylé ou standard (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des exacerbations aiguës et sévères de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et sont caractérisées par une élévation transitoire des taux sériques d'ALAT. Après l'initiation du traitement antiviral, les taux sériques d'ALAT peuvent augmenter chez certains patients au fur et à mesure que les taux sériques d'ADN du VHB diminuent (voir rubrique 4.8). Chez les patients traités par telbivudine, des exacerbations ont été observées après un délai moyen de 4 à 5 semaines après l'initiation du traitement. En général, l'élévation transitoire des taux d'ALAT est survenue plus souvent chez les patients AgHBe positifs que chez les patients AgHBe négatifs. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, cette élévation des taux sériques d'ALAT ne s'accompagne généralement pas d'une augmentation de la bilirubinémie ou d'autres signes de décompensation hépatique. Les patients atteints de cirrhose peuvent présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique en cas d'exacerbation de l'hépatite. Ces patients doivent donc être étroitement surveillés.

Des cas d'exacerbations de l'hépatite ont également été rapportés chez des patients ayant arrêté leur traitement contre l'hépatite B. Les élévations des taux d'ALAT survenant après l'arrêt du traitement sont généralement associées à une augmentation des taux sériques de l'ADN du VHB et sont spontanément résolutive dans la plupart des cas. Cependant des cas d'exacerbations sévères, pouvant être fatals, ont été rapportés après l'arrêt du traitement. Par conséquent, la fonction hépatique devra être surveillée à intervalles réguliers tant au plan clinique que biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement de l'hépatite B.

Acidose lactique

De rares cas d'acidose lactique ont été rapportés avec la telbivudine depuis la commercialisation. Ces cas ont été plus fréquemment rapportés comme étant secondaires à d'autres pathologies graves (par exemple rhabdomyolyse) et/ou associés à des événements musculaires (par exemple myopathie, myosite). Pour ces cas secondaires, certains ont également été associés à une pancréatite, une insuffisance hépatique/stéatose hépatique et une insuffisance rénale. Dans certains cas, des issues fatales ont été rapportées lorsque l'acidose lactique était secondaire à une rhabdomyolyse. Les patients doivent être étroitement surveillés.

Le traitement par la telbivudine doit être arrêté en cas d'acidose métabolique/lactique d'étiologie inconnue. Des symptômes digestifs bénins, tels que des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales, sont les signes évocateurs possibles d'une acidose lactique débutante.

Effets musculaires

Des cas de myopathie et de myalgie ont été rapportés lors de l'utilisation de la telbivudine, plusieurs semaines à plusieurs mois après le début du traitement (voir rubrique 4.8). Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation de la telbivudine depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8).

Le diagnostic de myopathie défini par des douleurs musculaires persistantes et inexplicables et/ou une faiblesse musculaire, quelque soit le degré d'élévation des taux de créatine phosphokinase (CPK), doit être évoqué chez tout patient présentant des myalgies diffuses inexplicables, une sensibilité musculaire, une faiblesse musculaire ou une myosite (définie comme une myopathie avec lésion musculaire histologiquement prouvée). Les patients doivent être informés de rapporter rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires persistantes et inexplicables. Si l'un de ces symptômes est rapporté, un examen musculaire détaillé doit être réalisé afin d'évaluer la fonction musculaire. Le traitement par telbivudine doit être arrêté en cas de diagnostic de myopathie.

On ignore si le risque de myopathie associé au traitement par telbivudine augmente en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments favorisant une myopathie (par ex. statines, fibrates ou ciclosporine). Les médecins envisageant un traitement concomitant par d'autres médicaments favorisant une myopathie, doivent mettre en balance les bénéfices et les risques éventuels et doivent surveiller les patients, en étant attentifs à la survenue éventuelle de tout signe ou symptôme évocateur d'une myopathie.

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique ont été rapportés, avec une incidence peu fréquente, chez les patients traités par telbivudine. En cas de suspicion de neuropathie périphérique, le traitement par telbivudine doit être reconsidéré (voir rubrique 4.8).

Un risque accru de développer une neuropathie périphérique a été observé au cours d'une étude clinique lors de la co-administration de telbivudine et d'interféron alpha-2a pégylé (voir rubrique 4.5). L'augmentation de ce risque ne peut être exclue en cas d'association à d'autres interférons alpha (standard ou pégylé). De plus, le bénéfice de l'association telbivudine et interféron alpha (standard ou pégylé) n'est pas établi à ce jour. Par conséquent, l'association de telbivudine et d'interféron alpha pégylé ou standard est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Fonction rénale

La telbivudine étant principalement excrétée par voie rénale, une adaptation de l'intervalle entre les prises est recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris chez les patients hémodialysés. L'efficacité de cette adaptation de l'intervalle entre les prises n'a pas été cliniquement évaluée. En conséquence, la réponse virologique doit être étroitement surveillée chez les patients traités avec augmentation de l'intervalle entre les prises (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients ayant une cirrhose non décompensée

Les données disponibles étant limitées (environ 3 % des patients inclus dans les essais cliniques avaient une cirrhose), la telbivudine doit être utilisée avec précaution particulière chez les patients ayant une cirrhose. Une surveillance étroite des paramètres cliniques, biochimiques et virologiques associés à l'hépatite B doit être réalisée chez ces patients, pendant le traitement et après l'arrêt du traitement.

Patients ayant une cirrhose décompensée

Il n'existe aucune donnée adéquate d'efficacité et de tolérance chez les patients ayant une cirrhose décompensée.

Patients ayant été précédemment exposés à des analogues nucléosidiques/nucléotidiques

In vitro, la telbivudine n'était pas active contre les souches du VHB portant les mutations rtM204V/rtL180M ou rtM204I (voir rubrique 5.1). La telbivudine en monothérapie n'est pas adaptée aux patients porteurs d'un virus de l'hépatite B avec une résistance confirmée à la lamivudine. Il n'est pas attendu de bénéfice d'un traitement par la telbivudine en monothérapie chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique après plus de 24 semaines de traitement par la lamivudine. Chez les patients présentant une réduction virale complète sous lamivudine, il n'existe pas, à ce jour, de données cliniques permettant d'évaluer de façon satisfaisante le bénéfice et le risque de substituer la lamivudine par la telbivudine.

Il n'existe aucune donnée concernant le traitement par telbivudine de patients porteurs d'un virus de l'hépatite B avec résistance confirmée à l'adéfovir par mutation unique rtN236T ou A181V. Les résultats sur cultures cellulaires ont montré que la substitution A181V, associée à une résistance à l'adéfovir, conférait une réduction de la sensibilité à la telbivudine d'un facteur 1,5 à 4 environ.

Patients ayant eu une transplantation hépatique

La tolérance et l'efficacité de la telbivudine chez les patients ayant eu une transplantation hépatique ne sont pas connues.

Sujets âgés

Le nombre de patients âgés de plus de 65 ans inclus dans les études cliniques réalisées avec la telbivudine n'a pas été suffisant pour déterminer si ces patients répondent différemment au traitement par rapport aux sujets plus jeunes. En général, il conviendra d'être prudent lors de la prescription de Sebivo à des patients âgés, compte tenu de la fréquence accrue de l'altération de la fonction rénale chez ces patients due à des pathologies concomitantes ou à l'usage concomitant d'autres médicaments.

Autres populations particulières

Sebivo n'a pas été évalué chez les patients porteurs du VHB et co-infectés par un autre virus (par ex. virus de l'immunodéficience humaine [VIH], virus de l'hépatite C [VHC] ou virus de l'hépatite D [VHD]).

En général

Les patients doivent être informés qu'il n'a pas été montré de réduction du risque de transmission du VHB à des tiers par contact sexuel ou exposition au sang lors d'un traitement par Sebivo.

L'utilisation de la telbivudine avec la lamivudine n'est pas recommandée car dans un essai de phase II, la réponse au traitement observée avec l'association de la telbivudine avec la lamivudine était plus faible que celle avec la telbivudine seule.

Aucune donnée d'efficacité et de tolérance en cas d'association de la telbivudine avec d'autres antiviraux n'est disponible à ce jour.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La telbivudine étant essentiellement éliminée par excrétion rénale, une coadministration de Sebivo avec des médicaments altérant la fonction rénale (tels que les aminoglycosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la vancomycine, l'amphotéricine B) peut modifier les concentrations plasmatiques de la telbivudine et/ou des médicaments coadministrés. Il convient d'être prudent en cas d'utilisation concomitante de telbivudine avec ces médicaments. La pharmacocinétique de la telbivudine à l'état d'équilibre n'a pas été modifiée par la coadministration à doses répétées de lamivudine, d'adéfovir dipivoxil, de fumarate de tenofovir disoproxil, de ciclosporine ou d'interféron alpha-2a pégylé. De plus, la telbivudine ne modifie pas la pharmacocinétique de la lamivudine, de l'adéfovir dipivoxil, du fumarate de tenofovir disoproxil ou de la ciclosporine. Aucune conclusion définitive ne peut être déterminée quant aux effets de la telbivudine sur la pharmacocinétique de l'interféron pégylé en raison d'une importante variabilité interindividuelle des concentrations d'interféron alpha-2a pégylé. Une étude clinique, évaluant l'association telbivudine 600 mg une fois par jour et interféron alpha-2a pégylé 180 µg une fois par semaine par voie sous-cutanée, montre que cette association est liée à un risque accru de survenue de neuropathie périphérique. Le mécanisme à l'origine de ces événements n'est pas connu (voir rubrique 4.4). L'association de telbivudine et de tout type d'interféron alpha est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La telbivudine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) (voir rubrique 5.2). En conséquence le potentiel d'interactions médicamenteuses liées au CYP450 avec Sebivo est faible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Des études réalisées chez des rates ou des lapines gravides ont révélé que la telbivudine traverse le placenta. Des études réalisées chez des lapines gravides ont révélé des accouchements prématurés et/ou des avortements secondaires à une toxicité maternelle.

Des données cliniques limitées (sur moins de 300 grossesses) après exposition à la telbivudine au cours du premier trimestre de la grossesse indiquent qu'il n'existe pas de toxicité malformative et de nombreuses données (sur plus de 1000 grossesses) après exposition à la telbivudine au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse indiquent qu'il n'existe pas de toxicité fœtale/néonatale.

Sebivo ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus pour la mère contrebalancent les risques potentiels pour le fœtus.

La littérature montre que l'exposition à la telbivudine au cours du deuxième et/ou troisième trimestre de la grossesse a montré une réduction du risque de transmission mère-enfant du VHB lorsque la telbivudine est prise en association à l'immunoglobuline de l'Hépatite B et au vaccin contre l'Hépatite B.

Allaitement

La telbivudine est excrétée dans le lait maternel des rats. On ne sait pas si la telbivudine est excrétée dans le lait maternel humain. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant la prise de Sebivo.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique concernant les effets de la telbivudine sur la fertilité masculine ou féminine. Lors d'études de toxicité de la reproduction chez des animaux adultes, la fertilité a été légèrement diminuée lorsque des rats mâles et des rats femelles ont reçu de la telbivudine. Les effets indésirables sur la fertilité étaient plus élevés dans une autre étude chez des animaux juvéniles lorsque les 2 sexes recevaient de la telbivudine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sebivo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'évaluation des effets indésirables est basée principalement sur deux études, NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015, dans lesquelles 1 699 patients atteints d'hépatite B chronique ont reçu un traitement en double aveugle soit par telbivudine (600 mg/jour, n = 847) soit par lamivudine (n = 852) pendant 104 semaines.

Au cours de ces études d'une durée de 104 semaines, les effets indésirables rapportés ont été généralement classés comme étant d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des élévations de grade 3 ou 4 des taux de créatine kinase (6,8 %), une fatigue (4,4 %), des céphalées (3,0 %) et des nausées (2,6 %).

Liste des effets indésirables

Le tableau 2 présente les effets indésirables listés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare*	Acidose lactique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Peu fréquent	Neuropathie périphérique, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie, sciatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, augmentation des taux sanguins de lipase, nausées, douleur abdominale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myopathie/myosite arthralgie, myalgie, douleur des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur au niveau du cou et du flanc
Rare*	Rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Malaise
Investigations	
Fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, augmentation des taux sanguins d'alanine aminotransférase, augmentation des taux sanguins d'amylase
Peu fréquent	Augmentation des taux sanguins de l'aspartate aminotransférase

* Cet effet indésirable a été identifié après la commercialisation mais n'a pas été observé dans les essais cliniques. La catégorie de fréquence a été estimée à partir d'un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à la telbivudine dans les essais cliniques (n = 8 914).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Elévation du taux de créatine kinase

Dans l'analyse combinée des études NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015 à 104 semaines de traitement, une élévation de grade 3 ou 4 des taux de CPK ($> 7 \times$ LSN) est survenue chez 12,6 % des patients traités par telbivudine (n = 847) et chez 4,9 % des patients traités par lamivudine (n = 846). La plupart des élévations des taux de CPK étaient asymptomatiques et les valeurs de CPK avaient généralement diminué lors de la visite suivante malgré la poursuite du traitement.

Elévation du taux d'ALAT

L'incidence de l'élévation du taux d'ALAT selon la définition de l'AASLD (Association américaine pour l'étude des maladies du foie : élévation du taux d'ALAT $> 2 \times$ valeur initiale et $> 10 \times$ LSN) survenant au cours du traitement dans les deux bras de traitement est présentée dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Elévation du taux d'ALAT survenant au cours du traitement - Résumé - Etudes combinées NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015

Elévation du taux d'ALAT: ALAT $> 2 \times$ valeur initiale et $> 10 \times$ LSN	Lamivudine n/N (%)	Telbivudine n/N (%)
Total	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
De la visite d'instauration du traitement à la semaine 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
De la semaine 24 à la fin de l'étude	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Une surveillance périodique de la fonction hépatique durant le traitement est recommandée (voir rubrique 4.4).

Exacerbations de l'hépatite B après l'arrêt du traitement

Des exacerbations aiguës et sévères de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients ayant interrompu leur traitement contre l'hépatite B y compris avec la telbivudine (voir rubrique 4.4).

L'incidence de l'élévation du taux d'ALAT survenant après l'arrêt du traitement dans les deux bras de traitement est présentée dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 Elévation du taux d'ALAT survenant après l'arrêt du traitement - Résumé - Etudes combinées NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015

	Lamivudine	Telbivudine
Elévation du taux d'ALAT	n/N (%)	n/N (%)
ALAT > 2x valeur initiale et > 10x LSN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Résultats à 208 semaines

Après 104 semaines de traitement par telbivudine, 78 % des patients (530/680) de l'étude NV-02B-007 (GLOBE) et 82 % (137/167) des patients de l'étude NV-02B-015 ont été inclus dans l'étude d'extension CLDT600A2303 (voir rubrique 5.1) pour poursuivre le traitement jusqu'à 208 semaines. L'analyse de la sécurité d'emploi à long-terme a porté sur 655 patients, dont 318 de l'étude NV-02B-007 (GLOBE) et 137 de l'étude NV-02B-015. Le profil de sécurité d'emploi global issu de l'analyse des données combinées de ces études a été similaire après 104 semaines et après 208 semaines. Des élévations de grade 3 ou 4 des taux de CPK sont survenues *de novo* chez 15,9 % des patients traités par telbivudine pendant 208 semaines. La plupart des élévations de grade 3 ou 4 des taux de CPK étaient asymptomatiques et transitoires.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune information relative à un surdosage intentionnel de telbivudine n'est disponible, mais un sujet ayant reçu un surdosage non intentionnel n'a pas développé de symptômes. L'administration de doses testées allant jusqu'à 1 800 mg/jour, c'est à dire trois fois plus élevées que la dose quotidienne recommandée, a été bien tolérée. La dose maximale tolérée de telbivudine n'a pas été déterminée. En cas de surdosage, l'administration de Sebivo devra être arrêtée et un traitement symptomatique approprié devra être administré si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AF11

Mécanisme d'action

La telbivudine est un analogue nucléosidique de synthèse de la thymidine doté d'une activité contre l'ADN polymérase du VHB. Elle est efficacement phosphorylée par les kinases cellulaires en une forme triphosphatée active, qui possède une demi-vie intracellulaire de 14 heures. La telbivudine-5'-triphosphate inhibe l'ADN polymérase du VHB (transcriptase inverse) par compétition avec le substrat naturel, la thymidine-5'-triphosphate. L'incorporation de telbivudine-5'-triphosphate dans l'ADN viral bloque l'élongation de la chaîne d'ADN, entraînant une inhibition de la réplication du VHB.

Effets pharmacodynamiques

La telbivudine est un inhibiteur de la synthèse du premier brin du VHB ($CE_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) et du deuxième brin ($CE_{50} = 0,12-0,24 \mu M$), et présente une nette préférence pour l'inhibition de la production du deuxième brin. A l'inverse, à des concentrations allant jusqu'à $100 \mu M$, la telbivudine-5'-triphosphate n'a pas inhibé les ADN polymérases cellulaires α , β ou γ . Au cours de tests relatifs à la structure mitochondriale, à la fonction mitochondriale et à la teneur en ADN, la telbivudine n'a induit aucune toxicité notable à des concentrations atteignant $10 \mu M$, et n'a pas augmenté la production d'acide lactique *in vitro*.

L'activité antivirale *in vitro* de la telbivudine a été étudiée dans la lignée cellulaire hépatique humaine 2.2.15 exprimant le VHB. La concentration de telbivudine inhibant efficacement 50 % de la synthèse virale (CE_{50}) était d'environ $0,2 \mu M$. L'activité antivirale de la telbivudine est spécifique des virus de l'hépatite B et des Hepadnavirus apparentés. La telbivudine n'était pas active contre le VIH *in vitro*. L'absence d'activité de la telbivudine contre le VIH n'a pas été évaluée au cours d'essais cliniques. Une diminution transitoire du taux de RNA du VIH-1 a été rapportée chez un petit nombre de patients après administration de telbivudine en l'absence de traitement antirétroviral. La pertinence clinique de cette diminution n'a pas été déterminée.

Expérience clinique

La tolérance et l'efficacité d'un traitement à long terme (104 semaines) par Sebivo ont été évaluées au cours de deux études contre comparateur actif ayant inclus 1 699 patients atteints d'hépatite B chronique (NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015).

Etude NV-02B-007 (GLOBE)

L'étude NV-02B-007 (GLOBE) est une étude internationale de phase III, randomisée, réalisée en double aveugle et comparant la telbivudine à la lamivudine sur une période de traitement de 104 semaines chez 1 367 patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs atteints d'hépatite B chronique et n'ayant jamais été traités par inhibiteurs nucléosidiques. La majorité de la population incluse était d'origine asiatique. Les génotypes du VHB les plus fréquents étaient les génotypes B (26 %) et C (51 %). Un faible nombre de patients d'origine caucasienne (98 au total) ont été traités par telbivudine. L'analyse principale des données a été réalisée après que tous les patients aient atteint la semaine 52.

Patients AgHBe positifs : L'âge moyen des patients était de 32 ans, 74 % étaient de sexe masculin, 82 % étaient Asiatiques, 12 % Caucasiens et 6 % avaient reçu un traitement préalable par interféron alpha.

Patients AgHBe négatifs : L'âge moyen des patients était de 43 ans, 79 % étaient de sexe masculin, 65 % étaient Asiatiques, 23 % Caucasiens et 11 % avaient reçu un traitement préalable par interféron alpha.

Résultats à la semaine 52

Les critères d'efficacité clinique et virologique ont été évalués séparément chez les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs. Le critère d'évaluation principal de la réponse thérapeutique était un critère d'évaluation sérologique composite, défini par une réduction du taux de l'ADN du VHB $< 5 \log_{10}$ copies/ml associée soit à une perte de l'AgHBe sérique ou à une normalisation des taux d'ALAT. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la réponse histologique, la normalisation du taux d'ALAT et diverses autres mesures de l'efficacité antivirale.

Indépendamment des caractéristiques initiales, la majorité des patients traités par Seviro a présenté des réponses histologiques, virologiques, biochimiques et sérologiques au traitement. Des taux initiaux d'ALAT $> 2 \times$ LSN et d'ADN du VHB $< 9 \log_{10}$ copies/ml ont été associés à des taux plus élevés de séroconversion AgHBe chez les patients AgHBe positifs. Les patients ayant des taux d'ADN du VHB $< 3 \log_{10}$ copies/ml à la semaine 24 ont eu une réponse optimale au traitement ; inversement, les patients ayant des taux d'ADN du VHB $> 4 \log_{10}$ copies/ml à la semaine 24 présentaient des résultats moins favorables à la semaine 52.

Chez les patients AgHBe positifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine était supérieure à celle de la lamivudine (75,3 % de répondeurs versus 67,0 % ; $p = 0,0047$). Chez les patients AgHBe négatifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine était non inférieure à celle de la lamivudine (75,2 % de répondeurs versus 77,2 % ; $p = 0,6187$). Dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE), l'origine ethnique caucasienne a été associée à une plus faible réponse au traitement pour les deux antiviraux utilisés ; néanmoins la population de patients d'origine caucasienne dans cette étude était très limitée ($n = 98$).

A la semaine 24, 203 patients AgHBe positifs et 177 patients AgHBe négatifs ont présenté un taux d'ADN du VHB indétectable. Parmi les patients AgHBe positifs étant indétectables à 24 semaines, 95 % ont présenté à la semaine 52 un taux d'ADN du VHB indétectable, 39 % une séroconversion AgHBe, 90 % une normalisation des taux d'ALAT, et 0,5 % ont présenté une résistance à la semaine 48. De même, parmi les patients AgHBe négatifs étant indétectables à 24 semaines, 96 % présentaient à la semaine 52 un taux d'ADN du VHB indétectable, 79 % une normalisation du taux d'ALAT, et 0 % ont présenté une résistance à la semaine 48.

Les résultats sélectionnés des évaluations virologiques, biochimiques et sérologiques sont présentés dans le tableau 5 et la réponse histologique est présentée dans le tableau 6.

Tableau 5 Critères d'évaluation virologiques, biochimiques et sérologiques à la semaine 52 dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE)

Paramètre de réponse	AgHBe positifs (n = 921)		AgHBe négatifs (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 458)	Lamivudine 100 mg (n = 463)	Telbivudine 600 mg (n = 222)	Lamivudine 100 mg (n = 224)
Réduction moyenne du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale ($\log_{10}$ copies/ml) $\pm$ E SM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% de patients avec ADN du VHB indétectable par PCR	60 %*	40 %	88 %*	71 %
Normalisation du taux d'ALAT ⁴	77 %	75 %	74 %	79 %
Séroconversion AgHBe ⁴	23 %	22 %	-	-
Perte de l'AgHBe ⁵	26 %	23 %	-	-

¹ ESM : Erreur standard sur la moyenne

² Test PCR Roche COBAS Amplicor® (limite inférieure de quantification $\leq$ 300 copies/ml).

³ AgHBe positifs n = 443 et 444, AgHBe négatifs n = 219 et 219, respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La différence entre les populations est due au nombre de patients sortis de l'étude et aux données manquantes de mesure de l'ADN du VHB à la semaine 52.

⁴ AgHBe positifs n = 440 et 446, AgHBe négatifs n = 203 et 207, respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La normalisation du taux d'ALAT n'a été évaluée que chez les patients ayant des taux initiaux d'ALAT $>$ 150 U/L.

⁵ n = 432 et 442, respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La séroconversion et la perte de l'AgHBe n'ont été évaluées que chez les patients ayant présenté initialement un AgHBe détectable.

*p < 0,0001

Tableau 6 Amélioration histologique et modification du Score de Fibrose d'Ishak à la semaine 52 dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE)

	AgHBe positifs (n = 921)		AgHBe négatifs (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudine 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudine 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudine 100 mg (n = 207) ¹
Réponse histologique ²				
Amélioration	71 %*	61 %	71 %	70 %
Pas d'amélioration	17 %*	24 %	21 %	24 %
Score de Fibrose d'Ishak ³				
Amélioration	42 %	47 %	49 %	45 %
Pas de modification	39 %	32 %	34 %	43 %
Aggravation	8 %	7 %	9 %	5 %
Biopsie manquante à la semaine 52	12 %	15 %	9 %	7 %
¹ Patients ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude et présentant des biopsies hépatiques interprétables et un score d'activité histologique de Knodell (HAI) initial > 3. ² Réponse histologique définie par une réduction du score d'activité nécroinflammatoire de Knodell ≥ 2 points par rapport au score initial sans aggravation du score de fibrose d'Ishak. ³ Pour le Score de Fibrose d'Ishak, l'amélioration est définie par une réduction ≥ 1 point du score de fibrose d'Ishak à 52 semaines par rapport au score initial. *p = 0,0024				

Résultats à la semaine 104

Dans l'ensemble, les résultats observés à la semaine 104 chez les patients traités par telbivudine ont confirmé ceux rapportés à la semaine 52, ce qui témoigne du maintien de la réponse chez les patients poursuivant le traitement par telbivudine.

Chez les patients AgHBe positifs, les résultats en terme de réponse thérapeutique (63 % vs 48 %; p < 0,0001) et sur les principaux critères d'évaluation secondaires [réduction moyenne (log₁₀ copies/ml) du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale : -5,74 vs -4,42; p < 0,0001, pourcentage de patients avec ADN du VHB indétectable : 56 % vs 39 %; p < 0,0001 et pourcentage de patients avec normalisation du taux d'ALAT : 70 % vs 62 %] ont montré une différence encore plus marquée entre, respectivement, la telbivudine et la lamivudine à la semaine 104. Une tendance à des taux plus élevés de perte de l'AgHBe (35 % vs 29 %) et de séroconversion AgHBe (30 % vs 25 %) a également été observée avec la telbivudine. De plus, dans le sous-groupe de patients présentant des valeurs initiales d'ALAT ≥ 2x LSN (n=320), une proportion significativement plus élevée de patients traités par telbivudine présentait une séroconversion AgHBe à la semaine 104 par rapport aux patients traités par lamivudine (36 % vs 28 % respectivement).

Chez les patients AgHBe négatifs, les résultats observés pour la réponse thérapeutique (78 % vs 66 %) et les principaux critères d'évaluation secondaires [réduction moyenne (log₁₀ copies/ml) du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale: -5,00 vs -4,17, pourcentage de patients avec ADN du VHB indétectable : 82 % vs 57 %; p < 0,0001] étaient plus élevés jusqu'à la semaine 104 chez les patients traités par telbivudine. Le pourcentage de patients avec normalisation du taux d'ALAT était toujours plus élevé à la semaine 104 chez les patients traités par telbivudine (78 % vs 70 %).

Prédictibilité à la semaine 24

A la semaine 24, 203 patients AgHBe positifs (44 %) et 177 patients AgHBe négatifs (80 %) traités par telbivudine ont présenté un taux d'ADN du VHB indétectable.

De façon similaire chez les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs, le taux d'ADN du VHB à la semaine 24 était prédictif d'une réponse favorable à plus long terme. Les patients traités par telbivudine ayant un ADN du VHB indétectable par PCR à la semaine 24 présentaient les taux les plus élevés d'ADN du VHB indétectable par PCR et de séroconversion AgHBe (chez les patients AgHBe positifs) ainsi que les taux les plus bas d'échappement virologique à la semaine 104.

Les résultats à la semaine 104, en fonction du niveau de l'ADN du VHB à la semaine 24, chez les patients positifs et AgHBe négatifs, sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 Principaux critères d'efficacité à la semaine 104 en fonction du niveau de l'ADN du VHB à la semaine 24 chez les patients traités par telbivudine dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE)

ADN du VHB à la semaine 24	Critères d'efficacité à la semaine 104 en fonction des résultats à la semaine 24				
	Réponse thérapeutique n/N (%)	Indétectabilité de l'ADN du VHB n/N (%)	Séroconversion HBeAg n/N (%)	Normalisation du taux d'ALAT n/N (%)	Echappement virologique * n/N (%)
Patients AgHBe positifs					
< 300 copies/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	89/168 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
≥ 300 copies/ml et < 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)
Patients AgHBe négatifs					
< 300 copies/ml	146/177 (82)	150/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
≥ 300 copies/ml et < 3 log ₁₀ copies/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥ 3 log ₁₀ copies/ml	12/26 (46)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = non applicable

* Définition de l'échappement virologique: "1 log au dessus du nadir" à la semaine 104

Etude NV-02B-015

Les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude NV-02B-007 (GLOBE) ont été confirmés dans l'étude NV-02B-015. Cette étude est une étude de phase III, randomisée, réalisée en double aveugle et comparant la telbivudine 600 mg une fois par jour à la lamivudine 100 mg une fois par jour sur une période de traitement de 104 semaines chez 332 patients d'origine chinoise, AgHBe positifs et AgHBe négatifs, atteints d'hépatite B chronique et n'ayant jamais été traités par inhibiteurs nucléosidiques.

Etude CLDT600A2303 – Résultats cliniques sur 208 semaines

L'étude CLDT600A2303 était une étude d'extension en ouvert de 104 semaines chez des patients atteints d'hépatite B chronique compensée, ayant été précédemment traités par telbivudine pendant 2 ans, dans les études NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015 et fournissant des données d'efficacité et de tolérance après 156 et 208 semaines de traitement continu par telbivudine. Les patients avec des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24 ont obtenu de meilleurs résultats aux semaines 156 et 208 (tableau 8).

Tableau 8 Analyse poolée d'efficacité à partir des données combinées des études NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 et CLDT600A2303

	Semaine 52	Semaine 104	Semaine 156	Semaine 208
Patients AgHBe positifs (n = 293*)				
Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml) avec des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (130/150)	87,9 % (109/124)
Taux cumulés de séroconversion AgHBe (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Taux cumulés de séroconversion AgHBe chez les patients ayant des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24 (%)	40,1 % (65/162)	52,5 % (85/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Maintien de la normalisation du taux d'ALAT	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
Patients AgHBe négatifs (n = 209*)				
Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml) avec des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Maintien de la normalisation du taux d'ALAT	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

* La population sans résistance virale lors de l'inclusion dans l'étude CLDT600A2303 était composée de 502 patients (293 patients AgHBe positifs et 209 patients AgHBe négatifs).

Etude CLDT600ACN04E1 – Effet du traitement sur l'histologie hépatique

Dans l'étude CLDT600ACN04E1, les modifications de l'histologie hépatique ont été évaluées chez 57 patients ayant des paires de biopsies hépatiques disponibles avant et après un traitement d'une durée moyenne de 260,8 semaines (38 patients AgHBe positifs et 19 patients AgHBe négatifs).

- Le score d'activité nécroinflammatoire moyen de Knodell était de 7,6 (écart-type 2,9) avant l'initiation du traitement et s'est amélioré ($p < 0,0001$) à 1,4 (écart-type 0,9), avec une modification moyenne de -6,3 (écart-type 2,8). Un score d'activité nécroinflammatoire de Knodell ≤ 3 (pas d'activité nécroinflammatoire ou activité nécroinflammatoire minimale) a été observé chez 98,2 % (56/57) des patients.
- Le score de fibrose moyen d'Ishak était de 2,2 (écart-type 1,1) avant l'initiation du traitement et s'est amélioré ($p < 0,0001$) à 0,9 (écart-type 1,0), avec une modification moyenne de -1,3 (écart-type 1,3). Un score de fibrose d'Ishak ≤ 1 (pas de fibrose ou fibrose minimale) a été observé chez 84,2 % (48/57) des patients.

Les modifications du score d'activité nécroinflammatoire de Knodell et du score de fibrose d'Ishak ont été similaires pour les patients AgHBe positifs et pour les patients AgHBe négatifs.

Etude CLDT600A2303 – Durabilité des réponses AgHBe après l'arrêt du traitement

L'étude CLDT600A2303 a inclus des patients AgHBe positifs ayant été initialement traités dans les études NV-02B-007 (GLOBE) ou NV-02B-015 pour un suivi de la réponse après l'arrêt du traitement. Ces patients avaient reçu ≥ 52 semaines de traitement par telbivudine et ils présentaient une perte de l'AgHBe depuis ≥ 24 semaines et un ADN du VHB $< 5 \log_{10}$ copies/ml lors de la dernière visite sous traitement. La durée médiane du traitement a été de 104 semaines. Après une période de suivi médiane de 120 semaines après l'arrêt du traitement, la majorité des patients AgHBe positifs traités par telbivudine maintenaient leur perte de l'AgHBe (83,3 %; 23/30) et maintenaient leur séroconversion AgHBe (79,2 %; 19/24). Les patients maintenant leur séroconversion AgHBe avaient un taux moyen d'ADN du VHB de $3,3 \log_{10}$ copies/ml et 75,7 % avaient un taux d'ADN du VHB $< 4 \log_{10}$ copies/ml.

Résistance clinique

Un test génotypique de résistance a été réalisé dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE ; $n = 680$) chez les patients présentant un rebond virologique (augmentation confirmée de l'ADN du VHB $\geq 1 \log_{10}$ copies/ml par rapport au nadir).

A la semaine 48, parmi les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs, respectivement 5 % (23/458) et 2 % (5/222) ont présenté un rebond virologique associé à des mutations détectables de résistance du VHB.

Etudes NV-02B-007 (GLOBE) et CLDT600A2303 – Taux cumulés de résistance génotypique

L'analyse initiale des taux cumulés de résistance génotypique à la semaine 104 et à la semaine 208 s'est basée sur la population en intention de traiter et a inclus tous les patients ayant poursuivi le traitement jusqu'à 4 ans, indépendamment des taux d'ADN du VHB. Parmi les 680 patients traités par telbivudine initialement inclus dans l'étude pivotale NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76 %) ont poursuivi le traitement par telbivudine jusqu'à 208 semaines dans l'étude CLDT600A2303. Parmi ces 517 patients, 159 patients (patients AgHBe positifs = 135, patients AgHBe négatifs = 24) avaient des taux d'ADN du VHB indétectables.

Les taux cumulés de résistance génotypique à la semaine 104 étaient de 25,1 % (115/458) chez les patients AgHBe positifs et 10,8 % (24/222) chez les patients AgHBe négatifs.

Dans la population en intention de traiter globale, les taux cumulés de résistance à 4 ans pour les patients AgHBe positifs et les patients AgHBe négatifs étaient respectivement de 40,8 % (131/321) et 18,9 % (37/196).

Les taux cumulés de résistance génotypique ont également été calculés par l'application d'un modèle mathématique dans lequel seuls les patients avec des taux d'ADN du VHB indétectables au début de l'année considérée ont été pris en compte. Les taux cumulés de résistance à 4 ans étaient respectivement, dans cette analyse, de 22,3 % chez les patients AgHBe-positifs et de 16 % chez les patients AgHBe-négatifs.

Parmi les patients présentant un rebond virologique à la semaine 104 dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE), le taux de résistance était plus faible chez les patients dont l'ADN du VHB était < 300 copies/ml à la semaine 24 que chez les patients dont l'ADN du VHB était ≥ 300 copies/ml à la semaine 24. Chez les patients AgHBe positifs dont l'ADN du VHB était < 300 copies/ml à la semaine 24, le taux de résistance était de 1 % (3/203) à la semaine 48 et de 9 % (18/203) à la semaine 104, alors que pour les patients dont l'ADN du VHB était ≥ 300 copies/ml, les taux de résistance étaient de 8 % (20/247) à la semaine 48 et de 39 % (97/247) à la semaine 104. Chez les patients AgHBe négatifs dont l'ADN du VHB était < 300 copies/ml à la semaine 24, le taux de résistance était de 0 % (0/177) à la semaine 48 et de 5 % (9/177) à la semaine 104, alors que pour les patients dont l'ADN du VHB était ≥ 300 copies/ml, les taux de résistance étaient de 11 % (11/44) à la semaine 48 et 34 % (15/44) à la semaine 104.

Profil des mutations génotypiques et résistance croisée

L'analyse génotypique des 203 paires d'échantillons évaluables avec un ADN du VHB ≥ 1 000 copies/ml à la semaine 104 (étude NV-02B-007 (GLOBE)) a montré que la principale mutation associée à une résistance à la telbivudine était la mutation rtM204I, souvent associée aux mutations rtL108M et rtL80I/V et de façon peu fréquente aux mutations rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I et rtA200V. Les facteurs à l'inclusion associés au développement d'une résistance génotypique à la telbivudine incluaient : le traitement par lamivudine, un ADN du VHB élevé à l'inclusion, un taux d'ALAT bas à l'inclusion, et un poids/MC élevés. Les paramètres de réponse sous traitement à la semaine 24, prédictifs de l'émergence d'un virus résistant au traitement à la semaine 104 étaient un ADN du VHB > 300 copies/ml et un taux d'ALAT élevé.

L'analyse génotypique de 50 isolats de VHB de patients traités par telbivudine à la semaine 208 (étude CLDT600A2303) a montré un profil de résistance similaire à celui observé à la semaine 104. Les conversions aux positions 80, 180 et aux positions polymorphiques 91 et 229 étaient toujours détectées dans les séquences portant la mutation M204I qui confère la résistance génotypique. Ces mutations sont vraisemblablement des mutations compensatoires. Une mutation isolée rtM204V et deux mutations rtM204I/V/M ont été rapportées chez des patients traités par telbivudine jusqu'à la semaine 208 et présentant un échappement virologique. Aucune nouvelle mutation n'a été rapportée.

Des résistances croisées ont été observées avec les analogues nucléosidiques actifs contre le VHB (voir rubrique 4.4). Au cours de tests réalisés sur des cultures cellulaires, des souches du VHB résistantes à la telbivudine et portant soit la mutation rtM204I soit la double mutation rtL180M/rtM204V ont présenté une diminution de la sensibilité à la telbivudine d'un facteur ≥ 1 000. Les souches du VHB codant pour les mutations de résistance à l'adéfovir rtN236T ou rtA181 présentant une modification de susceptibilité à la telbivudine respectivement d'un facteur 0,3 et 4 environ en culture cellulaire (voir rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de doses uniques et multiples de telbivudine a été évaluée chez des sujets sains et chez des patients atteints d'hépatite B chronique. La pharmacocinétique de la telbivudine n'a pas été évaluée à la dose recommandée de 600 mg chez les patients atteints d'hépatite B chronique. Néanmoins la pharmacocinétique de la telbivudine est similaire dans les deux populations.

Absorption

Suite à l'administration orale d'une dose unique de 600 mg de telbivudine chez des sujets sains ($n = 42$), la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la telbivudine était de $3,2 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ (moyenne $\pm$ DS), et était atteinte après un temps médian de 3,0 heures après la prise. L'aire sous courbe des concentrations plasmatiques de la telbivudine ($ASC_{0-\infty}$) était de $28,0 \pm 8,5 \mu\text{gxh/ml}$ (moyenne $\pm$ DS). La variabilité interindividuelle (%CV) était typiquement d'environ 30 % pour les mesures des expositions systémiques (C_{max} , ASC).

Effet de l'alimentation sur l'absorption orale

L'absorption et l'exposition à la telbivudine n'ont pas été modifiées lorsque la dose unique de 600 mg a été prise de façon concomitante avec un repas.

Distribution

In vitro, le taux de liaison de la telbivudine aux protéines plasmatiques humaines est faible (3,3 %).

Biotransformation

Aucun métabolite de la telbivudine n'a été détecté suite à l'administration de ^{14}C -telbivudine chez l'être humain. La telbivudine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450).

Élimination

Après avoir atteint un pic plasmatique, les concentrations plasmatiques de telbivudine ont diminué de façon bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) de $41,8 \pm 11,8$ heures. La telbivudine est éliminée principalement par excrétion urinaire sous forme inchangée. La clairance rénale de la telbivudine est proche de la vitesse de filtration glomérulaire normale, ce qui suggère que la filtration est le principal mécanisme d'excrétion. Approximativement 42 % de la dose sont retrouvés dans les urines dans les 7 jours suivant la prise orale d'une dose unique de 600 mg de telbivudine. L'excrétion rénale étant la voie principale d'élimination, une adaptation de l'intervalle entre les prises est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et chez les patients hémodialysés (voir rubrique 4.2).

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de la telbivudine est proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses comprises entre 25 et 1 800 mg. L'état d'équilibre a été atteint 5 à 7 jours après une administration unique journalière avec une accumulation d'environ 1,5 fois pour l'exposition systémique, suggérant une demi-vie efficace d'accumulation d'environ 15 heures. Suite à l'administration unique journalière de 600 mg de telbivudine, les concentrations plasmatiques résiduelles à l'état d'équilibre étaient d'environ 0,2 à 0,3 $\mu\text{g/ml}$.

Populations particulières

Sexe

Il n'existe pas de différence significative liée au sexe quant à la pharmacocinétique de la telbivudine.

Race

Il n'existe pas de différence significative liée à la race quant à la pharmacocinétique de la telbivudine.

Enfants et sujets âgés (65 ans et plus)

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou le sujet âgé.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de doses uniques de telbivudine (200, 400 et 600 mg) a été évaluée chez des patients (non atteints d'hépatite B chronique) présentant différents degrés d'insuffisance rénale (évaluée par la clairance de la créatinine). Sur la base des résultats présentés dans le tableau 9, il est recommandé d'ajuster l'intervalle entre les prises de telbivudine chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Tableau 9 Paramètres pharmacocinétiques (moyenne $\pm$ DS) de la telbivudine chez des sujets présentant différents degrés d'altération de la fonction rénale

	Fonction rénale (clairance de la créatinine en ml/min)				
	Fonction rénale normale (> 80) (n = 8) 600 mg	Insuffisance rénale légère (50-80) (n = 8) 600 mg	Insuffisance rénale modérée (30-49) (n = 8) 400 mg	Insuffisance rénale sévère (< 30) (n = 6) 200 mg	IRT/ Hémodialyse (n = 6) 200 mg
C _{max} (µg/ml)	3,4 $\pm$ 0,9	3,2 $\pm$ 0,9	2,8 $\pm$ 1,3	1,6 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 0,9
AUC _{0-∞} (µgxh/ml)	28,5 $\pm$ 9,6	32,5 $\pm$ 12,1	36,0 $\pm$ 13,2	32,5 $\pm$ 13,2	67,4 $\pm$ 36,9
CL _{RENALE} (ml/min)	126,7 $\pm$ 48,3	83,3 $\pm$ 20,0	43,3 $\pm$ 20,0	11,7 $\pm$ 6,7	-

Patients présentant une insuffisance rénale et hémodialysés

Une hémodialyse (jusqu'à 4 heures) réduit l'exposition systémique de la telbivudine d'environ 23 %.

Une fois que l'adaptation de l'intervalle entre les prises en fonction de la clairance de la créatinine est effectuée, aucune adaptation supplémentaire de la dose n'est nécessaire lors d'une hémodialyse de routine (voir rubrique 4.2). La telbivudine devra être administrée après l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la telbivudine a été évaluée chez des patients (non atteints d'hépatite B chronique) présentant différents degrés d'insuffisance hépatique ainsi que chez certains patients présentant une maladie hépatique décompensée. Aucune modification significative de la pharmacocinétique de la telbivudine n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Les résultats de ces études indiquent qu'aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La telbivudine n'a montré aucun potentiel carcinogène. Aucun effet toxique direct de la telbivudine n'a été observé lors de tests standards de toxicité de la reproduction. Chez le lapin, des doses de telbivudine produisant des taux d'exposition 37 fois supérieurs à ceux observés chez l'homme après administration de la dose thérapeutique (600 mg) ont été associés à une augmentation de l'incidence d'avortements et d'accouchements prématurés. Cet effet a été considéré comme étant secondaire à la toxicité maternelle.

La fertilité a été évaluée au cours d'études conventionnelles réalisées chez des rats adultes et dans le cadre d'une étude de toxicologie juvénile.

Chez les rats adultes, la fertilité était réduite lorsqu'à la fois les rats mâles et les rats femelles étaient traités par la telbivudine à des doses de 500 ou 1000 mg/kg/jour (indice de fertilité inférieur comparativement aux groupes contrôles). Il n'y avait pas d'anomalie morphologique ou fonctionnelle du sperme, et ni les testicules ni les ovaires n'étaient histologiquement modifiés.

Il n'a pas été démontré d'altération de la fertilité dans d'autres études lorsque soit des rats mâles soit des rats femelles étaient traités par la telbivudine à des doses supérieures à 2000 mg/kg/jour et accouplés avec des rats non traités (taux d'exposition systémique d'environ 6 à 14 fois plus élevés que ceux atteints chez l'homme).

Dans l'étude de toxicologie juvénile, des rats étaient traités entre le jour 14 et le jour 70 *post-partum* et ont été accouplés avec des rats recevant le même traitement (aucun accouplement au sein d'une fratrie). La fertilité était réduite chez les couples ayant reçu plus de 1000 mg/kg/jour comme démontré par les diminutions des indices de fertilité et d'accouplement ainsi que par la réduction des taux de conception. Cependant, les paramètres ovariens et utérins des femelles ayant réussi à s'accoupler n'étaient pas affectés.

La dose sans effet toxique (NOAEL) ayant des effets sur la fertilité ou sur les paramètres d'accouplement s'élevait à 250 mg/kg/jour, ce qui correspondait à des taux d'exposition de 2,5 à 2,8 fois plus élevés que ceux atteints chez l'homme ayant une fonction rénale normale aux doses thérapeutiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Celulose microcristalline
Povidone
Glycolate d'amidon sodique
Gomme colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/aluminium.

Boîtes de : 28 ou 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/388/001

EU/1/07/388/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 avril 2007

Date de dernier renouvellement : 16 décembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sebivo 20 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution contient 20 mg de telbivudine.

Excipient à effet notoire: une dose de 600 mg (30 ml) de solution buvable contient environ 47 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sebivo est indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale, d'une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

L'initiation d'un traitement par Sebivo doit seulement être envisagée lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est disponible ou approprié.

Pour les détails de l'étude et les caractéristiques spécifiques des patients sur lesquels cette indication est basée, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

Posologie

Adultes

La dose recommandée de Sebivo est de 30 ml, équivalant à une dose de 600 mg 1 fois par jour.

Surveillance au cours du traitement

Il a été démontré que la réponse à la semaine 24 de traitement est prédictive de la réponse à long terme (voir tableau 7, rubrique 5.1). Les taux d'ADN du VHB doivent être surveillés à la semaine 24 de traitement afin de s'assurer que la suppression virale est complète (ADN du VHB < 300 copies/ml). Pour les patients avec ADN du VHB détectable après 24 semaines de traitement, une modification du traitement doit être envisagée.

L'ADN du VHB doit être surveillé tous les 6 mois afin de s'assurer que le patient continue à répondre au traitement. Si l'ADN du VHB se révèle positif à un moment ou à un autre après la réponse initiale, une modification du traitement doit être envisagée. Le traitement optimal doit être guidé par l'évaluation de la résistance.

Durée du traitement

La durée optimale du traitement n'est pas connue. L'arrêt du traitement devra être envisagé comme suit :

- Chez les patients AgHBe positifs n'ayant pas de cirrhose, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après la confirmation de la séroconversion AgHBe (perte de l'AgHBe et détection des anticorps anti-HBe avec ADN du VHB indétectable), ou jusqu'à la séroconversion AgHBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée. Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.
- Chez les patients AgHBe négatifs n'ayant pas de cirrhose, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion AgHBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, il est recommandé de vérifier régulièrement que la poursuite du traitement choisi reste appropriée pour le patient.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, le patient pourra prendre la dose oubliée jusqu'à 4 heures avant la dose suivante prévue. La dose suivante pourra être prise à l'heure habituelle.

Sujets âgés (de plus de 65 ans)

Il n'existe pas de données permettant de recommander une posologie spécifique pour les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie recommandée de telbivudine n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min. Une adaptation de la posologie est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) hémodialysés. Une diminution de la posologie journalière en utilisant la solution buvable de Sebivo est recommandée, comme décrit dans le tableau 1 ci-dessous. Si l'utilisation de la solution buvable n'est pas possible, les comprimés pelliculés de Sebivo peuvent être utilisés comme alternative, en adaptant la posologie en espaçant l'intervalle entre les prises, comme détaillé dans le tableau 1.

Tableau 1 Adaptation de la posologie de Sebivo chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Telbivudine 20 mg/ml solution buvable Adaptation de la posologie journalière	Telbivudine 600 mg comprimés pelliculés Adaptation** de la posologie en espaçant l'intervalle entre les prises.
≥ 50	600 mg (30 ml), 1 fois par jour	600 mg, 1 fois par jour
30-49	400 mg (20 ml), 1 fois par jour	600 mg, 1 fois toutes les 48 heures
< 30 (ne nécessitant pas de dialyse)	200 mg (10 ml), 1 fois par jour	600 mg, 1 fois toutes les 72 heures
IRT*	120 mg (6 ml), 1 fois par jour	600 mg, 1 fois toutes les 96 heures

* Insuffisance rénale terminale

** Lorsque la solution buvable ne peut être utilisée

Les ajustements posologiques proposés sont basés sur une extrapolation et peuvent ne pas être optimaux. La tolérance et l'efficacité de ces recommandations d'adaptation posologique n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique. Aussi, une surveillance clinique étroite est recommandée chez ces patients.

Patients atteints d'une insuffisance rénale terminale

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT), Sebivo doit être administré après l'hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie recommandée de Sebivo n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Sebivo n'ont pas encore été établies dans la population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Sebivo doit être pris par voie orale, avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Association de telbivudine et d'interféron alpha pégylé ou standard (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des exacerbations aiguës et sévères de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et sont caractérisées par une élévation transitoire des taux sériques d'ALAT. Après l'initiation du traitement antiviral, les taux sériques d'ALAT peuvent augmenter chez certains patients au fur et à mesure que les taux sériques d'ADN du VHB diminuent (voir rubrique 4.8). Chez les patients traités par telbivudine, des exacerbations ont été observées après un délai moyen de 4 à 5 semaines après l'initiation du traitement. En général, l'élévation transitoire des taux d'ALAT est survenue plus souvent chez les patients AgHBe positifs que chez les patients AgHBe négatifs. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, cette élévation des taux sériques d'ALAT ne s'accompagne généralement pas d'une augmentation de la bilirubinémie ou d'autres signes de décompensation hépatique. Les patients atteints de cirrhose peuvent présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique en cas d'exacerbation de l'hépatite. Ces patients doivent donc être étroitement surveillés.

Des cas d'exacerbations de l'hépatite ont également été rapportés chez des patients ayant arrêté leur traitement contre l'hépatite B. Les élévations des taux d'ALAT survenant après l'arrêt du traitement sont généralement associées à une augmentation des taux sériques de l'ADN du VHB et sont spontanément résolutives dans la plupart des cas. Cependant des cas d'exacerbations sévères, pouvant être fatals, ont été rapportés après l'arrêt du traitement. Par conséquent, la fonction hépatique devra être surveillée à intervalles réguliers tant au plan clinique que biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement de l'hépatite B.

Acidose lactique

De rares cas d'acidose lactique ont été rapportés avec la telbivudine depuis la commercialisation. Ces cas ont été plus fréquemment rapportés comme étant secondaires à d'autres pathologies graves (par exemple rhabdomyolyse) et/ou associés à des événements musculaires (par exemple myopathie, myosite). Pour ces cas secondaires, certains ont également été associés à une pancréatite, une insuffisance hépatique/stéatose hépatique et une insuffisance rénale. Dans certains cas, des issues fatales ont été rapportées lorsque l'acidose lactique était secondaire à une rhabdomyolyse. Les patients doivent être étroitement surveillés.

Le traitement par la telbivudine doit être arrêté en cas d'acidose métabolique/lactique d'étiologie inconnue. Des symptômes digestifs bénins, tels que des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales, sont les signes évocateurs possibles d'une acidose lactique débutante.

Effets musculaires

Des cas de myopathie et de myalgie ont été rapportés lors de l'utilisation de la telbivudine, plusieurs semaines à plusieurs mois après le début du traitement (voir rubrique 4.8). Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation de la telbivudine depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8).

Le diagnostic de myopathie défini par des douleurs musculaires persistantes et inexpliquées et/ou une faiblesse musculaire, quelque soit le degré d'élévation des taux de créatine phosphokinase (CPK), doit être évoqué chez tout patient présentant des myalgies diffuses inexpliquées, une sensibilité musculaire, une faiblesse musculaire ou une myosite (définie comme une myopathie avec lésion musculaire histologiquement prouvée). Les patients doivent être informés de rapporter rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires persistantes et inexpliquées. Si l'un de ces symptômes est rapporté, un examen musculaire détaillé doit être réalisé afin d'évaluer la fonction musculaire. Le traitement par telbivudine doit être arrêté en cas de diagnostic de myopathie.

On ignore si le risque de myopathie associé au traitement par telbivudine augmente en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments favorisant une myopathie (par ex. statines, fibrates ou ciclosporine). Les médecins envisageant un traitement concomitant par d'autres médicaments favorisant une myopathie, doivent mettre en balance les bénéfices et les risques éventuels et doivent surveiller les patients, en étant attentifs à la survenue éventuelle de tout signe ou symptôme évocateur d'une myopathie.

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique ont été rapportés, avec une incidence peu fréquente, chez les patients traités par telbivudine. En cas de suspicion de neuropathie périphérique, le traitement par telbivudine doit être reconsidéré (voir rubrique 4.8).

Un risque accru de développer une neuropathie périphérique a été observé au cours d'une étude clinique lors de la co-administration de telbivudine et d'interféron alpha-2a pégylé (voir rubrique 4.5). L'augmentation de ce risque ne peut être exclue en cas d'association à d'autres interférons alpha (standard ou pégylé). De plus, le bénéfice de l'association telbivudine et interféron alpha (standard ou pégylé) n'est pas établi à ce jour. Par conséquent, l'association de telbivudine et d'interféron alpha pégylé ou standard est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Fonction rénale

La telbivudine étant principalement excrétée par voie rénale, une adaptation de l'intervalle entre les prises est recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris chez les patients hémodialysés. L'efficacité de cette adaptation de l'intervalle entre les prises n'a pas été cliniquement évaluée. En conséquence, la réponse virologique doit être étroitement surveillée chez les patients traités avec augmentation de l'intervalle entre les prises (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients ayant une cirrhose non décompensée

Les données disponibles étant limitées (environ 3 % des patients inclus dans les essais cliniques avaient une cirrhose), la telbivudine doit être utilisée avec précaution particulière chez les patients ayant une cirrhose. Une surveillance étroite des paramètres cliniques, biochimiques et virologiques associés à l'hépatite B doit être réalisée chez ces patients, pendant le traitement et après l'arrêt du traitement.

Patients ayant une cirrhose décompensée

Il n'existe aucune donnée adéquate d'efficacité et de tolérance chez les patients ayant une cirrhose décompensée.

Patients ayant été précédemment exposés à des analogues nucléosidiques/nucléotidiques

In vitro, la telbivudine n'était pas active contre les souches du VHB portant les mutations rtM204V/rtL180M ou rtM204I (voir rubrique 5.1). La telbivudine en monothérapie n'est pas adaptée aux patients porteurs d'un virus de l'hépatite B avec une résistance confirmée à la lamivudine. Il n'est pas attendu de bénéfice d'un traitement par la telbivudine en monothérapie chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique après plus de 24 semaines de traitement par la lamivudine. Chez les patients présentant une réduction virale complète sous lamivudine, il n'existe pas, à ce jour, de données cliniques permettant d'évaluer de façon satisfaisante le bénéfice et le risque de substituer la lamivudine par la telbivudine.

Il n'existe aucune donnée concernant le traitement par telbivudine de patients porteurs d'un virus de l'hépatite B avec résistance confirmée à l'adéfovir par mutation unique rtN236T ou A181V. Les résultats sur cultures cellulaires ont montré que la substitution A181V, associée à une résistance à l'adéfovir, conférait une réduction de la sensibilité à la telbivudine d'un facteur 1,5 à 4 environ.

Patients ayant eu une transplantation hépatique

La tolérance et l'efficacité de la telbivudine chez les patients ayant eu une transplantation hépatique ne sont pas connues.

Sujets âgés

Le nombre de patients âgés de plus de 65 ans inclus dans les études cliniques réalisées avec la telbivudine n'a pas été suffisant pour déterminer si ces patients répondent différemment au traitement par rapport aux sujets plus jeunes. En général, il conviendra d'être prudent lors de la prescription de Sebivo à des patients âgés, compte tenu de la fréquence accrue de l'altération de la fonction rénale chez ces patients due à des pathologies concomitantes ou à l'usage concomitant d'autres médicaments.

Autres populations particulières

Sebivo n'a pas été évalué chez les patients porteurs du VHB et co-infectés par un autre virus (par ex. virus de l'immunodéficience humaine [VIH], virus de l'hépatite C [VHC] ou virus de l'hépatite D [VHD]).

En général

Les patients doivent être informés qu'il n'a pas été montré de réduction du risque de transmission du VHB à des tiers par contact sexuel ou exposition au sang lors d'un traitement par Sebivo.

L'utilisation de la telbivudine avec la lamivudine n'est pas recommandée car dans un essai de phase II, la réponse au traitement observée avec l'association de la telbivudine avec la lamivudine était plus faible que celle avec la telbivudine seule.

Aucune donnée d'efficacité et de tolérance en cas d'association de la telbivudine avec d'autres antiviraux n'est disponible à ce jour.

Excipients

Sebivo solution buvable contient environ 47 mg de sodium pour une dose de 600 mg (30 ml) qui doit être prise en compte par les patients chez qui l'apport en sodium est contrôlé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La telbivudine étant essentiellement éliminée par excrétion rénale, une coadministration de Sebivo avec des médicaments altérant la fonction rénale (tels que les aminoglycosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la vancomycine, l'amphotéricine B) peut modifier les concentrations plasmatiques de la telbivudine et/ou des médicaments coadministrés. Il convient d'être prudent en cas d'utilisation concomitante de telbivudine avec ces médicaments. La pharmacocinétique de la telbivudine à l'état d'équilibre n'a pas été modifiée par la coadministration à doses répétées de lamivudine, d'adéfovir dipivoxil, de fumarate de tenofovir disoproxil, de ciclosporine ou d'interféron alpha-2a pégylé. De plus, la telbivudine ne modifie pas la pharmacocinétique de la lamivudine, de l'adéfovir dipivoxil, du fumarate de tenofovir disoproxil ou de la ciclosporine. Aucune conclusion définitive ne peut être déterminée quant aux effets de la telbivudine sur la pharmacocinétique de l'interféron pégylé en raison d'une importante variabilité interindividuelle des concentrations d'interféron alpha-2a pégylé. Une étude clinique, évaluant l'association telbivudine 600 mg une fois par jour et interféron alpha-2a pégylé 180 µg une fois par semaine par voie sous-cutanée, montre que cette association est liée à un risque accru de survenue de neuropathie périphérique. Le mécanisme à l'origine de ces événements n'est pas connu (voir rubrique 4.4). L'association de telbivudine et de tout type d'interféron alpha est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La telbivudine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) (voir rubrique 5.2). En conséquence le potentiel d'interactions médicamenteuses liées au CYP450 avec Sebivo est faible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Des études réalisées chez des rates ou des lapines gravides ont révélé que la telbivudine traverse le placenta. Des études réalisées chez des lapines gravides ont révélé des accouchements prématurés et/ou des avortements secondaires à une toxicité maternelle.

Des données cliniques limitées (sur moins de 300 grossesses) après exposition à la telbivudine au cours du premier trimestre de la grossesse indiquent qu'il n'existe pas de toxicité malformative et de nombreuses données (sur plus de 1000 grossesses) après exposition à la telbivudine au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse indiquent qu'il n'existe pas de toxicité fœtale/néonatale.

Sebivo ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus pour la mère contrebalancent les risques potentiels pour le fœtus.

La littérature montre que l'exposition à la telbivudine au cours du deuxième et/ou troisième trimestre de la grossesse a montré une réduction du risque de transmission mère-enfant du VHB lorsque la telbivudine est prise en association à l'immunoglobuline de l'Hépatite B et au vaccin contre l'Hépatite B.

Allaitement

La telbivudine est excrétée dans le lait maternel des rats. On ne sait pas si la telbivudine est excrétée dans le lait maternel humain. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant la prise de Sebivo.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique concernant les effets de la telbivudine sur la fertilité masculine ou féminine. Lors d'études de toxicité de la reproduction chez des animaux adultes, la fertilité a été légèrement diminuée lorsque des rats mâles et des rats femelles ont reçu de la telbivudine. Les effets indésirables sur la fertilité étaient plus élevés dans une autre étude chez des animaux juvéniles lorsque les 2 sexes recevaient de la telbivudine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sebivo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'évaluation des effets indésirables est basée principalement sur deux études, NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015, dans lesquelles 1 699 patients atteints d'hépatite B chronique ont reçu un traitement en double aveugle soit par telbivudine (600 mg/jour, n = 847) soit par lamivudine (n = 852) pendant 104 semaines.

Au cours de ces études d'une durée de 104 semaines, les effets indésirables rapportés ont été généralement classés comme étant d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des élévations de grade 3 ou 4 des taux de créatine kinase (6,8 %), une fatigue (4,4 %), des céphalées (3,0 %) et des nausées (2,6 %).

Liste des effets indésirables

Le tableau 2 présente les effets indésirables listés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare*	Acidose lactique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
Peu fréquent	Neuropathie périphérique, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie, sciatic
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, augmentation des taux sanguins de lipase, nausées, douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myopathie/myosite, arthralgie, myalgie, douleur des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur au niveau du cou et du flanc
Rare*	Rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Peu fréquent	Malaise
Investigations	
Fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, augmentation des taux sanguins d'alanine aminotransférase, augmentation des taux sanguins d'amylase
Peu fréquent	Augmentation des taux sanguins de l'aspartate aminotransférase

* Cet effet indésirable a été identifié après la commercialisation mais n'a pas été observé dans les essais cliniques. La catégorie de fréquence a été estimée à partir d'un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à la telbivudine dans les essais cliniques (n = 8 914).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Elévation du taux de créatine kinase

Dans l'analyse combinée des études NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015 à 104 semaines de traitement, une élévation de grade 3 ou 4 des taux de CPK ($> 7 \times$ LSN) est survenue chez 12,6 % des patients traités par telbivudine ($n = 847$) et chez 4,0 % des patients traités par lamivudine ($n = 846$). La plupart des élévations des taux de CPK étaient asymptomatiques et les valeurs de CPK avaient généralement diminué lors de la visite suivante malgré la poursuite du traitement.

Elévation du taux d'ALAT

L'incidence de l'élévation du taux d'ALAT selon la définition de l'AASLD (Association américaine pour l'étude des maladies du foie : élévation du taux d'ALAT $> 2 \times$ valeur initiale et $> 10 \times$ LSN) survenant au cours du traitement dans les deux bras de traitement est présentée dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Elévation du taux d'ALAT survenant au cours du traitement - Résumé - Etudes combinées NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015

Elévation du taux d'ALAT: ALAT $> 2 \times$ valeur initiale et $> 10 \times$ LSN	Lamivudine n/N (%)	Telbivudine n/N (%)
Total	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
De la visite d'instauration du traitement à la semaine 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
De la semaine 24 à la fin de l'étude	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Une surveillance périodique de la fonction hépatique durant le traitement est recommandée (voir rubrique 4.4).

Exacerbations de l'hépatite B après l'arrêt du traitement

Des exacerbations aiguës et sévères de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients ayant interrompu leur traitement contre l'hépatite B y compris avec la telbivudine (voir rubrique 4.4).

L'incidence de l'élévation du taux d'ALAT survenant après l'arrêt du traitement dans les deux bras de traitement est présentée dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 Elévation du taux d'ALAT survenant après l'arrêt du traitement - Résumé - Etudes combinées NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015

	Lamivudine	Telbivudine
Elévation du taux d'ALAT	n/N (%)	n/N (%)
ALAT $> 2 \times$ valeur initiale et $> 10 \times$ LSN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Résultats à 208 semaines

Après 104 semaines de traitement par telbivudine, 78 % des patients (530/680) de l'étude NV-02B-007 (GLOBE) et 82 % (137/167) des patients de l'étude NV-02B-015 ont été inclus dans l'étude d'extension CLDT600A2303 (voir rubrique 5.1) pour poursuivre le traitement jusqu'à 208 semaines. L'analyse de la sécurité d'emploi à long-terme a porté sur 655 patients, dont 518 de l'étude NV-02B-007 (GLOBE) et 137 de l'étude NV-02B-015. Le profil de sécurité d'emploi global issu de l'analyse des données combinées de ces études a été similaire après 104 semaines et après 208 semaines. Des élévations de grade 3 ou 4 des taux de CPK sont survenues *de novo* chez 15,9 % des patients traités par telbivudine pendant 208 semaines. La plupart des élévations de grade 3 ou 4 des taux de CPK étaient asymptomatiques et transitoires.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune information relative à un surdosage intentionnel de telbivudine n'est disponible, mais un sujet ayant reçu un surdosage non intentionnel n'a pas développé de symptômes. L'administration de doses testées allant jusqu'à 1 800 mg/jour, c'est à dire trois fois plus élevées que la dose quotidienne recommandée, a été bien tolérée. La dose maximale tolérée de telbivudine n'a pas été déterminée. En cas de surdosage, l'administration de Sebivo devra être arrêtée et un traitement symptomatique approprié devra être administré si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AF11

Mécanisme d'action

La telbivudine est un analogue nucléosidique de synthèse de la thymidine doté d'une activité contre l'ADN polymérase du VHB. Elle est efficacement phosphorylée par les kinases cellulaires en une forme triphosphatée active, qui possède une demi-vie intracellulaire de 14 heures. La telbivudine-5'-triphosphate inhibe l'ADN polymérase du VHB (transcriptase inverse) par compétition avec le substrat naturel, la thymidine-5'-triphosphate. L'incorporation de telbivudine-5'-triphosphate dans l'ADN viral bloque l'élongation de la chaîne d'ADN, entraînant une inhibition de la réplication du VHB.

Effets pharmacodynamiques

La telbivudine est un inhibiteur de la synthèse du premier brin du VHB ($CE_{50} = 0,4-1,3 \mu M$) et du deuxième brin ($CE_{50} = 0,1-0,24 \mu M$), et présente une nette préférence pour l'inhibition de la production du deuxième brin. A l'inverse, à des concentrations allant jusqu'à 100 μM , la telbivudine-5'-triphosphate n'a pas inhibé les ADN polymérases cellulaires α , β ou γ . Au cours de tests relatifs à la structure mitochondriale, à la fonction mitochondriale et à la teneur en ADN, la telbivudine n'a induit aucune toxicité notable à des concentrations atteignant 10 μM , et n'a pas augmenté la production d'acide lactique *in vitro*.

L'activité antivirale *in vitro* de la telbivudine a été étudiée dans la lignée cellulaire hépatique humaine H2215 exprimant le VHB. La concentration de telbivudine inhibant efficacement 50 % de la synthèse virale (CE_{50}) était d'environ 0,2 μM . L'activité antivirale de la telbivudine est spécifique des virus de l'hépatite B et des Hepadnavirus apparentés. La telbivudine n'était pas active contre le VIH *in vitro*. L'absence d'activité de la telbivudine contre le VIH n'a pas été évaluée au cours d'essais cliniques. Une diminution transitoire du taux d'ARN du VIH-1 a été rapportée chez un petit nombre de patients après administration de telbivudine en l'absence de traitement antirétroviral. La pertinence clinique de cette diminution n'a pas été déterminée.

Expérience clinique

La tolérance et l'efficacité d'un traitement à long terme (104 semaines) par Sebivo ont été évaluées au cours de deux études contre comparateur actif ayant inclus 1 699 patients atteints d'hépatite B chronique (NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015).

Etude NV-02B-007 (GLOBE)

L'étude NV-02B-007 (GLOBE) est une étude internationale de phase III, randomisée, réalisée en double aveugle et comparant la telbivudine à la lamivudine sur une période de traitement de 104 semaines chez 1 367 patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs atteints d'hépatite B chronique et n'ayant jamais été traités par inhibiteurs nucléosidiques. La majorité de la population incluse était d'origine asiatique. Les génotypes du VHB les plus fréquents étaient les génotypes B (26 %) et C (51 %). Un faible nombre de patients d'origine caucasienne (98 au total) ont été traités par telbivudine. L'analyse principale des données a été réalisée après que tous les patients aient atteint la semaine 52.

Patients AgHBe positifs : L'âge moyen des patients était de 32 ans, 74 % étaient de sexe masculin, 82 % étaient Asiatiques, 12 % Caucasiens et 6 % avaient reçu un traitement préalable par interféron alpha.

Patients AgHBe négatifs : L'âge moyen des patients était de 43 ans, 79 % étaient de sexe masculin, 65 % étaient Asiatiques, 23 % Caucasiens et 11 % avaient reçu un traitement préalable par interféron alpha.

Résultats à la semaine 52

Les critères d'efficacité clinique et virologique ont été évalués séparément chez les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs. Le critère d'évaluation principal de la réponse thérapeutique était un critère d'évaluation sérologique composite, défini par une réduction du taux de l'ADN du VHB $< 5 \log_{10}$ copies/ml associée soit à une perte de l'AgHBe sérique ou à une normalisation des taux d'ALAT. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la réponse histologique, la normalisation du taux d'ALAT et diverses autres mesures de l'efficacité antivirale.

Indépendamment des caractéristiques initiales, la majorité des patients traités par Sebivo a présenté des réponses histologiques, virologiques, biochimiques et sérologiques au traitement. Des taux initiaux d'ALAT $> 2 \times$ LSN et d'ADN du VHB $< 9 \log_{10}$ copies/ml ont été associés à des taux plus élevés de séroconversion AgHBe chez les patients AgHBe positifs. Les patients ayant des taux d'ADN du VHB $< 3 \log_{10}$ copies/ml à la semaine 24 ont eu une réponse optimale au traitement ; inversement, les patients ayant des taux d'ADN du VHB $> 4 \log_{10}$ copies/ml à la semaine 24 présentaient des résultats moins favorables à la semaine 52.

Chez les patients AgHBe positifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine était supérieure à celle de la lamivudine (85,3 % de répondeurs versus 67,0 % ; $p = 0,0047$). Chez les patients AgHBe négatifs, la réponse thérapeutique à la telbivudine était non-inférieure à celle de la lamivudine (75,2 % de répondeurs versus 77,2 % ; $p = 0,6187$). Dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE), l'origine ethnique caucasienne a été associée à une plus faible réponse au traitement pour les deux antiviraux utilisés ; néanmoins la population de patients d'origine caucasienne dans cette étude était très limitée ($n = 98$).

A la semaine 24, 203 patients AgHBe positifs et 177 patients AgHBe négatifs ont présenté un taux d'ADN du VHB indétectable. Parmi les patients AgHBe positifs étant indétectables à 24 semaines, 95 % ont présenté à la semaine 52 un taux d'ADN du VHB indétectable, 39 % une séroconversion AgHBe, 90 % une normalisation des taux d'ALAT, et 0,5 % ont présenté une résistance à la semaine 48. De même, parmi les patients AgHBe négatifs étant indétectables à 24 semaines, 96 % présentaient à la semaine 52 un taux d'ADN du VHB indétectable, 79 % une normalisation du taux d'ALAT, et 0 % ont présenté une résistance à la semaine 48.

Les résultats sélectionnés des évaluations virologiques, biochimiques et sérologiques sont présentés dans le tableau 5 et la réponse histologique est présentée dans le tableau 6.

Tableau 5 Critères d'évaluation virologiques, biochimiques et sérologiques à la semaine 52 dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE)

Paramètre de réponse	AgHBe positifs (n = 921)		AgHBe négatifs (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 458)	Lamivudine 100 mg (n = 463)	Telbivudine 600 mg (n = 222)	Lamivudine 100 mg (n = 224)
Réduction moyenne du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale ($\log_{10}$ copies/ml) $\pm$ E SM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% de patients avec ADN du VHB indétectable par PCR	60 %*	40 %	88 %*	71 %
Normalisation du taux d'ALAT ⁴	77 %	75 %	74 %	79 %
Séroconversion AgHBe ⁴	23 %	22 %	-	-
Perte de l'AgHBe ⁵	26 %	23 %	-	-

¹ ESM : Erreur standard sur la moyenne

² Test PCR Roche COBAS Amplicor[®] (limite inférieure de quantification $\leq$ 300 copies/ml).

³ AgHBe positifs n = 443 et 441, AgHBe négatifs n = 219 et 219, respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La différence entre les populations est due au nombre de patients sortis de l'étude et aux données manquantes de mesure de l'ADN du VHB à la semaine 52.

⁴ AgHBe positifs n = 440 et 446, AgHBe négatifs n = 203 et 207, respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La normalisation du taux d'ALAT n'a été évaluée que chez les patients ayant des taux initiaux d'ALAT > LSN.

⁵ n = 432 et 427 respectivement dans les groupes telbivudine et lamivudine. La séroconversion et la perte de l'AgHBe n'ont été évaluées que chez les patients ayant présenté initialement un AgHBe détectable.

*p < 0,0001

Tableau 6 Amélioration histologique et modification du Score de Fibrose d'Ishak à la semaine 52 dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE)

	AgHBe positifs (n = 921)		AgHBe négatifs (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudine 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudine 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudine 100 mg (n = 207) ¹
Réponse histologique ²				
Amélioration	71 %*	61 %	71 %	70 %
Pas d'amélioration	17 %*	24 %	21 %	24 %
Score de Fibrose d'Ishak ³				
Amélioration	42 %	47 %	49 %	45 %
Pas de modification	39 %	32 %	34 %	43 %
Aggravation	8 %	7 %	9 %	5 %
Biopsie manquante à la semaine 52	12 %	15 %	9 %	7 %
¹ Patients ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude et présentant des biopsies hépatiques interprétables et un score d'activité histologique de Knodell (HAI) initial > 3. ² Réponse histologique définie par une réduction du score d'activité nécroinflammatoire de Knodell ≥ 2 points par rapport au score initial sans aggravation du score de fibrose d'Ishak. ³ Pour le Score de Fibrose d'Ishak, l'amélioration est définie par une réduction ≥ 1 point du score de fibrose d'Ishak à 52 semaines par rapport au score initial. *p = 0,0024				

Résultats à la semaine 104

Dans l'ensemble, les résultats observés à la semaine 104 chez les patients traités par telbivudine ont confirmé ceux rapportés à la semaine 52, ce qui témoigne du maintien de la réponse chez les patients poursuivant le traitement par telbivudine.

Chez les patients AgHBe positifs, les résultats en terme de réponse thérapeutique (63 % vs 48 %; p < 0,0001) et sur les principaux critères d'évaluation secondaires [réduction moyenne ($\log_{10}$ copies/ml) du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale : -5,74 vs -4,42; p < 0,0001, pourcentage de patients avec ADN du VHB indétectable : 56 % vs 39 %; p < 0,0001 et pourcentage de patients avec normalisation du taux d'ALAT : 70 % vs 62 %] ont montré une différence encore plus marquée entre, respectivement, la telbivudine et la lamivudine à la semaine 104. Une tendance à des taux plus élevés de perte de l'AgHBe (35 % vs 29 %) et de séroconversion AgHBe (30 % vs 25 %) a également été observée avec la telbivudine. De plus, dans le sous-groupe de patients présentant des valeurs initiales d'ALAT ≥ 2x LSN (n=320), une proportion significativement plus élevée de patients traités par telbivudine présentait une séroconversion AgHBe à la semaine 104 par rapport aux patients traités par lamivudine (36 % vs 28 % respectivement).

Chez les patients AgHBe négatifs, les résultats observés pour la réponse thérapeutique (78 % vs 66 %) et les principaux critères d'évaluation secondaires [réduction moyenne ($\log_{10}$ copies/ml) du taux d'ADN du VHB par rapport à la valeur initiale: -5,00 vs -4,17, pourcentage de patients avec ADN du VHB indétectable : 82 % vs 57 %; p < 0,0001] étaient plus élevés jusqu'à la semaine 104 chez les patients traités par telbivudine. Le pourcentage de patients avec normalisation du taux d'ALAT était toujours plus élevé à la semaine 104 chez les patients traités par telbivudine (78 % vs 70 %).

Prédictibilité à la semaine 24

A la semaine 24, 203 patients AgHBe positifs (44 %) et 177 patients AgHBe négatifs (80 %) traités par telbivudine ont présenté un taux d'ADN du VHB indétectable.

De façon similaire chez les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs, le taux d'ADN du VHB à la semaine 24 était prédictif d'une réponse favorable à plus long terme. Les patients traités par telbivudine ayant un ADN du VHB indétectable par PCR à la semaine 24 présentaient les taux les plus élevés d'ADN du VHB indétectable par PCR et de séroconversion AgHBe (chez les patients AgHBe positifs) ainsi que les taux les plus bas d'échappement virologique à la semaine 104.

Les résultats à la semaine 104, en fonction du niveau de l'ADN du VHB à la semaine 24, chez les patients positifs et AgHBe négatifs, sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 Principaux critères d'efficacité à la semaine 104 en fonction du niveau de l'ADN du VHB à la semaine 24 chez les patients traités par telbivudine dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE)

ADN du VHB à la semaine 24	Critères d'efficacité à la semaine 104 en fonction des résultats à la semaine 24				
	Réponse thérapeutique n/N (%)	Indétectabilité de l'ADN du VHB n/N (%)	Séroconversion HBeAg n/N (%)	Normalisation du taux d'ALAT n/N (%)	Echappement virologique * n/N (%)
Patients AgHBe positifs					
< 300 copies/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	89/168 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
≥ 300 copies/ml et < 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)
Patients AgHBe négatifs					
< 300 copies/ml	146/177 (82)	150/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
≥ 300 copies/ml et < 3 log ₁₀ copies/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥ 3 log ₁₀ copies/ml	12/26 (46)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = non applicable

* Définition de l'échappement virologique: "1 log au dessus du nadir" à la semaine 104

Etude NV-02B-015

Les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude NV-02B-007 (GLOBE) ont été confirmés dans l'étude NV-02B-015. Cette étude est une étude de phase III, randomisée, réalisée en double aveugle et comparant la telbivudine 600 mg une fois par jour à la lamivudine 100 mg une fois par jour sur une période de traitement de 104 semaines chez 332 patients d'origine chinoise, AgHBe positifs et AgHBe négatifs, atteints d'hépatite B chronique et n'ayant jamais été traités par inhibiteurs nucléosidiques.

Etude CLDT600A2303 – Résultats cliniques sur 208 semaines

L'étude CLDT600A2303 était une étude d'extension en ouvert de 104 semaines chez des patients atteints d'hépatite B chronique compensée, ayant été précédemment traités par telbivudine pendant 2 ans, dans les études NV-02B-007 (GLOBE) et NV-02B-015 et fournissant des données d'efficacité et de tolérance après 156 et 208 semaines de traitement continu par telbivudine. Les patients avec des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24 ont obtenu de meilleurs résultats aux semaines 156 et 208 (tableau 8).

Tableau 8 Analyse poolée d'efficacité à partir des données combinées des études NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 et CLDT600A2303

	Semaine 52	Semaine 104	Semaine 156	Semaine 208
Patients AgHBe positifs (n = 293*)				
Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml)	70,3 % (206/293)	77,3 % (218/282)	75,0 % (198/264)	76,2 % (163/214)
Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml) avec des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24	99,4 % (161/162)	94,9 % (150/158)	86,7 % (130/150)	87,9 % (109/124)
Taux cumulés de séroconversion AgHBe (%)	27,6 % (81/293)	41,6 % (122/293)	48,5 % (142/293)	53,2 % (156/293)
Taux cumulés de séroconversion AgHBe chez les patients ayant des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24 (%)	40,1 % (65/162)	52,5 % (85/162)	59,3 % (96/162)	65,4 % (106/162)
Maintien de la normalisation du taux d'ALAT	81,4 % (228/280)	87,5 % (237/271)	82,9 % (209/252)	86,4 % (178/106)
Patients AgHBe négatifs (n = 209*)				
Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml)	95,2 % (199/209)	96,5 % (195/202)	84,7 % (160/189)	86,0 % (141/164)
Maintien des taux d'ADN du VHB indétectables (< 300 copies/ml) avec des taux d'ADN du VHB indétectables à la semaine 24	97,8 % (175/179)	96,5 % (166/172)	86,7 % (143/165)	87,5 % (126/144)
Maintien de la normalisation du taux d'ALAT	80,3 % (151/188)	89,0 % (161/181)	83,5 % (142/170)	89,6 % (129/144)

* La population sans résistance virale lors de l'inclusion dans l'étude CLDT600A2303 était composée de 502 patients (293 patients AgHBe positifs et 209 patients AgHBe négatifs).

Etude CLDT600ACN04E1 – Effet du traitement sur l'histologie hépatique

Dans l'étude CLDT600ACN04E1, les modifications de l'histologie hépatique ont été évaluées chez 57 patients ayant des paires de biopsies hépatiques disponibles avant et après un traitement d'une durée moyenne de 260,8 semaines (38 patients AgHBe positifs et 19 patients AgHBe négatifs).

- Le score d'activité nécroinflammatoire moyen de Knodell était de 7,6 (écart-type 2,9) avant l'initiation du traitement et s'est amélioré ($p < 0,0001$) à 1,4 (écart-type 0,9), avec une modification moyenne de -6,3 (écart-type 2,8). Un score d'activité nécroinflammatoire de Knodell ≤ 3 (pas d'activité nécroinflammatoire ou activité nécroinflammatoire minimale) a été observé chez 98,2 % (56/57) des patients.
- Le score de fibrose moyen d'Ishak était de 2,2 (écart-type 1,1) avant l'initiation du traitement et s'est amélioré ($p < 0,0001$) à 0,9 (écart-type 1,0), avec une modification moyenne de -1,3 (écart-type 1,3). Un score de fibrose d'Ishak ≤ 1 (pas de fibrose ou fibrose minimale) a été observé chez 84,2 % (48/57) des patients.

Les modifications du score d'activité nécroinflammatoire de Knodell et du score de fibrose d'Ishak ont été similaires pour les patients AgHBe positifs et pour les patients AgHBe négatifs.

Etude CLDT600A2303 – Durabilité des réponses AgHBe après l'arrêt du traitement

L'étude CLDT600A2303 a inclus des patients AgHBe positifs ayant été initialement traités dans les études NV-02B-007 (GLOBE) ou NV-02B-015 pour un suivi de la réponse après l'arrêt du traitement. Ces patients avaient reçu ≥ 52 semaines de traitement par telbivudine et ils présentaient une perte de l'AgHBe depuis ≥ 24 semaines et un ADN du VHB $< 5 \log_{10}$ copies/ml lors de la dernière visite sous traitement. La durée médiane du traitement a été de 104 semaines. Après une période de suivi médiane de 120 semaines après l'arrêt du traitement, la majorité des patients AgHBe positifs traités par telbivudine maintenaient leur perte de l'AgHBe (83,3 %; 23/30) et maintenaient leur séroconversion AgHBe (79,2 %; 19/24). Les patients maintenant leur séroconversion AgHBe avaient un taux moyen d'ADN du VHB de $3,3 \log_{10}$ copies/ml et 75,7 % avaient un taux d'ADN du VHB $< 4 \log_{10}$ copies/ml.

Résistance clinique

Un test génotypique de résistance a été réalisé dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE ; $n = 680$) chez les patients présentant un rebond virologique (augmentation confirmée de l'ADN du VHB $\geq 1 \log_{10}$ copies/ml par rapport au nadir).

A la semaine 48, parmi les patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs, respectivement 5 % (23/458) et 2 % (5/222) ont présenté un rebond virologique associé à des mutations détectables de résistance du VHB.

Etudes NV-02B-007 (GLOBE) et CLDT600A2303 – Taux cumulés de résistance génotypique

L'analyse initiale des taux cumulés de résistance génotypique à la semaine 104 et à la semaine 208 s'est basée sur la population en intention de traiter et a inclus tous les patients ayant poursuivi le traitement jusqu'à 4 ans, indépendamment des taux d'ADN du VHB. Parmi les 680 patients traités par telbivudine initialement inclus dans l'étude pivotale NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76 %) ont poursuivi le traitement par telbivudine jusqu'à 208 semaines dans l'étude CLDT600A2303. Parmi ces 517 patients, 159 patients (patients AgHBe positifs = 135, patients AgHBe négatifs = 24) avaient des taux d'ADN du VHB indétectables.

Les taux cumulés de résistance génotypique à la semaine 104 étaient de 25,1 % (115/458) chez les patients AgHBe positifs et 10,8 % (24/222) chez les patients AgHBe négatifs.

Dans la population en intention de traiter globale, les taux cumulés de résistance à 4 ans pour les patients AgHBe positifs et les patients AgHBe négatifs étaient respectivement de 40,8 % (131/321) et 18,9 % (37/196).

Les taux cumulés de résistance génotypique ont également été calculés par l'application d'un modèle mathématique dans lequel seuls les patients avec des taux d'ADN du VHB indétectables au début de l'année considérée ont été pris en compte. Les taux cumulés de résistance à 4 ans étaient respectivement, dans cette analyse, de 22,3 % chez les patients AgHBe-positifs et de 16 % chez les patients AgHBe-négatifs.

Parmi les patients présentant un rebond virologique à la semaine 104 dans l'étude NV-02B-007 (GLOBE), le taux de résistance était plus faible chez les patients dont l'ADN du VHB était < 300 copies/ml à la semaine 24 que chez les patients dont l'ADN du VHB était ≥ 300 copies/ml à la semaine 24. Chez les patients AgHBe positifs dont l'ADN du VHB était < 300 copies/ml à la semaine 24, le taux de résistance était de 1 % (3/203) à la semaine 48 et de 9 % (18/203) à la semaine 104, alors que pour les patients dont l'ADN du VHB était ≥ 300 copies/ml, les taux de résistance étaient de 8 % (20/247) à la semaine 48 et de 39 % (97/247) à la semaine 104. Chez les patients AgHBe négatifs dont l'ADN du VHB était < 300 copies/ml à la semaine 24, le taux de résistance était de 0 % (0/177) à la semaine 48 et de 5 % (9/177) à la semaine 104, alors que pour les patients dont l'ADN du VHB était ≥ 300 copies/ml, les taux de résistance étaient de 14 % (5/44) à la semaine 48 et 34 % (15/44) à la semaine 104.

Profil des mutations génotypiques et résistance croisée

L'analyse génotypique des 203 paires d'échantillons évaluables avec un ADN du VHB ≥ 1 000 copies/ml à la semaine 104 (étude NV-02B-007 (GLOBE)), a montré que la principale mutation associée à une résistance à la telbivudine était la mutation rtM204I, souvent associée aux mutations rtL108M et rtL80I/V et de façon peu fréquente aux mutations rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I et rtA200V. Les facteurs à l'inclusion associés au développement d'une résistance génotypique à la telbivudine incluaient : le traitement par lamivudine, un ADN du VHB élevé à l'inclusion, un taux d'ALAT bas à l'inclusion, et un poids/IMC élevés. Les paramètres de réponse sous traitement à la semaine 24, prédictifs de l'émergence d'un virus résistant au traitement à la semaine 104 étaient un ADN du VHB > 300 copies/ml et un taux d'ALAT élevé.

L'analyse génotypique de 50 isolats de VHB de patients traités par telbivudine à la semaine 208 (étude CLDT600A2303) a montré un profil de résistance similaire à celui observé à la semaine 104. Les conversions aux positions 80, 180 et aux positions polymorphiques 91 et 229 étaient toujours détectées dans les séquences portant la mutation M204I qui confère la résistance génotypique. Ces mutations sont vraisemblablement des mutations compensatoires. Une mutation isolée rtM204V et deux mutations rtM204I/V/M ont été rapportées chez des patients traités par telbivudine jusqu'à la semaine 208 et présentant un échappement virologique. Aucune nouvelle mutation n'a été rapportée.

Des résistances croisées ont été observées avec les analogues nucléosidiques actifs contre le VHB (voir rubrique 4.4). Au cours de tests réalisés sur des cultures cellulaires, des souches du VHB résistantes à la lamivudine et portant soit la mutation rtM204I soit la double mutation rtL180M/rtM204V ont présenté une diminution de la sensibilité à la telbivudine d'un facteur ≥ 1 000. Les souches du VHB codant pour les mutations de résistance à l'adéfovir rtN236T ou rtA181 présentaient une modification de susceptibilité à la telbivudine respectivement d'un facteur 0,3 et 4 environ en culture cellulaire (voir rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de doses uniques et multiples de telbivudine a été évaluée chez des sujets sains et chez des patients atteints d'hépatite B chronique. La pharmacocinétique de la telbivudine n'a pas été évaluée à la dose recommandée de 600 mg chez les patients atteints d'hépatite B chronique. Néanmoins la pharmacocinétique de la telbivudine est similaire dans les deux populations.

Absorption

Suite à l'administration orale d'une dose unique de 600 mg de telbivudine chez des sujets sains ($n = 42$), la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la telbivudine était de $3,2 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ (moyenne $\pm$ DS), et était atteinte après un temps médian de 3,0 heures après la prise. L'aire sous courbe des concentrations plasmatiques de la telbivudine ($ASC_{0-\infty}$) était de $28,0 \pm 8,5 \mu\text{gxh/ml}$ (moyenne $\pm$ DS). La variabilité interindividuelle (%CV) était typiquement d'environ 30 % pour les mesures des expositions systémiques (C_{max} , ASC). Les comprimés pelliculés contenant 600 mg de telbivudine sont bioéquivalents à 30 ml de solution buvable de telbivudine (20 mg/ml).

Effet de l'alimentation sur l'absorption orale

L'absorption et l'exposition à la telbivudine n'ont pas été modifiées lorsque la dose unique de 600 mg a été prise de façon concomitante avec un repas.

Distribution

In vitro, le taux de liaison de la telbivudine aux protéines plasmatiques humaines est faible (3,3 %).

Biotransformation

Aucun métabolite de la telbivudine n'a été détecté suite à l'administration de ^{14}C -telbivudine chez l'être humain. La telbivudine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450).

Élimination

Après avoir atteint un pic plasmatique, les concentrations plasmatiques de telbivudine ont diminué de façon bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) de $41,8 \pm 11,8$ heures. La telbivudine est éliminée principalement par excrétion urinaire sous forme inchangée. La clairance rénale de la telbivudine est proche de la vitesse de filtration glomérulaire normale, ce qui suggère que la filtration est le principal mécanisme d'excrétion. Approximativement 42 % de la dose sont retrouvés dans les urines dans les 7 jours suivant la prise orale d'une dose unique de 600 mg de telbivudine. L'excrétion rénale étant la voie principale d'élimination, une adaptation de l'intervalle entre les prises est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et chez les patients hémodialysés (voir rubrique 4.2).

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de la telbivudine est proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses comprises entre 25 et 1 800 mg. L'état d'équilibre a été atteint 5 à 7 jours après une administration unique journalière avec une accumulation d'environ 1,5 fois pour l'exposition systémique, suggérant une demi-vie efficace d'accumulation d'environ 15 heures. Suite à l'administration unique journalière de 600 mg de telbivudine, les concentrations plasmatiques résiduelles à l'état d'équilibre étaient d'environ 0,2 à 0,3 $\mu\text{g/ml}$.

Populations particulières

Sexe

Il n'existe pas de différence significative liée au sexe quant à la pharmacocinétique de la telbivudine.

Race

Il n'existe pas de différence significative liée à la race quant à la pharmacocinétique de la telbivudine.

Enfants et sujets âgés (65 ans et plus)

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou le sujet âgé.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de doses uniques de telbivudine (200, 400 et 600 mg) a été évaluée chez des patients (non atteints d'hépatite B chronique) présentant différents degrés d'insuffisance rénale (évaluée par la clairance de la créatinine). Sur la base des résultats présentés dans le tableau 9, il est recommandé d'ajuster l'intervalle entre les prises de telbivudine chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Tableau 9 Paramètres pharmacocinétiques (moyenne $\pm$ DS) de la telbivudine chez des sujets présentant différents degrés d'altération de la fonction rénale

	Fonction rénale (clairance de la créatinine en ml/min)				
	Fonction rénale normale (> 80) (n = 8) 600 mg	Insuffisance rénale légère (50-80) (n = 8) 600 mg	Insuffisance rénale modérée (30-49) (n = 8) 400 mg	Insuffisance rénale sévère (< 30) (n = 6) 200 mg	IRT/ Hémodialyse (n = 6) 200 mg
C _{max} (µg/ml)	3,4 $\pm$ 0,9	3,2 $\pm$ 0,9	2,8 $\pm$ 1,3	1,6 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 0,9
AUC _{0-∞} (µgxh/ml)	28,5 $\pm$ 9,6	32,5 $\pm$ 12,1	36,0 $\pm$ 13,2	32,5 $\pm$ 13,2	67,4 $\pm$ 36,9
CL _{RENALE} (ml/min)	126,7 $\pm$ 48,3	83,3 $\pm$ 20,0	43,3 $\pm$ 20,0	11,7 $\pm$ 6,7	-

Patients présentant une insuffisance rénale et hémodialysés

Une hémodialyse (jusqu'à 4 heures) réduit l'exposition systémique de la telbivudine d'environ 23 %.

Une fois que l'adaptation de l'intervalle entre les prises en fonction de la clairance de la créatinine est effectuée, aucune adaptation supplémentaire de la dose n'est nécessaire lors d'une hémodialyse de routine (voir rubrique 4.2). La telbivudine devra être administrée après l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la telbivudine a été évaluée chez des patients (non atteints d'hépatite B chronique) présentant différents degrés d'insuffisance hépatique ainsi que chez certains patients présentant une maladie hépatique décompensée. Aucune modification significative de la pharmacocinétique de la telbivudine n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Les résultats de ces études indiquent qu'aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La telbivudine n'a montré aucun potentiel carcinogène. Aucun effet toxique direct de la telbivudine n'a été observé lors de tests standards de toxicité de la reproduction. Chez le lapin, des doses de telbivudine produisant des taux d'exposition 37 fois supérieurs à ceux observés chez l'homme après administration de la dose thérapeutique (600 mg) ont été associés à une augmentation de l'incidence d'avortements et d'accouchements prématurés. Cet effet a été considéré comme étant secondaire à la toxicité maternelle.

La fertilité a été évaluée au cours d'études conventionnelles réalisées chez des rats adultes et dans le cadre d'une étude de toxicologie juvénile.

Chez les rats adultes, la fertilité était réduite lorsqu'à la fois les rats mâles et les rats femelles étaient traités par la telbivudine à des doses de 500 ou 1000 mg/kg/jour (indice de fertilité inférieur comparativement aux groupes contrôles). Il n'y avait pas d'anomalie morphologique ou fonctionnelle du sperme, et ni les testicules ni les ovaires n'étaient histologiquement modifiés.

Il n'a pas été démontré d'altération de la fertilité dans d'autres études lorsque soit des rats mâles soit des rats femelles étaient traités par la telbivudine à des doses supérieures à 2000 mg/kg/jour et accouplés avec des rats non traités (taux d'exposition systémique d'environ 6 à 14 fois plus élevés que ceux atteints chez l'homme).

Dans l'étude de toxicologie juvénile, des rats étaient traités entre le jour 14 et le jour 70 *post-partum* et ont été accouplés avec des rats recevant le même traitement (aucun accouplement au sein d'une fratrie). La fertilité était réduite chez les couples ayant reçu plus de 1000 mg/kg/jour comme démontré par les diminutions des indices de fertilité et d'accouplement ainsi que par la réduction des taux de conception. Cependant, les paramètres ovariens et utérins des femelles ayant réussi à s'accoupler n'étaient pas affectés.

La dose sans effet toxique (NOAEL) ayant des effets sur la fertilité ou sur les paramètres d'accouplement s'élevait à 250 mg/kg/jour, ce qui correspondait à des taux d'exposition de 2,5 à 2,8 fois plus élevés que ceux atteints chez l'homme ayant une fonction rénale normale aux doses thérapeutiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide benzoïque (E210)
Saccharine sodique
Arôme fruit de la passion
Hydroxyde de sodium
Acide citrique anhydre
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Utiliser dans les 2 mois suivant l'ouverture du flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 300 ml en verre brun avec un bouchon de sécurité enfant, incluant un disque de scellage en polyéthylène et un anneau d'inviolabilité, un gobelet-doseur en polypropylène avec des graduations gravées de 5 à 30 ml, tous les 5 ml, ainsi qu'une seringue pour administration orale en polypropylène graduée de 1 ml à 10 ml, tous les 0,5 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/388/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 avril 2007

Date de dernier renouvellement : 16 décembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Sebivo 600 mg comprimés pelliculés
telbivudine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé contient 600 mg de telbivudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Ne pas mâcher, casser ou écraser le comprimé.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/388/001	28 comprimés pelliculés
EU/1/07/388/002	98 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sebivo 600 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sebivo 600 mg comprimés pelliculés
telbivudine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOITE ET ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sebivo 20 mg/ml solution buvable
telbivudine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S))

Chaque ml contient 20 mg de telbivudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable

Un flacon contenant 300 ml de solution buvable [uniquement sur la boîte]

Un gobelet + une seringue pour administration orale [uniquement sur la boîte]

300 ml [uniquement sur l'étiquette du flacon]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDiquANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 2 mois suivant l'ouverture du flacon.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/388/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sebivo 20 mg/ml [uniquement sur la boîte]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D [uniquement sur la boîte]

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS [uniquement sur la boîte]

PC:
SN:
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Sebivo 600 mg comprimés pelliculés Telbivudine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Sebivo et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sebivo
3. Comment prendre Sebivo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Sebivo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sebivo et dans quel cas est-il utilisé

Sebivo contient la substance active telbivudine. Sebivo appartient à un groupe de médicaments appelés médicaments antiviraux, qui sont utilisés pour traiter les infections causées par des virus.

Sebivo est utilisé pour traiter les adultes atteints d'une hépatite B chronique. L'initiation d'un traitement par Sebivo doit être envisagée s'il n'est pas possible ou inapproprié d'utiliser un autre médicament qui est moins susceptible d'entraîner une résistance au virus de l'hépatite B. Votre médecin décidera du traitement le plus adapté à votre situation.

L'hépatite B résulte d'une infection par le virus de l'hépatite B, qui se multiplie dans le foie et cause une altération de celui-ci. Le traitement par Sebivo réduit la quantité de virus de l'hépatite B présents dans l'organisme en bloquant sa multiplication, ce qui permet de diminuer l'altération du foie et d'améliorer la fonction hépatique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sebivo

Ne prenez jamais Sebivo

- si vous êtes allergique à la telbivudine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes traité par un interféron alpha pégylé ou standard (voir « Prise d'autres médicaments »).

Si cette situation s'applique à vous, **ne prenez pas Sebivo. Parlez-en à votre médecin.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Sebivo :

- si vous avez ou avez eu des problèmes rénaux. Votre médecin peut vous prescrire des examens de laboratoire afin de vérifier que vos reins fonctionnent correctement avant et pendant le traitement. En fonction des résultats de ces examens votre médecin peut vous conseiller de changer la fréquence de la prise de Sebivo.
- si vous avez une cirrhose du foie (une atteinte importante aboutissant à l'apparition de « cicatrices » dans le foie). Dans ce cas, votre médecin vous suivra plus étroitement.
- si vous avez eu une transplantation hépatique.
- si vous prenez des médicaments pouvant causer des troubles musculaires (en cas d'incertitude, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien).
- si vous êtes porteur du VIH, du virus de l'hépatite C ou D, ou si vous êtes traité par des médicaments antiviraux.

Si une de ces situations s'applique à vous, **informez-en votre médecin avant de prendre Sebivo**.

Pendant le traitement par Sebivo :

- Sebivo peut provoquer une faiblesse musculaire ou des douleurs musculaires persistantes et inexpliquées (myopathie). Ces symptômes musculaires peuvent évoluer et devenir graves, conduisant dans certains cas à des atteintes musculaires sévères avec destruction des cellules musculaires (rhabdomyolyse) qui peuvent entraîner des lésions rénales.
- De façon peu fréquente, Sebivo peut induire un engourdissement, des fourmillements, une douleur et/ou une sensation de brûlure dans les bras et/ou les jambes (neuropathie périphérique).

Si vous présentez l'un de ces symptômes au cours de votre traitement par Sebivo, **contactez immédiatement votre médecin**.

Autres effets indésirables liés à ce type de médicament

Sebivo peut provoquer un excès d'acide lactique dans le sang (acidose lactique) souvent associé à une augmentation de la taille du foie (hépatomégalie). L'acidose lactique est un effet indésirable rare mais grave, pouvant occasionnellement être fatal. Votre médecin vous suivra régulièrement durant votre traitement par Sebivo. Pendant la prise de Sebivo, si vous souffrez de douleurs musculaires, de douleurs abdominales sévères et persistantes s'accompagnant de nausées et de vomissements, de troubles respiratoires sévères et persistants, d'une très grande fatigue ou d'inconfort abdominal, **veuillez contacter immédiatement votre médecin**.

Certaines personnes peuvent présenter des symptômes hépatiques graves lorsqu'elles arrêtent de prendre des médicaments comme Sebivo. Votre médecin surveillera votre état de santé et prescrira régulièrement des prises de sang afin de contrôler l'état de votre foie après que vous ayez arrêté le traitement par Sebivo. Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des symptômes nouveaux ou inhabituels après avoir arrêté le traitement par Sebivo (voir « Si vous arrêtez de prendre Sebivo » dans la rubrique 3 de cette notice).

Faites attention de ne pas infecter d'autres personnes

Même si vous prenez Sebivo, vous pouvez toujours transmettre le virus de l'hépatite B (VHB) à d'autres personnes, par contact sexuel, ou par exposition à du sang ou à d'autres fluides corporels contaminés. Si vous avez des rapports sexuels avec un partenaire qui n'est pas immunisé contre l'hépatite B, utilisez toujours des préservatifs et évitez tout autre échange de fluides corporels. Ne partagez jamais les aiguilles. Ne partagez pas vos effets personnels pouvant avoir été en contact avec du sang ou des fluides corporels, tels que les brosses à dents ou les lames de rasoir. Un vaccin est disponible pour prévenir l'infection par le VHB.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Sebivo n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Sebivo

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Sebivo s'éliminant principalement par voie rénale dans les urines, votre médecin ou pharmacien a besoin de s'informer sur les autres médicaments que vous prenez, car certains médicaments peuvent porter atteinte à vos reins.

Ne prenez pas Sebivo si vous êtes traité par un interféron alpha pégylé ou standard (voir « Ne prenez jamais Sebivo ») ; en effet l'association de ces médicaments peut augmenter le risque que vous développiez une neuropathie périphérique (engourdissement, fourmillement, et/ou sensations de brûlure dans les bras et/ou dans les jambes). Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes traité par un interféron.

Grossesse et allaitement

- N'utilisez pas Sebivo pendant la grossesse, sauf en cas de recommandations par votre médecin. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous expliquera quels sont les risques potentiels induits par la prise de Sebivo pendant la grossesse.
- Si vous êtes porteuse du virus de l'hépatite B et si vous êtes enceinte, demandez à votre médecin comment protéger au mieux votre bébé. Sebivo peut diminuer le risque de transmission du virus de l'hépatite B à votre bébé pendant la grossesse s'il est pris en association à l'immunoglobuline de l'Hépatite B et au vaccin contre l'Hépatite B.
- N'allaitiez pas durant le traitement par Sebivo. Prévenez votre médecin si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sebivo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous avez des sensations de vertiges alors que vous prenez ce médicament, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines.

3. Comment prendre Sebivo

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Quelle dose de Sebivo faut-il prendre ?

La dose recommandée de Sebivo est de 1 comprimé de 600 mg une fois par jour. Prenez le comprimé chaque jour au même moment de la journée.

Le comprimé peut être pris avec ou sans aliments. Avalez le comprimé en entier avec un peu d'eau. Ne mâchez pas, ne le cassez pas ou ne l'écrasez pas.

Si vous avez des problèmes rénaux, il est possible que vous deviez prendre Sebivo moins souvent. Informez votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes rénaux.

Combien de temps faut-il prendre Sebivo ?

Continuez à prendre Sebivo tous les jours pendant toute la durée indiquée par votre médecin. Ne modifiez pas votre dose, et n'arrêtez pas la prise de Sebivo sans en parler avec votre médecin. Ce médicament est prévu pour un traitement au long cours, qui pourrait durer des mois, voire des années. Votre médecin surveillera régulièrement votre état de santé afin de contrôler que le traitement a l'effet souhaité.

Si vous avez pris plus de Sebivo que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Sebivo ou si quelqu'un d'autre a pris vos comprimés par erreur, consultez immédiatement votre médecin ou rendez-vous dans un hôpital. Emportez la boîte de comprimés avec vous et montrez-la à votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Sebivo

- Si vous oubliez de prendre une dose de Sebivo, prenez-la dès que vous vous en apercevez et prenez la prochaine dose prévue au moment habituel.
- Cependant, s'il y a moins de 4 heures avant la prochaine dose, ne prenez pas le comprimé oublié et prenez le comprimé suivant au moment habituel.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Ceci peut augmenter le risque d'effets indésirables. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Sebivo

L'arrêt du traitement par Sebivo peut entraîner une aggravation de votre hépatite B, c'est-à-dire une progression de la maladie et des résultats d'examens anormaux (augmentation de la charge virale, augmentation du taux d'ALAT). N'arrêtez pas le traitement par Sebivo, sauf si votre médecin vous dit de le faire. Veillez à toujours avoir du Sebivo pendant votre traitement.

Votre médecin surveillera votre état de santé et prescrira régulièrement des prises de sang afin de contrôler l'état de votre foie après que vous ayez arrêté le traitement par Sebivo car votre hépatite B peut s'aggraver ou devenir très sévère après l'arrêt du traitement. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes nouveaux ou inhabituels après l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves :

- Faiblesse ou douleur musculaire persistante
- Engourdissement, fourmillements, douleur et/ou sensation de brûlure dans les bras et/ou les jambes.

Si vous présentez l'un de ces symptômes, **appelez immédiatement votre médecin.**

Sebivo peut aussi provoquer d'autres effets indésirables :

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Sensations vertigineuses, maux de tête
- Toux
- Diarrhées, nausées, douleur à l'estomac (abdominale)
- Éruption cutanée étendue
- Fatigue
- Résultats d'analyses de sang montrant des taux élevés de certaines enzymes hépatiques (par exemple ALAT, ASAT), d'amylase, de lipase ou de créatine phosphokinase.

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Douleurs articulaires
- Faiblesse ou douleur musculaire persistante (myopathie/myosite), crampes musculaires
- Douleur du dos, du cou et du flanc
- Engourdissement, fourmillements, douleur et/ou sensation de brûlure dans les bras et/ou les jambes ou autour de la bouche
- Douleur dans le bas du dos ou de la hanche qui peut irradier la jambe (sciatique)
- Trouble du goût
- Sensation de malaise.

Rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- Taux anormalement élevés d'acide lactique dans le sang (acidose lactique)
- Atteintes musculaires sévères avec destruction des cellules musculaires (rhabdomyolyse).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Sebivo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si l'emballage est endommagé ou si vous remarquez des signes visibles de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Sebivo

- La substance active est la telbivudine. Chaque comprimé contient 600 mg de telbivudine.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane (E171), talc, macrogol.

Comment se présente Sebivo et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Sebivo sont ovales, blancs à légèrement jaunâtres et portent l'inscription « LDT » sur une face.

Les comprimés pelliculés de Sebivo sont présentés dans des boîtes de 28 ou 98 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 211 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 276 69 8370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée, est :

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Notice : Information de l'utilisateur

Sebivo 20 mg/ml solution buvable Telbivudine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Sebivo et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sebivo
3. Comment prendre Sebivo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Sebivo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sebivo et dans quel cas est-il utilisé

Sebivo contient la substance active telbivudine. Sebivo appartient à un groupe de médicaments appelés médicaments antiviraux, qui sont utilisés pour traiter les infections causées par des virus.

Sebivo est utilisé pour traiter les adultes atteints d'une hépatite B chronique. L'initiation d'un traitement par Sebivo doit être envisagée s'il n'est pas possible ou inapproprié d'utiliser un autre médicament qui est moins susceptible d'entraîner une résistance au virus de l'hépatite B. Votre médecin décidera du traitement le plus adapté à votre situation.

L'hépatite B résulte d'une infection par le virus de l'hépatite B, qui se multiplie dans le foie et cause une altération de celui-ci. Le traitement par Sebivo réduit la quantité de virus de l'hépatite B présents dans l'organisme en bloquant sa multiplication, ce qui permet de diminuer l'altération du foie et d'améliorer la fonction hépatique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sebivo

Ne prenez jamais Sebivo

- si vous êtes allergique à la telbivudine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes traité par un interféron alpha pégylé ou standard (voir « Prise d'autres médicaments »).

Si cette situation s'applique à vous, **ne prenez pas Sebivo. Parlez-en à votre médecin.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Sebivo :

- si vous avez ou avez eu des problèmes rénaux. Votre médecin peut vous prescrire des examens de laboratoire afin de vérifier que vos reins fonctionnent correctement avant et pendant le traitement. En fonction des résultats de ces examens votre médecin peut vous conseiller de changer la fréquence de la prise de Sebivo.
- si vous avez une cirrhose du foie (une atteinte importante aboutissant à l'apparition de « cicatrices » dans le foie). Dans ce cas, votre médecin vous suivra plus étroitement.
- si vous avez eu une transplantation hépatique.
- si vous prenez des médicaments pouvant causer des troubles musculaires (en cas d'incertitude, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien).
- si vous êtes porteur du VIH, du virus de l'hépatite C ou D, ou si vous êtes traité par des médicaments antiviraux.

Si une de ces situations s'applique à vous, **informez-en votre médecin avant de prendre Sebivo**.

Pendant le traitement par Sebivo :

- Sebivo peut provoquer une faiblesse musculaire ou des douleurs musculaires persistantes et inexpliquées (myopathie). Ces symptômes musculaires peuvent évoluer et devenir graves, conduisant dans certains cas à des atteintes musculaires sévères avec destruction des cellules musculaires (rhabdomyolyse) qui peuvent entraîner des lésions rénales.
- De façon peu fréquente, Sebivo peut induire un engourdissement, des fourmillements, une douleur et/ou une sensation de brûlure dans les bras et/ou les jambes (neuropathie périphérique).

Si vous présentez l'un de ces symptômes au cours de votre traitement par Sebivo, **contactez immédiatement votre médecin**.

Autres effets indésirables liés à ce type de médicament

Sebivo peut provoquer un excès d'acide lactique dans le sang (acidose lactique) souvent associé à une augmentation de la taille du foie (hépatomégalie). L'acidose lactique est un effet indésirable rare mais grave, pouvant occasionnellement être fatal. Votre médecin vous suivra régulièrement durant votre traitement par Sebivo. Pendant la prise de Sebivo, si vous souffrez de douleurs musculaires, de douleurs abdominales sévères et persistantes s'accompagnant de nausées et de vomissements, de troubles respiratoires sévères et persistants, d'une très grande fatigue ou d'inconfort abdominal, **veuillez contacter immédiatement votre médecin**.

Certaines personnes peuvent présenter des symptômes hépatiques graves lorsqu'elles arrêtent de prendre des médicaments comme Sebivo. Votre médecin surveillera votre état de santé et prescrira régulièrement des prises de sang afin de contrôler l'état de votre foie après que vous ayez arrêté le traitement par Sebivo. Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des symptômes nouveaux ou inhabituels après avoir arrêté le traitement par Sebivo (voir « Si vous arrêtez de prendre Sebivo » dans la rubrique 3 de cette notice).

Faites attention de ne pas infecter d'autres personnes

Même si vous prenez Sebivo, vous pouvez toujours transmettre le virus de l'hépatite B (VHB) à d'autres personnes, par contact sexuel, ou par exposition à du sang ou à d'autres fluides corporels contaminés. Si vous avez des rapports sexuels avec un partenaire qui n'est pas immunisé contre l'hépatite B, utilisez toujours des préservatifs et évitez tout autre échange de fluides corporels. Ne partagez jamais les aiguilles. Ne partagez pas vos effets personnels pouvant avoir été en contact avec du sang ou des fluides corporels, tels que les brosses à dents ou les lames de rasoir. Un vaccin est disponible pour prévenir l'infection par le VHB.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Sebivo n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Sebivo

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Sebivo s'éliminant principalement par voie rénale dans les urines, votre médecin ou pharmacien a besoin de s'informer sur les autres médicaments que vous prenez, car certains médicaments peuvent porter atteinte à vos reins.

Ne prenez pas Sebivo si vous êtes traité par un interféron alpha pégylé ou standard (voir « Ne prenez jamais Sebivo ») ; en effet l'association de ces médicaments peut augmenter le risque que vous développiez une neuropathie périphérique (engourdissement, fourmillement, et/ou sensations de brûlure dans les bras et/ou dans les jambes). Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes traité par un interféron.

Grossesse et allaitement

- N'utilisez pas Sebivo pendant la grossesse, sauf en cas de recommandations par votre médecin. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous expliquera quels sont les risques potentiels induits par la prise de Sebivo pendant la grossesse.
- Si vous êtes porteuse du virus de l'hépatite B et si vous êtes enceinte, demandez à votre médecin comment protéger au mieux votre bébé. Sebivo peut diminuer le risque de transmission du virus de l'hépatite B à votre bébé pendant la grossesse s'il est pris en association à l'immunoglobuline de l'Hépatite B et au vaccin contre l'Hépatite B.
- N'allaitiez pas durant le traitement par Sebivo. Prévenez votre médecin si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sebivo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous avez des sensations de vertiges alors que vous prenez ce médicament, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines.

Sebivo contient du sodium

La solution buvable de Sebivo contient environ 47 mg de sodium pour une dose de 600 mg (30 ml). Si votre apport en sodium est contrôlé, demandez conseil à votre médecin.

3. Comment prendre Sebivo

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Quelle dose de Sebivo faut-il prendre ?

La dose recommandée de Sebivo est de 30 ml de solution buvable (600 mg de telbivudine) une fois par jour. Prenez Sebivo chaque jour au même moment de la journée. Sebivo peut être pris avec ou sans aliments.

Pour les instructions complètes concernant la prise de Sebivo, se référer à la rubrique « Instructions d'utilisation » à la fin de cette notice.

Retirez le gobelet-doseur et ouvrez le flacon. Versez lentement et avec précaution la solution du flacon dans le gobelet-doseur jusqu'à atteindre la quantité prescrite. Avalez immédiatement la totalité du contenu du gobelet-doseur.

Si vous ne pouvez pas mesurer précisément la quantité prescrite avec le gobelet-doseur seul, utilisez la seringue pour administration orale. Les instructions détaillées pour son utilisation figurent dans la rubrique « Instructions d'utilisation ».

Votre dose peut être diminuée si vous avez des problèmes au niveau du rein. Informez votre médecin si vous avez, ou avez déjà eu des problèmes au niveau du rein.

Combien de temps faut-il prendre Sebivo ?

Continuez à prendre Sebivo tous les jours pendant toute la durée indiquée par votre médecin. Ne modifiez pas votre dose, et n'arrêtez pas la prise de Sebivo sans en parler avec votre médecin. Ce médicament est prévu pour un traitement au long cours, qui pourrait durer des mois, voire des années. Votre médecin surveillera régulièrement votre état de santé afin de contrôler que le traitement a l'effet souhaité.

Si vous avez pris plus de Sebivo que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Sebivo ou si quelqu'un d'autre a pris votre solution buvable par erreur, consultez immédiatement votre médecin ou rendez-vous dans un hôpital. Emportez la boîte avec vous et montrez-la à votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Sebivo

- Si vous oubliez de prendre une dose de Sebivo, prenez-la dès que vous vous en apercevez et prenez la prochaine dose prévue au moment habituel.
- Cependant, s'il y a moins de 4 heures avant la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la suivante au moment habituel.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Ceci peut augmenter le risque d'effets indésirables. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Sebivo

L'arrêt du traitement par Sebivo peut entraîner une aggravation de votre hépatite B, c'est-à-dire une progression de la maladie et des résultats d'examens anormaux (augmentation de la charge virale, augmentation du taux d'ALAT). N'arrêtez pas le traitement par Sebivo, sauf si votre médecin vous dit de le faire. Veillez à toujours avoir du Sebivo pendant votre traitement.

Votre médecin surveillera votre état de santé et prescrira régulièrement des prises de sang afin de contrôler l'état de votre foie après que vous ayez arrêté le traitement par Sebivo car votre hépatite B peut s'aggraver ou devenir très sévère après l'arrêt du traitement. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes nouveaux ou inhabituels après l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves :

- Faiblesse ou douleur musculaire persistante
- Engourdissement, fourmillements, douleur et/ou sensation de brûlure dans les bras et/ou les jambes.

Si vous présentez l'un de ces symptômes, **appelez immédiatement votre médecin.**

Sebivo peut aussi provoquer d'autres effets indésirables :

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Sensations vertigineuses, maux de tête
- Toux
- Diarrhées, nausées, douleur à l'estomac (abdominale)
- Éruption cutanée étendue
- Fatigue
- Résultats d'analyses de sang montrant des taux élevés de certaines enzymes hépatiques (par exemple ALAT, ASAT), d'amylase, de lipase ou de créatine phosphokinase.

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Douleurs articulaires
- Faiblesse ou douleur musculaire persistante (myopathie/myosite), crampes musculaires
- Douleur du dos, du cou et du flanc
- Engourdissement, fourmillements, douleur et/ou sensation de brûlure dans les bras et/ou les jambes ou autour de la bouche
- Douleur dans le bas du dos ou de la hanche qui peut irradier la jambe (sciaticue)
- Trouble du goût
- Sensation de malaise.

Rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- Taux anormalement élevés d'acide lactique dans le sang (acidose lactique)
- Atteintes musculaires sévères avec destruction des cellules musculaires (rhabdomyolyse).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Sebivo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler.

Utiliser dans les 2 mois suivant l'ouverture du flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Sebivo

- La substance active est la telbivudine. 30 ml de solution buvable contiennent 600 mg de telbivudine.
- Les autres composants sont : acide benzoïque, saccharine sodique, arôme fruit de la passion, hydroxyde de sodium, acide citrique anhydre, eau.

Comment se présente Sebivo et contenu de l'emballage extérieur

Sebivo 20 mg/ml solution buvable se présente sous la forme d'une solution de 300 ml limpide, incolore à jaune pâle dans un flacon en verre brun avec un bouchon de sécurité enfant en polypropylène blanc incluant un disque de scellage en polyéthylène et un anneau d'inviolabilité. La boîte contient un gobelet-doseur en polypropylène avec des graduations gravées de 5 à 30 ml, des fioles de 5 ml et une seringue pour administration orale en polypropylène graduée de 1 ml à 10 ml, en 0,5 ml.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 78

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 175 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 897 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 15 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

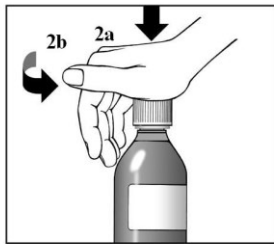
INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Lire attentivement ces instructions pour savoir comment utiliser la solution de façon appropriée.



1. Flacon contenant la solution buvable.
2. Bouchon de sécurité enfant à vis avec anneau d'invulnérabilité. Toujours reboucher le flacon avec le bouchon après utilisation.
3. Gobelet-doseur permettant de mesurer la dose. Toujours replacer le gobelet-doseur sur le bouchon après utilisation et rinçage.
4. Seringue pour administration orale permettant de mesurer les doses qui ne peuvent être mesurées précisément avec le gobelet.

Préparation de la dose en utilisant le gobelet-doseur

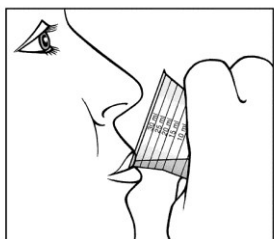


1. Retirer le gobelet-doseur.
2. Pour ouvrir le flacon, enfiler (2a) et tourner (2b) vers la gauche en même temps le bouchon de sécurité enfant.

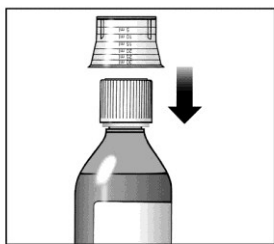


3. Avant de verser la solution dans le gobelet, repérer la marque de la graduation appropriée afin d'éviter tout gaspillage de produit.
Positionner le gobelet à hauteur des yeux, verser lentement et avec précaution la quantité de solution prescrite, du flacon dans le gobelet-doseur jusqu'à ce que la solution atteigne le haut de la graduation appropriée.

Remarque: Si la quantité versée dans le gobelet dépasse la dose prévue, vider l'excès de solution dans l'évier. Ne pas le reverser dans le flacon.

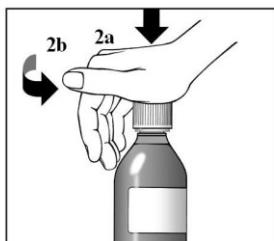


4. Boire la solution ou l'administrer au patient immédiatement.
5. Fermer le flacon en revissant le bouchon à fond.

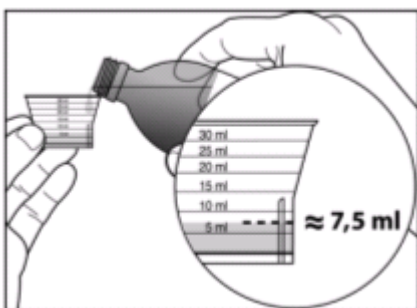


6. Rincer immédiatement le gobelet-doseur avec de l'eau.
7. Vider l'eau du gobelet-doseur, l'essuyer avec un tissu propre et le replacer sur le bouchon.

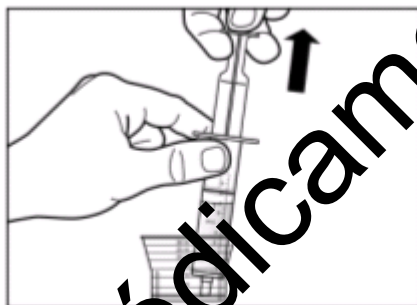
Préparation d'une dose de 6 ml en utilisant la seringue pour administration orale



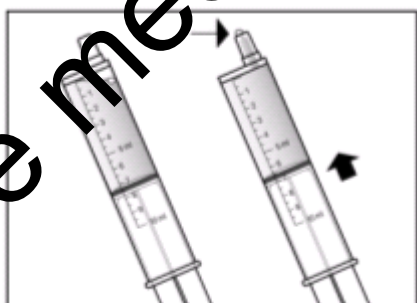
1. Retirer le gobelet-doseur.
2. Pour ouvrir le flacon, enfoncer (2a) et tourner (2b) vers la gauche en même temps le bouchon de sécurité enfant.



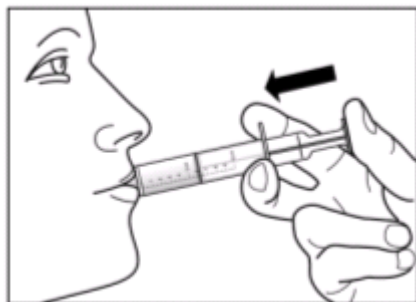
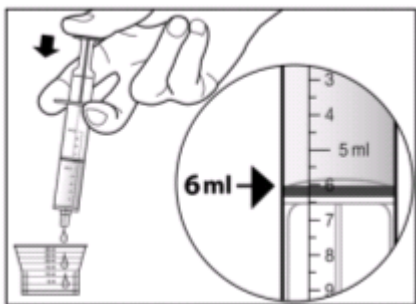
3. Avant de verser la solution dans le gobelet, repérer la position des graduations 5 et 10 ml afin d'éviter tout gaspillage de produit.
Positionner le gobelet à hauteur des yeux, verser lentement et avec précaution la solution du flacon dans le gobelet-doseur jusqu'à ce que la solution arrive à mi-chemin entre les graduations 5 et 10 ml.



4. Prélever la totalité de la solution du gobelet avec la seringue.



5. Retourner la seringue en position verticale et incliner la légèrement afin que les bulles d'air remontent vers le haut.
6. Pousser le piston lentement et avec précaution pour éliminer l'air jusqu'à ce qu'une goutte de solution apparaisse.



7. Placer la seringue au-dessus du gobelet.
8. Pousser le piston lentement et avec précaution jusqu'à ce que la solution atteigne la graduation 6 ml.

9. Avaler immédiatement la solution directement à l'aide de la seringue.
10. Vider à l'évier le reste de solution présent dans le gobelet. Ne pas le verser dans le flacon en raison du risque de contamination.
11. Refermer soigneusement le flacon.
12. Rincer le gobelet et la seringue avec de l'eau.
13. Essuyer le gobelet avec un tissu propre et le replacer sur le bouchon du flacon.
14. Laisser la seringue sécher à l'air libre et la ranger avec le flacon.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le PSUR concernant la telbivudine, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Sur la base d'une revue cumulative des données du PSUR soumise par le titulaire de l'AMM, un total de 96 cas d'acidose lactique a été rapporté avec la telbivudine, incluant 54 cas comme événement secondaire à une pathologie grave sous-jacente tel que rhabdomyolyse ou myopathie et 26 cas sans cause primitive évidente, bien qu'une élévation du taux de CPK était souvent associée. De plus, un cas publié d'acidose lactique réfractaire grave a été rapporté pendant la période du PSUR chez un patient recevant de la telbivudine en monothérapie et en l'absence de pathologie grave sous-jacente. En cumulatif, sept cas fatals d'acidose lactique ont été enregistrés incluant 6 cas pour lesquels l'acidose lactique a été rapportée comme symptôme ou secondaire à une rhabdomyolyse. Globalement, il est admis qu'il reste difficile de clairement conclure si l'acidose lactique entraîne des événements musculaires ou si l'acidose lactique fait suite à l'atteinte musculaire.

Sur la base des données disponibles, le PRAC considère que le RCP de la telbivudine doit être mis à jour afin de renforcer la précaution actuelle en section 4.4 du RCP sur l'acidose lactique, notamment en soulignant l'issue fatale potentielle de l'acidose lactique induite par la telbivudine dans un contexte de rhabdomyolyse, et afin de supprimer l'information en section 4.8 du RCP qui indique que l'acidose lactique a été rapportée avec la telbivudine exclusivement comme un événement secondaire (puisque ce n'est pas toujours le cas).

En conséquence, au regard des données présentées dans le PSUR évalué, le PRAC considère que des modifications de l'information du produit des médicaments contenant de la telbivudine sont nécessaires.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la telbivudine, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du médicament contenant la telbivudine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées de l'information sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.