

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sebivo 600 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de telbivudina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, branco a ligeiramente amarelado, oval, com “LBT” gravado num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sebivo é indicado no tratamento da hepatite B crónica em doentes adultos com doença hepática compensada e evidência de replicação viral, níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) persistentemente elevados e evidência histológica de inflamação ativa e/ou fibrose.

O início do tratamento com Sebivo apenas deve ser considerado quando a utilização de um agente antiviral alternativo com uma barreira genética para resistência superior não esteja disponível ou não seja apropriado.

Ver secção 5.1 para detalhes do estudo e das características específicas da população de doentes nos quais se baseia esta indicação.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da hepatite B crónica.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de Sebivo são 600 mg (um comprimido) uma vez por dia.

Sebivo solução oral pode ser uma opção para doentes que tenham dificuldade em deglutir comprimidos.

Monitorização durante o tratamento

A resposta à terapêutica à semana 24 demonstrou ser indicativa da resposta a longo termo (ver Tabela 7 na secção 5.1). Os níveis de ADN VHB devem ser monitorizados às 24 semanas de tratamento para assegurar a supressão viral completa (ADN VHB inferior a 300 cópias/ml). Para doentes com ADN VHB detetável após 24 semanas de terapêutica, deve ser considerada modificação do tratamento.

Deve ser feita a monitorização do ADN VHB a cada 6 meses para assegurar a resposta continuada. Se o doente tiver um teste positivo para ADN VHB a qualquer momento após a resposta inicial, deve ser considerada a modificação do tratamento. A terapêutica ótima deve ser orientada pela avaliação da resistência.

Duração do tratamento

A duração adequada do tratamento não é conhecida. A descontinuação do tratamento deve ser considerada nos seguintes casos:

- Em doentes AgHBe-positivo sem cirrose, o tratamento deve ser administrado durante pelo menos 6-12 meses após a seroconversão AgHBe (perda de AgHBe e perda de ADN VHB com deteção de anticorpos anti-Hbe) ser confirmada ou até à seroconversão AgHbs ou até haver evidência de perda de eficácia. Os níveis de ALT e ADN VHB devem ser monitorizados regularmente após a descontinuação do tratamento para detetar qualquer recidiva viral.
- Em doentes AgHBe -negativo sem cirrose, o tratamento deve ser administrado pelo menos até à seroconversão AgHbs ou até que exista evidência de perda de eficácia. Com tratamento prolongado durante mais de 2 anos, recomenda-se uma reavaliação regular para confirmar que a continuação da terapêutica selecionada se mantém adequada para o doente.

Doses esquecidas

Se uma dose for esquecida, o doente pode tomar a dose esquecida somente até 4 horas antes da dose seguinte. A próxima dose deve ser tomada à hora habitual.

Idosos (idade superior a 65 anos)

Não existem dados disponíveis que sustentem uma recomendação posológica específica para doentes com mais de 65 anos (ver secção 4.4).

Disfunção renal

Não é necessário ajuste da dose recomendada de telbivudina em doentes com depuração da creatinina ≥ 50 ml/min. É necessário ajuste posológico em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min, incluindo aqueles com doença renal de fase terminal (DRT) em hemodiálise. É recomendada uma redução da dose diária de Sebivo solução oral, como descrito na Tabela 1. Caso não seja possível usar-se a solução oral, como alternativa pode usar-se Sebivo comprimidos revestidos por película e a posologia deve ser ajustada aumentando o intervalo posológico entre as tomas, como descrito na Tabela 1.

Tabela 1 Ajuste do regime posológico de Sebivo em doentes com disfunção renal

Depuração da creatinina (ml/min)	Telbivudina 20 mg/ml solução oral Ajuste de dose diário	Telbivudina 600 mg comprimidos revestidos por película Ajuste posológico alternativo** com intervalos de dosagem maiores
≥ 50	600 mg (30 ml) uma vez por dia	600 mg uma vez por dia
30-49	400 mg (20 ml) uma vez por dia	600 mg uma vez de 48 em 48 horas
< 30 (não necessitando de diálise)	200 mg (10 ml) uma vez por dia	600 mg uma vez de 72 em 72 horas
DRT*	120 mg (6 ml) uma vez por dia	600 mg uma vez de 96 em 96 horas

* Doença renal de fase terminal

** No caso do uso da solução oral não ser possível

As modificações de dose propostas são baseadas em extrapolação e podem não ser as adequadas. A segurança e efetividade destas orientações de ajuste posológico não foram clinicamente avaliadas. Assim, é recomendada monitorização clínica nestes doentes.

Doentes com doença renal de fase terminal

Em doentes com DRT, Sebivo deve ser administrado após a hemodiálise (ver secção 5.2).

Disfunção hepática

Não é necessário ajuste da dose recomendada de Sebivo em doentes com disfunção hepática (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Sebivo na população pediátrica não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Sebivo deve ser tomado por via oral, com ou sem alimentos. O comprimido não deve ser mastigado, dividido ou esmagado.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Associação de telbivudina com interferão peguilado alfa ou padrão (*standard*) (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

São relativamente frequentes exacerbações agudas graves da hepatite B crónica, que são caracterizadas por aumento transitório da ALT sérica. Após o início do tratamento antiviral, a ALT sérica pode aumentar nalguns doentes enquanto os níveis séricos de ADN VHB diminuem (ver secção 4.8). Em média, decorrem 4-5 semanas antes da ocorrência de uma exacerbação em doentes tratados com telbivudina. Em geral, os aumentos da ALT ocorreram com mais frequência em doentes AgHBe-positivo do que em doentes AgHBe-negativo. Em doentes com doença hepática compensada, este aumento da ALT sérica não é geralmente acompanhada por níveis elevados de bilirrubina sérica ou por outros sinais de descompensação hepática. O risco de descompensação hepática – e de uma subsequente exacerbação da hepatite – pode ser elevado em doentes com cirrose. Estes doentes devem assim ser cuidadosamente monitorizados.

Foram também notificados das exacerbações da hepatite em doentes que tinham terminado o tratamento da hepatite B. Os aumentos da ALT pós-tratamento estão normalmente associadas com aumento dos níveis séricos de ADN VHB, e a maioria destes casos mostraram ser autolimitados. Contudo, existiram também notificações de exacerbações graves – e por vezes fatais – após o tratamento. Assim, a função hepática deve ser cuidadosamente monitorizada em intervalos regulares quer mediante acompanhamento clínico quer laboratorial durante pelo menos 6 meses após a descontinuação do tratamento para a hepatite B.

Acidose láctica

Foram notificados casos raros de acidose láctica com telbivudina. Os casos foram mais frequentemente secundários a outras condições graves (por ex.: rabdomiólise) e/ou associados com eventos relacionados com músculos (por ex.: miopatia, miosite). Quando secundários a outras condições, alguns casos foram também associados com pancreatite, insuficiência hepática/esteatose hepática e insuficiência renal. Nalguns casos foram notificados desfechos fatais quando a acidose láctica foi secundária a rabdomiólise. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

O tratamento com telbivudina deve ser descontinuado caso ocorra acidose metabólica/láctica de etiologia desconhecida. Sintomas digestivos benignos, tais como náuseas, vômitos e dor abdominal, podem ser indicativos do desenvolvimento de acidose láctica.

Efeitos musculares

Foram notificados casos de miopatia e mialgia com o uso de telbivudina, algumas semanas a meses após o início do tratamento (ver secção 4.8). Foram notificados casos de rabdomiólise durante o uso da telbivudina após comercialização (ver secção 4.8).

A presença de miopatia, definida como dores musculares persistentes inexplicadas e/ou fraqueza muscular independente do grau de aumento dos níveis de creatinina quinase (CK), deve ser considerada em qualquer doente com mialgias difusas, inexplicadas, sensibilidade muscular, fraqueza muscular ou miosite (definida como miopatia com evidência histológica de dano muscular). Os doentes devem ser instruídos para notificar imediatamente quaisquer dores musculares persistentes inexplicadas, dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Se for notificado qualquer um destes sintomas, deve ser realizado um exame muscular detalhado para avaliar a função muscular. A terapêutica com telbivudina deve ser descontinuada caso seja diagnosticada miopatia.

Não se sabe se o risco de miopatia durante o tratamento com telbivudina aumenta com a administração concomitante de outros medicamentos associados com miopatia (p.e. estatinas, fibratos ou ciclosporina). Os médicos que considerem o tratamento concomitante com outros agentes associados com miopatia devem ponderar cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos e devem monitorizar os doentes para quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de miopatia.

Neuropatia periférica

A neuropatia periférica foi notificada pouco frequentemente em doentes tratados com telbivudina. Se se suspeitar de neuropatia periférica, o tratamento com telbivudina deve ser reconsiderado (ver secção 4.8).

Foi observado num estudo um aumento do risco de ocorrência de neuropatia periférica quando a telbivudina e o interferão peguilado alfa-2a foram coadministrados (ver secção 4.5). Não pode excluir-se esse aumento do risco com outros interferões alfa (peguilados ou padrão (*standard*)). Além disso, o benefício da associação da telbivudina com o interferão alfa (peguilado ou *standard*) ainda não se encontra estabelecido. Assim, a associação de telbivudina com interferão peguilado ou *standard* está contraindicada (ver secção 4.3).

Função renal

A telbivudina é principalmente eliminada por excreção renal. Assim, recomenda-se ajuste do intervalo posológico em doentes com depuração da creatinina <50 ml/min, incluindo doentes em hemodiálise. A efetividade do ajuste do intervalo posológico não foi clinicamente avaliada. Assim, a resposta virológica deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes com intervalos posológicos aumentados (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes com cirrose sem descompensação

Devido aos dados limitados disponíveis (cerca de 3% dos doentes incluídos tinham cirrose), a telbivudina deve ser utilizada com especial cuidado em doentes cirróticos. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados no que respeita aos parâmetros clínicos, bioquímicos e virológicos associados à hepatite B durante o tratamento e após a descontinuação do tratamento.

Doentes com cirrose com descompensação

Não existem dados adequados de eficácia e segurança em doentes com cirrose descompensada.

Doentes expostos previamente a análogos nucleosídeos/nucleotídeos

In vitro, a telbivudina não foi ativa contra as estirpes do VHB contendo as mutações rtM204V/rtL180M ou rtM204I (ver secção 5.1). A telbivudina em monoterapia não é uma opção para os doentes com infeção por vírus da hepatite B resistente à lamivudina. É pouco provável que os doentes em que se observou falência virológica quando tratados com lamivudina durante mais de 24 semanas de tratamento beneficiem da telbivudina em monoterapia. Presentemente não existem dados clínicos que permitam avaliar corretamente o benefício e o risco de passar para telbivudina os doentes tratados com lamivudina que atingiram supressão viral com lamivudina.

Não existem dados sobre o tratamento com telbivudina em doentes com vírus da hepatite B resistente ao adefovir com mutações simples do rtN236T ou A181V. Os resultados de ensaios baseados em culturas celulares demonstraram que a substituição A181V associada à resistência ao adefovir apresentou uma suscetibilidade 1,5 a aproximadamente 4 vezes inferior à telbivudina.

Recetores de transplante hepático

A segurança e eficácia da telbivudina em recetores de transplante hepático não são conhecidas.

Idosos

Os estudos clínicos com telbivudina não incluíram um número suficiente de doentes com idade ≥ 65 anos para determinar se estes respondem de forma diferente à dos doentes mais novos. Em geral, deve ter-se precaução quando se prescreve Sebivo a doentes idosos devido à maior frequência na diminuição da função renal, devido a doenças concomitantes ou utilização concomitante de outros medicamentos.

Outras populações especiais

Sebivo não foi estudado em doentes com hepatite B coinfectados (por ex: doentes coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana [VIH], vírus da hepatite C [VHC] ou vírus da hepatite D [VHD]).

Geral

Os doentes devem ser avisados de que o tratamento com Sebivo não demonstrou reduzir o risco de transmissão de VHB a outros indivíduos, através de contacto sexual ou contaminação sanguínea.

Não se recomenda a utilização de telbivudina concomitantemente com lamivudina pois num estudo de Fase II a resposta ao tratamento observada com terapêutica de associação de telbivudina e lamivudina foi inferior à observada com a telbivudina isoladamente.

Não existem atualmente dados de eficácia ou segurança para outras associações antivirais com telbivudina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma vez que a telbivudina é principalmente eliminada por excreção renal, a coadministração de Sebivo com substâncias que afetam a função renal (tais como aminoglicosídeos, diuréticos da ansa, compostos de platina, vancomicina, anfotericina B) pode afetar as concentrações plasmáticas de telbivudina e/ou da substância coadministrada. A combinação de telbivudina com estes medicamentos deve ser usada com precaução. A farmacocinética no estado estacionário da telbivudina manteve-se inalterada após administração de doses múltiplas em associação com lamivudina, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarato, ciclosporina ou interferão peguilado alfa-2a. Adicionalmente, a telbivudina não altera a farmacocinética da lamivudina, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarato ou ciclosporina. Não se pode tirar uma conclusão definitiva no que respeita aos efeitos da telbivudina sobre a farmacocinética do interferão peguilado devido à grande variabilidade interindividual das concentrações de interferão peguilado alfa-2a. Um ensaio clínico que avaliou a associação de telbivudina, 600 mg por dia, com interferão peguilado alfa-2a, 180 microgramas, uma vez por semana, por via subcutânea, indica que esta associação está relacionada a um aumento do risco de desenvolvimento de neuropatia periférica. O mecanismo subjacente a estes acontecimentos não é conhecido (ver secção 4.4). A associação de telbivudina com qualquer produto contendo interferão alfa está contraindicada (ver secção 4.3).

A telbivudina não é um substrato, inibidor ou indutor do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP450) (ver secção 5.2). Assim, o potencial para interações medicamentosas mediadas pelo CYP450 com Sebivo é baixo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Estudos em ratos fêmea e coelhas prenhas mostraram que a telbivudina atravessa a placenta. Nos estudos em coelhas prenhas observou-se a ocorrência de partos prematuros e/ou abortos relacionados com a toxicidade materna.

Dados clínicos limitados (menos de 500 resultados de gravidezes) após a exposição a telbivudina durante o primeiro trimestre da gravidez não revelaram toxicidade de malformações e uma grande quantidade de dados (resultados de mais de 1.000 gravidezes) após a exposição durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez não indicam toxicidade fetal / neonatal.

Sebivo deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício para a mãe e/ou feto compensar o potencial risco para o feto.

A literatura demonstra que a exposição à telbivudina no segundo e/ou terceiro trimestre de gravidez conjuntamente com a administração ao recém-nascido de imunoglobulina da Hepatite B e vacina da Hepatite B reduz o risco de transmissão do VHB de mãe para filho.

Alimentação

A telbivudina é excretada no leite materno em ratos. Não se sabe se a telbivudina é excretada no leite humano. As mulheres não devem amamentar se estiverem a tomar Sebivo.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos da telbivudina na fertilidade masculina ou feminina. Em estudos de toxicologia reprodutiva em animais adultos, a fertilidade diminuiu ligeiramente quando ambos os ratos macho e fêmea receberam telbivudina. As reações adversas na fertilidade foram mais graves num outro estudo em animais juvenis quando ambos os sexos receberam telbivudina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Sebivo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas é essencialmente baseada em dois estudos, NV-02B-007 (GLOBE) e NV-02B-015, nos quais 1.699 doentes com hepatite B crónica receberam tratamento em dupla ocultação com telbivudina 600 mg/dia (n = 847) ou lamivudina (n = 852) durante 104 semanas.

Nos estudos clínicos de 104 semanas, as reações adversas notificadas foram geralmente classificadas como ligeiras ou moderadas quanto à gravidade. As reações adversas mais frequentes foram aumentos da creatina quinase sanguínea de grau 3 ou 4 (6,8%), fadiga (4,4%), cefaleias (3,0%) e náuseas (2,6%).

Resumo tabelado das reações adversas

A Tabela 2 lista as reações adversas de acordo com classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência, usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2 Reações adversas

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Raros*	Acidose láctica
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Tonturas, cefaleias
Pouco frequentes	Neuropatia periférica, disgeusia, hipoestesia, parestesia, ciática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Tosse
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Diarreia, aumento da lipase sérica, náuseas, dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes	Miopatia/miosite, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor de costas, espasmos musculares, dor no pescoço, dor no flanco
Raros*	Rabdomiólise

Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga
Pouco frequentes	Mal-estar
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Aumento da creatina fosfoquinase sérica, aumento da alanina aminotransferase sérica, aumento da amilase sérica
Pouco frequentes	Aumento da aspartato aminotransferase sérica

* Esta reação adversa foi identificada durante a farmacovigilância pós-comercialização mas não foi observada em ensaios clínicos controlados. A categoria de frequência foi estimada a partir de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos à telbivudina em ensaios clínicos (n = 8.914).

Descrição de reações adversas selecionadas

Aumento da creatina quinase

Na análise conjunta dos estudos NV-02B-007 (GLOBE) e NV-02B-015, às 104 semanas de tratamento ocorreram aumentos de grau 3 ou 4 da CK (>7x LSN) em 12,6% dos doentes tratados com telbivudina (n = 847) e 4,0% dos doentes tratados com lamivudina (n = 846). A maioria dos aumentos da CK foram assintomáticas e os valores da CK decresceram especificamente por altura da consulta seguinte ou com a continuação do tratamento.

Aumentos da ALT

A incidência durante o tratamento de aumentos de alanina aminotransferase (ALT) nos dois braços de tratamento de acordo com a definição da AASLD (Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas) (aumento da ALT >2x valor basal e >10x LSN) é descrita mais detalhadamente na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3 Resumo do aumento da ALT durante o tratamento – Análise conjunta dos estudos NV-02B-007 (GLOBE) e NV-02B-015

Aumento da ALT: aumento da ALT >2x valor basal e >10x LSN	Lamivudina n/N (%)	Telbivudina n/N (%)
Total	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Valor basal até à semana 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Semana 24 até ao fim do estudo	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Recomenda-se a monitorização periódica da função hepática durante o tratamento (ver secção 4.4).

Exacerbações da hepatite B após a descontinuação do tratamento

Foram notificadas exacerbações agudas graves da hepatite B em doentes que descontinuaram a terapêutica anti-hepatite B incluindo com telbivudina (ver secção 4.4).

A incidência após o tratamento do aumento da alanina aminotransferase (ALT) nos dois braços de tratamento é descrita mais detalhadamente abaixo na Tabela 4.

Tabela 4 Resumo do aumento da ALT (UI/L) após tratamento – Análise conjunta dos estudos NV-02B-007 (GLOBE) e NV-02B-015

	Lamivudina	Telbivudina
Aumento da ALT	n/N (%)	n/N (%)
Aumento da ALT >2x valor basal e >10x LSN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Resultados às 208 semanas

Após 104 semanas de terapêutica com telbivudina, 78% dos doentes (530/680) do estudo NV-02B-007 (GLOBE) e 82% (137/167) dos doentes do estudo NV-02B-015 foram incluídos no estudo de extensão CLDT600A2303 (ver secção 5.1) para continuação do tratamento até às 208 semanas. A população de segurança de longo termo consistiu em 655 doentes, incluindo 518 do estudo NV-02B-007 (GLOBE) e 137 do estudo NV-02B-015. O perfil global de segurança da análise conjunta até às 104 e 208 semanas foi semelhante. Ocorreram aumentos da CK de grau 3 ou maiores em 15,9% dos doentes tratados com telbivudina durante 208 semanas. A maioria dos aumentos de CK de grau 3 ou 4 foram assintomáticas e transitórias.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem intencional com telbivudina, mas um indivíduo recebeu uma sobredosagem não intencional que foi assintomática. As doses testadas de até 1.800 mg/dia, três vezes superiores à dose diária recomendada, foram bem toleradas. Não foi determinada uma dose máxima tolerada de telbivudina. Em caso de sobredosagem, Sebivo deve ser descontinuado e aplicadas as medidas de suporte geral adequadas, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para utilização sistêmica, nucleósidos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AF11

Mecanismo de ação

A telbivudina é um análogo nucleósido da timidina sintético com atividade contra a ADN VHB polimerase. É fosforilada eficientemente pelas quinases celulares para a forma trifosfato ativa, que tem uma semi-vida intracelular de 14 horas. A telbivudina-5'-trifosfato inibe a VHB ADN polimerase (transcriptase reversa) por competição com o substrato natural, timidina 5'-trifosfato. A incorporação da telbivudina-5'-trifosfato no ADN viral causa uma terminação da cadeia de ADN, resultando na inibição da replicação do VHB.

Efeitos farmacodinâmicos

A telbivudina é um inibidor da síntese quer da primeira linha do VHB ($CE_{50} = 0,07-1,3 \mu\text{M}$), quer da segunda linha ($CE_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$) e mostra uma preferência distinta para a inibição da segunda linha. Por outro lado, a telbivudina-5'-trifosfato em concentrações até $100 \mu\text{M}$ não inibiu as polimerases α , β ou γ do ADN celular. Em ensaios relacionados com a estrutura, função e conteúdo do ADN mitocondrial, a telbivudina não teve um efeito tóxico apreciável em concentrações até $10 \mu\text{M}$ e não causou um aumento da produção de ácido láctico *in vitro*.

A atividade antiviral *in vitro* da telbivudina foi avaliada na cultura celular 2.2.15 de hepatoma humano expressando o VHB. A concentração de telbivudina que inibiu efectivamente 50% da síntese viral (CE_{50}) foi de aproximadamente $0,2 \mu\text{M}$. A atividade antiviral da telbivudina é específica para o vírus da hepatite B e vírus da família *Hepadnaviridae* associados. A telbivudina não foi ativa contra o VIH *in vitro*. A ausência de atividade da telbivudina contra o HIV não foi avaliada em ensaios clínicos. Foram notificadas reduções transitórias de HIV-1 RNA num pequeno número de doentes após administração de telbivudina na ausência de terapêutica retroviral. Não foi determinado o significado clínico destas reduções.

Experiência clínica

A segurança e eficácia do tratamento a longo prazo (104 semanas) com Sebivo foram avaliadas em dois ensaios clínicos controlados com fármaco ativo que incluíram 1.699 doentes com hepatite B (NV-02B-007 (GLOBE) e NV-02B-015).

Estudo NV-02B-007 (GLOBE)

O estudo NV-02B-007 (GLOBE) é um estudo de Fase III, aleatorizado, com dupla ocultação, multicêntrico, que comparou a telbivudina com a lamivudina durante um período de tratamento de 52 semanas em 1.367 doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos, com hepatite B crónica AgHBs-positivos e AgHBe-negativos. A maioria da população incluída era Asiática. Os genótipos do VHB mais comuns foram B (26%) e C (51%). Um pequeno número (total de 98) de doentes caucasianos foram tratados com telbivudina. A análise principal dos dados foi efetuada após todos os doentes terem atingido a semana 52.

Doentes AgHBe-positivos: A idade média dos doentes foi de 32 anos; 74% eram do sexo masculino, 82% eram Asiáticos, 12% eram Caucasianos e 6% tinham recebido anteriormente terapêutica com interferão alfa.

Doentes AgHBe-negativos: A idade média dos doentes foi de 43 anos, 79% eram do sexo masculino, 65% eram Asiáticos, 23% eram Caucasianos e 11% tinham recebido anteriormente terapêutica com interferão alfa.

Resultados clínicos às 52 semanas

Os parâmetros de eficácia clínica e virológica foram avaliados separadamente nas populações de doentes AgHBe-positivos e AgHBe-negativos. O objetivo primário de resposta terapêutica foi um objetivo serológico composto requerendo supressão do ADN do VHB para $<5 \log_{10}$ cópias/ml conjuntamente com, quer o desaparecimento do HBeAg sérico ou normalização da ALT. Os objetivos secundários incluíram resposta histológica, normalização da ALT e várias medidas de eficácia antiviral.

Independentemente das características basais, a maioria dos doentes medicados com Sebivo mostrou resposta histológica, virológica, bioquímica e serológica ao tratamento. Os valores basais de ALT $>2x$ LSN e ADN do VHB $<9 \log_{10}$ cópias/ml foram associados com taxas mais elevadas de seroconversão AgHBe em doentes AgHBe-positivos. Doentes que atingiram níveis de ADN do VHB $<3 \log_{10}$ cópias/ml à semana 24, tiveram resposta adequada ao tratamento, pelo contrário, doentes com níveis de ADN do VHB $>4 \log_{10}$ cópias/ml às 24 semanas tiveram respostas menos favoráveis à semana 52.

Em doentes AgHBe-positivos, a resposta terapêutica à telbivudina foi superior à da lamivudina (75,3% vs 67,0% respostas; $p = 0,0047$). Em doentes AgHBe-negativos, a telbivudina não foi inferior à lamivudina (75,2% e 77,2% respostas; $p = 0,6187$). A etnia Caucásiana esteve associada a menores respostas ao tratamento a ambos os agentes antivirais usados no estudo NV-02B-007 (GLOBE); no entanto, a população de doentes Caucásianos foi muito limitada ($n = 98$).

Na semana 24, 203 indivíduos AgHBe-positivos e 177 AgHBe-negativos atingiram níveis de ADN do VHB não detetáveis. Destes indivíduos AgHBe positivos, 95% atingiram níveis não detetáveis de ADN do VHB, 39% atingiram seroconversão AgHBe, 90% atingiram normalização da ALT à semana 52 e 0,5% exibiram resistência à semana 48. Do mesmo modo, dos indivíduos AgHBe-negativos, 96% atingiram níveis não detetáveis de ADN do VHB, 79% atingiram normalização da ALT à semana 52 e 0% exibiram resistência à semana 48.

A Tabela 5 apresenta medidas selecionadas de resultados virológicos, bioquímicos e serológicos e a Tabela 6 dados de resposta histológica.

Tabela 5 Parâmetros virológicos, bioquímicos e serológicos à semana 52 no estudo NV-02B-007 (GLOBE)

Parâmetro de resposta	AgHBe-positivo (n = 921)		AgHBe-negativo (n = 446)	
	Telbivudina 600 mg (n = 458)	Lamivudina 100 mg (n = 463)	Telbivudina 600 mg (n = 222)	Lamivudina 100 mg (n = 224)
Redução média de ADN do VHB desde o valor basal (\log_{10} cópias/ml) \pm SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% Doentes com ADN do VHB indetetável por PCR	60%*	40%	88%*	71%
Normalização da ALT ⁴	77%	75%	74%	79%
Seroconversão do AgHBe ⁴	23%	22%	-	-
Desaparecimento do AgHBe ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Erro padrão da média

² Roche COBAS Amplicor® Doseamento PCR (limite inferior de quantificação \leq 300 cópias/ml).

³ AgHBe-positivos n = 443 e 444, AgHBe-negativos n = 219 e 219, para os grupos telbivudina e lamivudina, respetivamente. A diferença nas populações é devida à descontinuação de doentes do estudo e falta de avaliações de ADN do VHB à semana 52.

⁴ AgHBe-positivo n = 440 e 446, AgHBe-negativo n = 203 e 207, para os grupos telbivudina e lamivudina, respetivamente. Normalização da ALT avaliada apenas em doentes com ALT >LSN no valor basal.

⁵ n = 432 e 442, para os grupos telbivudina e lamivudina, respectivamente. Seroconversão do AgHBe e desaparecimento avaliados apenas em doentes com AgHBe detetável no valor basal.

*p < 0,0001

Tabela 6 Melhoria histológica e alteração da Escala de Fibrose Ishak à semana 52 no estudo NV-02B-007 (GLOBE)

	AgHBe-positivo (n = 921)		AgHBe Ag-negativo (n = 446)	
	Telbivudina 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudina 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudina 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudina 100 mg (n = 207) ¹
Resposta histológica²				
Melhoria	71%*	61%	71%	70%
Sem melhoria	17%	24%	21%	24%
Escala de Fibrose Ishak³				
Melhoria	42%	47%	49%	45%
Sem alteração	39%	32%	34%	43%
Agravamento	8%	7%	9%	5%
Faltas à biópsia da semana 52	12%	15%	9%	7%
¹ Doentes com ≥ uma dose de fármaco em estudo com valor de biópsia basal de fígado avaliável e valor basal do Índice de Atividade Histológica de Knodell (HAI) >3. ² Resposta histológica definida como uma diminuição ≥2 pontos na Escala de Necroinflamatória de Knodell desde o valor basal, sem agravamento da Escala de Fibrose de Knodell. ³ Para a Escala de Fibrose de Ishak, melhoria foi medida como redução ≥1 ponto na Escala de Fibrose de Ishak desde o valor basal até à semana 52. *p = 0,0024				

Resultados clínicos às 104 semanas

Globalmente, os resultados clínicos às 104 semanas em doentes tratados com telbivudina foram consistentes com os resultados obtidos às 52 semanas, demonstrando a durabilidade da eficácia das respostas para os doentes que continuaram o tratamento com telbivudina.

Entre os doentes AgHBe-positivos, a resposta terapêutica (63% vs 48%; p < 0,0001) e os objetivos secundários principais (redução média log₁₀ do ADN VHB: -5,74 vs -4,42; p < 0,0001, ADN VHB indetetável: 56% vs 39%; p < 0,0001, normalização da ALT em 70% vs 62%) demonstraram uma diferença maior na semana 104 entre a telbivudina e lamivudina, respetivamente. Foi também observada uma tendência para taxas mais elevadas de perda de AgHBe (35% vs 29%) e de seroconversão (30% vs 25%) com telbivudina. Adicionalmente, no subgrupo de doentes com níveis basais de ALT ≥2x LSN (32%), uma proporção significativamente maior de doentes tratados com telbivudina do que com lamivudina atingiram a seroconversão AgHBe à semana 104 (36% vs 28%, respetivamente).

Entre os doentes AgHBe-negativos, as diferenças na resposta terapêutica (78% vs 66%) e nos objetivos secundários principais (redução média log₁₀ do ADN VHB: -5,00 vs -4,17, e ADN VHB indetetável: 82% vs 57%; p < 0,0001) foram superiores para a telbivudina até à semana 104. As taxas de normalização da ALT (78% vs 70%) continuaram a ser maiores à semana 104.

Previsão à semana 24

Na semana 24, 203 doentes AgHBe-positivos (44%) e 177 doentes AgHBe-negativos (80%) tratados com telbivudina atingiram níveis indetetáveis de ADN VHB.

Quer para os doentes AgHBe-positivos, quer para os AgHBe-negativos, os resultados de ADN VHB à semana 104 foram indicativos de resultados a longo termo favoráveis. Os doentes tratados com telbivudina com ADN VHB indetetável por PCR na semana 24 apresentaram taxas mais elevadas de ADN VHB indetetável e de seroconversão AgHBe (em doentes AgHBe-positivos), e as taxas totais mais baixas de reativação viral à semana 104.

Os resultados à semana 104, baseados nos níveis de ADN VHB à semana 24, quer para os doentes AgHBe-positivos, quer para os AgHBe-negativos encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7 Objetivos principais de eficácia à semana 104 por níveis séricos de ADN VHB à semana 24, doentes tratados com telbivudina no estudo NV-02B-007 (GLOBE)

ADN VHB à semana 24	Resultados para objetivos principais de eficácia à semana 104 baseados nos resultados às 24 semanas				
	Resposta terapêutica n/N (%)	ADN VHB indetetável n/N (%)	Seroconversão AgHBe n/N (%)	Normalização ALT n/N (%)	Reativação viral* n/N (%)
AgHBe-positivo					
<300 cópias/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 cópias/ml a <3 log ₁₀ cópias/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	11/57 (19)
≥3 log ₁₀ cópias/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
AgHBe-negativo					
<300 cópias/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 cópias/ml a <3 log ₁₀ cópias/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ cópias/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = não aplicável

* Reativação viral: “1 log acima do nadir” definição determinada à semana 104

Estudo NV-02B-015

Os resultados de eficácia e segurança do estudo NV-02B-007 (GLOBE) foram confirmados no estudo NV-02B-012. Este é um estudo de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação que comparou a telbivudina 600 mg uma vez por dia com a lamivudina 100 mg uma vez por dia durante um período de tratamento de 104 semanas em 332 doentes chineses com hepatite B crónica AgHBe-positivos e AgHBe-negativos que nunca tinham sido medicados com nucleósidos.

Estudo CLDT600A2303 – Resultados clínicos durante 208 semanas

O estudo CLDT600A2303 foi um estudo de extensão, aberto, durante 104 semanas em doentes com hepatite B crónica compensada que tinham sido anteriormente tratados com telbivudina durante 2 anos incluindo doentes dos estudos NV-02B-007 (GLOBE) e NV-02B-015, que forneceram dados de eficácia e segurança após 156 e 208 semanas de terapêutica contínua com telbivudina. Os doentes com ADN VHB indetetável na semana 24 tiveram melhores resultados às semanas 156 e 208 (Tabela 8).

Tabela 8 Análise de eficácia global dos estudos NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 e CLDT600A2303

	Semana 52	Semana 104	Semana 156	Semana 208
Doentes AgHBe-positivos (n = 293*)				
ADN VHB indetetável mantido (<300 cópias/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (263/214)
ADN VHB indetetável mantido (<300 cópias/ml) com ADN VHB indetetável à semana 24	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (137/157)	87,9% (109/124)
Taxas cumulativas de seroconversão AgHBe (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Taxas cumulativas de seroconversão AgHBe em doentes com ADN VHB indetetável à semana 24 (%)	40,1% (65/162)	52,5% (83/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Normalização mantida da ALT	81,4% (228/280)	77,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
Doentes AgHBe-negativos (n = 209*)				
ADN VHB indetetável mantido (<300 cópias/ml)	95,7% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
ADN VHB indetetável mantido (<300 cópias/ml) com ADN VHB indetetável à semana 24	97,9% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Normalização mantida da ALT	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* A população sem resistência viral à entrada no estudo CLDT600A2303 consistiu em 502 doentes (293 AgHBe-positivos e 209 AgHBe-negativos).

Estudo CLDT600ACN04E1 – Impacto do tratamento na histologia hepática

No estudo CLDT600ACN04E1, 57 doentes com biópsias de fígado emparelhadas basais disponíveis e após um tempo médio de tratamento de 260,8 semanas foram avaliados para alterações na histologia hepática (38 doentes AgHBe-positivos e 19 doentes AgHBe-negativos).

O índice necroinflamatório de Knodell médio de 7,6 (DP 2,9) inicial melhorou ($p < 0,0001$) para 1,4 (DP 0,9) com uma variação média de -6,3 (DP 2,8). Foi observado um índice necroinflamatório de Knodell ≤ 3 (ausência ou necroinflamação mínima) em 98,2% (56/57) dos doentes.

- O índice de Ishak médio de 2,2 (DP 1,1) inicial melhorou ($p < 0,0001$) para 0,9 (DP 1,0) com uma variação média de -1,3 (DP 1,3). Foi observada uma pontuação ≤ 1 (ausência ou fibrose mínima) na Escala de Fibrose de Ishak em 84,2% (48/57) dos doentes.

As alterações no índice necroinflamatório de Knodell e no de Ishak foram semelhantes para doentes AgHB-positivos e AgHB-negativos.

CLDT600A2303 – Durabilidade da resposta AgHBe sem tratamento

O estudo CLDT600A2303 incluiu doentes AgHBe-positivos dos estudos NV-02B-007 (GLOBE) ou NV-02B-015 para seguimento sem tratamento. Estes doentes tinham completado ≥ 52 semanas de tratamento com telbivudina e tinham exibido perda de AgHBe por ≥ 24 semanas com ADN VHB $< 5 \log_{10}$ cópias/ml na última visita em tratamento. A mediana da duração do tratamento foi de 104 semanas. Após um período de seguimento sem tratamento mediano de 120 semanas, a maioria dos doentes AgHBe-positivos tratados com telbivudina mostraram uma perda de AgHBe sustentada (83,3%; 25/30) e seroconversão AgHBe sustentada (79,2%; 19/24). Os doentes com seroconversão AgHBe mantida tiveram valores médios de ADN VHB de $3,3 \log_{10}$ cópias/ml; e 73,7% tiveram ADN VHB $< 4 \log_{10}$ cópias/ml.

Resistência clínica

Foram efetuados testes de resistência genotípica no estudo NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) em doentes com recidiva virológica (aumento confirmado de $\geq 1 \log_{10}$ cópias/ml ADN VHB acima do nadir).

À semana 48, entre os doentes AgHBe-positivos e AgHBe-negativos, 5% (23/458) e 2% (5/222), respetivamente, tiveram recidiva virológica com mutações VHB resistentes a telbivudina.

Estudos NV-02B-007 (GLOBE) e CLDT600A2303 – taxas de resistência genotípica cumulativas

A análise original da resistência genotípica cumulativa às semanas 104 e 208 foi baseada na população ITT e incluiu todos os doentes que continuaram o tratamento até 4 anos, independentemente dos níveis de ADN VHB. Dos 680 doentes tratados com telbivudina inicialmente incluídos no estudo principal NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76%) foram incluídos no estudo CLDT600A2303 para continuação do tratamento com telbivudina até 208 semanas. Destes 517 doentes, 159 doentes (AgHBe-positivos=135, AgHBe-negativos=24) tinham ADN VHB detetável.

As taxas genotípicas cumulativas à semana 104 foram de 25,1% (115/458) para os doentes AgHBe-positivos e 10,8% (24/222) para os doentes AgHBe-negativos.

Na população ITT total, as taxas de resistência cumulativas ao ano 4 para os doentes AgHBe-positivos e AgHBe-negativos foram de 40,8% (131/321) e 18,9% (37/196), respetivamente.

As taxas cumulativas de resistência genotípica foram também avaliadas através da aplicação de um modelo matemático em que apenas eram considerados os doentes com ADN VHB indetetável no início do respetivo ano e eram considerados. Nesta análise as taxas cumulativas de resistência genotípica no ano 4 foram de 22,3% para os doentes AgHBe-positivos e 16,0% para os doentes AgHBe-negativos.

Quando se consideram doentes com reativação viral à semana 104 no estudo NV-02B-007 (GLOBE), a taxa de resistência foi menor em doentes com ADN VHB < 300 cópias/ml à semana 24 do que em doentes com ADN VHB ≥ 300 cópias/ml à semana 24. Em doentes AgHBe-positivos com ADN VHB < 300 cópias/ml à semana 24, a resistência foi de 1% (3/203) às 48 semanas e de 9% (18/203) à semana 104, enquanto que em doentes com ADN VHB ≥ 300 cópias/ml a resistência foi de 8% (20/247) às 48 semanas e de 39% (97/247) à semana 104. Nos doentes AgHBe-negativos com ADN VHB < 300 cópias/ml à semana 24, a resistência foi de 0% (0/177) às 48 semanas e de 5% (9/177) à semana 104, enquanto que em doentes com ADN VHB ≥ 300 cópias/ml a resistência foi de 11% (5/44) às 48 semanas e de 34% (15/44) à semana 104.

Padrão de mutação genotípica e resistência cruzada

A análise genotípica de 203 pares de amostras avaliáveis com ADN VHB ≥ 1.000 cópias/ml à semana 104 (estudo NV-02B-007 (GLOBE)) demonstrou que a mutação primária associada à resistência à telbivudina foi a rtM204I, que está geralmente associada às mutações rtL180M e rtL80I/V e pouco frequentemente às rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I e rtA200V. Os fatores basais associados ao desenvolvimento da resistência genotípica ao fármaco incluem: o tratamento com lamivudina, ADN VHB inicial elevado, ALT sérica inicial baixa e peso corporal/IMC aumentado. Durante o tratamento, os parâmetros de resposta à semana 24 que predizem a emergência de um vírus resistente ao fármaco à semana 104 foram valores de ADN VHB >300 cópias/ml e aumento da ALT sérica.

A análise genotípica de 50 isolados de VHB de doentes tratados com telbivudina na semana 208 (estudo CLDT600A2303) revelou um perfil de resistência semelhante ao registado na semana 104. As conversões na posição 80, 180 e posições polimórficas 91, 229 foram sempre detetadas em sequências que contemplavam a mutação M204I que confere resistência genotípica. Estas mutações são, muito provavelmente, mutações compensatórias. Foi relatada uma mutação rtM204V isolada e duas mutações rtM204I/V/M em doentes tratados com telbivudina que tiveram reativação viral até à semana 208. Não foi notificada nenhuma mutação nova.

Foi observada resistência cruzada entre análogos nucleósidos para o VHB (ver secção 4.4). Em doseamentos de base celular, as estirpes de VHB resistentes à lamivudina que tinham quer a mutação rtM204I ou a mutação dupla rtL180M/rtM204V tiveram uma suscetibilidade à telbivudina ≥ 1.000 vezes reduzida. O VHB que codifica a resistência associada às substituições rtN236T ou rtA181V apresentou, respetivamente, uma alteração de aproximadamente 0,5 e 4 vezes na suscetibilidade à telbivudina em culturas celulares (ver secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de dose única e múltipla da telbivudina foi avaliada em indivíduos saudáveis e em doentes com hepatite B crónica. A farmacocinética da telbivudina não foi avaliada com a dose recomendada de 600 mg em doentes com hepatite B crónica. No entanto, a farmacocinética da telbivudina foi similar em ambas as populações.

Absorção

Após administração oral de uma dose única de 600 mg de telbivudina a indivíduos saudáveis ($n = 42$), a concentração plasmática máxima (C_{max}) da telbivudina foi de $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (média \pm DP) e ocorreu em média 6,0 horas após a dose. A área sob a curva concentração plasmática-tempo ($AUC_{0-\infty}$) da telbivudina foi de $38,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (média \pm DP). A variabilidade interindividual (VI %) para medição da exposição sistémica (C_{max} , AUC) foi, tipicamente, de aproximadamente 30%.

Efeito dos alimentos sobre a absorção oral

A absorção e exposição da telbivudina não foram afetadas quando se administrou uma dose única de 600 mg juntamente com alimentos.

Distribuição

In vitro, a ligação da telbivudina às proteínas plasmáticas humanas é baixa (3,3%).

Biotransformação

Não foram detetados metabolitos da telbivudina após administração de ^{14}C -telbivudina em seres humanos. A telbivudina não é um substrato, inibidor ou indutor do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP450).

Eliminação

Após atingir a concentração plasmática máxima, a disposição plasmática da telbivudina diminuiu de forma bi-exponencial com uma semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) de $41,8 \pm 11,8$ horas. A telbivudina é eliminada principalmente por excreção urinária da substância inalterada. A depuração renal da telbivudina aproxima-se da taxa de filtração glomerular normal, sugerindo que a filtração é o principal mecanismo da excreção. Aproximadamente 42% da dose é recuperada na urina durante 7 dias após uma dose única oral de 600 mg de telbivudina. Como a excreção renal é a via de eliminação predominante, os doentes com insuficiência renal moderada a grave e aqueles a fazer hemodiálise requerem um ajuste do intervalo posológico (ver secção 4.2).

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética da telbivudina é proporcional à dose num intervalo entre 25 e 1.800 mg. O estado estacionário foi atingido após 5 a 7 dias de administração uma vez por dia com uma acumulação de aproximadamente 1,5 vezes na exposição sistémica, sugerindo uma semivida de acumulação efetiva de aproximadamente 15 horas. Após administração uma vez por dia de 600 mg de telbivudina, as concentrações plasmáticas de vale foram aproximadamente 0,2-0,3 µg/ml.

Populações especiais

Sexo

Não existem diferenças significativas ligadas ao sexo na farmacocinética da telbivudina.

Raça

Não existem diferenças significativas ligadas à raça na farmacocinética da telbivudina.

Pediátricas e idosos (65 anos de idade e mais velhos)

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos em indivíduos pediátricos ou idosos.

Disfunção renal

A farmacocinética de dose única da telbivudina (200, 400 and 600 mg) foi avaliada em doentes (sem hepatite B crónica) com vários graus de disfunção renal (avaliada pela depuração da creatinina). Com base nos resultados apresentados na Tabela 9, recomenda-se um ajuste posológico da dose de telbivudina em doentes com depuração da creatinina <50 ml/min (ver secções 4.2 e 4.4).

Tabela 9 Parâmetros farmacocinéticos (média \pm DP) da telbivudina em indivíduos com vários graus de função renal

	Função renal (depuração da creatinina em ml/min)				
	Normal (>80) (n = 8) 600 mg	Insuficiência renal ligeira (50-80) (n = 8) 600 mg	Insuficiência renal moderada (30-49) (n = 8) 400 mg	Insuficiência renal grave (<30) (n = 6) 200 mg	DRT/ Hemodiálise (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-∞} (µg·h/ml)	$28,5 \pm 9,6$	$32,5 \pm 10,1$	$36,0 \pm 13,2$	$32,5 \pm 13,2$	$67,4 \pm 36,9$
CL _{RENAL} (ml/min)	$126,7 \pm 48,3$	$83,3 \pm 20,0$	$43,3 \pm 20,0$	$11,7 \pm 6,7$	-

Doentes insuficientes renais a fazer hemodiálise

A hemodiálise (até 4 horas) reduz a exposição sistémica à telbivudina em aproximadamente 23%. Após o ajuste posológico para a depuração da creatinina, não é necessária qualquer modificação de dose adicional durante a hemodiálise de rotina (ver secção 4.2). A telbivudina deve ser administrada após a hemodiálise.

Disfunção hepática

A farmacocinética da telbivudina foi estudada em doentes (sem hepatite B crónica) com vários graus de disfunção hepática e em alguns doentes com doença hepática descompensada. Não se verificaram alterações significativas na farmacocinética da telbivudina em doentes com disfunção hepática comparados com indivíduos com função hepática normal. Os resultados destes estudos indicam que não é necessário ajuste de dose para doentes com disfunção hepática (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. A telbivudina não mostrou qualquer potencial carcinogénico. Não foi observada evidência de um efeito tóxico direto da telbivudina em testes padrão de toxicologia reprodutiva. Em coelhos, doses de telbivudina originando níveis de exposição de 37 vezes os observados em seres humanos, na dose terapêutica (600 mg), foram associados a uma incidência aumentada de aborto e parto prematuro. Este efeito foi considerado como sendo secundário à toxicidade materna.

A fertilidade foi estudada em estudos convencionais realizados em ratos adultos, e num estudo de toxicologia juvenil.

Em ratos adultos, a fertilidade diminuiu quando ambos os ratos macho e fêmea foram tratados com telbivudina nas doses de 500 ou 1000 mg/kg/dia (índice de fertilidade mais baixo quando comparado com controlos concorrentes). Não existiram alterações na morfologia ou função dos espermatozoides, e os testículos e ovários não revelaram alterações histológicas.

Não se observou evidência de compromisso da fertilidade noutros estudos quando os ratos macho ou fêmea foram tratados com doses até 2000 mg/kg/dia e acasalaram com ratos não tratados (níveis de exposição sistémica aproximadas em 6-14 vezes superiores aos observados em humanos).

Num estudo de toxicologia juvenil, os ratos foram tratados desde o dia 14 ao dia 70 pós-parto e acasalaram com ratos a receber o mesmo tratamento (não existiu acasalamento entre irmãos). A fertilidade foi inferior nos pares a receber ≥ 1000 mg/kg/dia, tal como demonstrado pela diminuição dos índices de fertilidade e de acasalamento, e pela diminuição da taxa de conceção. No entanto, os parâmetros ovários e uterinos das fêmeas que acasalaram com sucesso não foram afetados.

O nível de efeito adverso não observável (NOAEL) para os efeitos na fertilidade ou nos parâmetros de acasalamento correspondeu a 250 mg/kg/dia, dose que se traduz em níveis de exposição 2,5 a 2,8 vezes maior que a observada em humanos com função renal normal na dose terapêutica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Povidona
Carboximetilamido sódico
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Talco
Hipromelose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

PVC/alumínio blisters

Tamanho das embalagens: 28 ou 8 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/388/001

EU/1/07/388/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de abril de 2007

Data da última renovação: 16 de dezembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sebivo 20 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml contém 20 mg de telbivudina.

Excipiente com efeito conhecido: Uma dose de 600 mg (30 ml) de solução oral contém aproximadamente 47 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral

Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sebivo é indicado no tratamento da hepatite B crónica em doentes adultos com doença hepática compensada e evidência de replicação viral, níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) persistentemente elevados e evidência histológica de inflamação ativa e/ou fibrose.

O início do tratamento com Sebivo apenas deve ser considerado quando a utilização de um agente antiviral alternativo com uma barreira genética para resistência superior não esteja disponível ou não seja apropriado.

Ver secção 5.1 para detalhes do estudo e das características específicas da população de doentes nos quais se baseia esta indicação.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da hepatite B crónica.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de Sebivo são 30 ml, que contém uma dose equivalente a 600 mg, uma vez por dia.

Monitorização durante o tratamento

A resposta à terapêutica à semana 24 demonstrou ser indicativa da resposta a longo termo (ver Tabela 7 na secção 5.1). Os níveis de ADN VHB devem ser monitorizados às 24 semanas de tratamento para assegurar a supressão viral completa (ADN VHB inferior a 300 cópias/ml). Para doentes com ADN VHB detetável após 24 semanas de terapêutica, deve ser considerada modificação do tratamento.

Deve ser feita a monitorização do ADN VHB a cada 6 meses para assegurar a resposta continuada. Se o doente tiver um teste positivo para ADN VHB a qualquer momento após a resposta inicial, deve ser considerada a modificação do tratamento. A terapêutica ótima deve ser orientada pela avaliação da resistência.

Duração do tratamento

A duração adequada do tratamento não é conhecida. A descontinuação do tratamento deve ser considerada nos seguintes casos:

- Em doentes AgHBe-positivo sem cirrose, o tratamento deve ser administrado durante pelo menos 6-12 meses após a seroconversão AgHBe (perda de AgHBe e perda de ADN VHB com deteção de anticorpos anti-Hbe) ser confirmada ou até à seroconversão AgHbs ou até haver evidência de perda de eficácia. Os níveis de ALT e ADN VHB devem ser monitorizados regularmente após a descontinuação do tratamento para detetar qualquer recidiva viral.
- Em doentes AgHBe -negativo sem cirrose, o tratamento deve ser administrado pelo menos até à seroconversão AgHbs ou até que exista evidência de perda de eficácia. Com tratamento prolongado durante mais de 2 anos, recomenda-se uma reavaliação regular para confirmar que a continuação da terapêutica selecionada se mantém adequada para o doente.

Doses esquecidas

Se uma dose for esquecida, o doente pode tomar a dose esquecida somente até 4 horas antes da dose seguinte. A próxima dose deve ser tomada à hora habitual.

Idosos (idade superior a 65 anos)

Não existem dados disponíveis que sustentem uma recomendação posológica específica para doentes com mais de 65 anos (ver secção 4.4).

Disfunção renal

Não é necessário ajuste da dose recomendada de telbivudina em doentes com depuração da creatinina ≥ 50 ml/min. É necessário ajuste posológico em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min, incluindo aqueles com doença renal de fase terminal (DRT) em hemodiálise. É recomendada uma redução da dose diária de Sebivo solução oral, como descrito na Tabela 1. Caso não seja possível usar-se a solução oral, como alternativa pode usar-se Sebivo comprimidos revestidos por película e a posologia deve ser ajustada aumentando o intervalo posológico entre as tomas, como descrito na Tabela 1.

Tabela 1 Ajuste do regime posológico de Sebivo em doentes com disfunção renal

Depuração da creatinina (ml/min)	Telbivudina 20 mg/ml solução oral Ajuste de dose diário	Telbivudina 600 mg comprimidos revestidos por película Ajuste posológico alternativo** com intervalos de dosagem maiores
≥ 50	600 mg (30 ml) uma vez por dia	600 mg uma vez por dia
30-49	400 mg (20 ml) uma vez por dia	600 mg uma vez de 48 em 48 horas
15-29 (não necessitando de diálise)	200 mg (10 ml) uma vez por dia	600 mg uma vez de 72 em 72 horas
DRT*	120 mg (6 ml) uma vez por dia	600 mg uma vez de 96 em 96 horas

* Doença renal de fase terminal

** No caso do uso da solução oral não ser possível

As modificações de dose propostas são baseadas em extrapolação e podem não ser as adequadas. A segurança e efetividade destas orientações de ajuste posológico não foram clinicamente avaliadas. Assim, é recomendada monitorização clínica nestes doentes.

Doentes com doença renal de fase terminal

Em doentes com DRT, Sebivo deve ser administrado após a hemodiálise (ver secção 5.2).

Disfunção hepática

Não é necessário ajuste da dose recomendada de Sebivo em doentes com disfunção hepática (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Sebivo na população pediátrica não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Sebivo deve ser tomado por via oral, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Associação de telbivudina com interferão peguilado alfa ou padrão (*standard*) (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

São relativamente frequentes exacerbações agudas graves da hepatite B crónica, que são caracterizadas por aumento transitório da ALT sérica. Após o início do tratamento antiviral, a ALT sérica pode aumentar nalguns doentes enquanto os níveis séricos de ADN VHB diminuem (ver secção 4.8). Em média, decorrem 4-5 semanas antes da ocorrência de uma exacerbação em doentes tratados com telbivudina. Em geral, os aumentos da ALT ocorreram com mais frequência em doentes AgHBe-positivo do que em doentes AgHBe-negativo. Em doentes com doença hepática compensada, este aumento da ALT sérica não é geralmente acompanhada por níveis elevados de bilirrubina sérica ou por outros sinais de descompensação hepática. O risco de descompensação hepática – e de uma subsequente exacerbação da hepatite – pode ser elevado em doentes com cirrose. Estes doentes devem assim ser cuidadosamente monitorizados.

Foram também notificados casos de exacerbações da hepatite em doentes que tinham terminado o tratamento da hepatite B. Os aumentos da ALT pós-tratamento estão normalmente associadas com aumento dos níveis séricos de ADN VHB, e a maioria destes casos mostraram ser autolimitados. Contudo, existiram também notificações de exacerbações graves – e por vezes fatais – após o tratamento. Assim, a função hepática deve ser cuidadosamente monitorizada em intervalos regulares quer mediante acompanhamento clínico quer laboratorial durante pelo menos 6 meses após a descontinuação do tratamento para a hepatite B.

Acidose láctica

Foram notificados casos raros de acidose láctica com telbivudina. Os casos foram mais frequentemente secundários a outras condições graves (por ex.: rabdomiólise) e/ou associados com eventos relacionados com músculos (por ex.: miopatia, miosite). Quando secundários a outras condições, alguns casos foram também associados com pancreatite, insuficiência hepática/esteatose hepática e insuficiência renal. Nalguns casos foram notificados desfechos fatais quando a acidose láctica foi secundária a rabdomiólise. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

O tratamento com telbivudina deve ser descontinuado caso ocorra acidose metabólica/láctica de etiologia desconhecida. Sintomas digestivos benignos, tais como náuseas, vômitos e dor abdominal, podem ser indicativos do desenvolvimento de acidose láctica.

Efeitos musculares

Foram notificados casos de miopatia e mialgia com o uso de telbivudina, algumas semanas a meses após o início do tratamento (ver secção 4.8). Foram notificados casos de rabdomiólise durante o uso da telbivudina após comercialização (ver secção 4.8).

A presença de miopatia, definida como dores musculares persistentes inexplicadas e/ou fraqueza muscular independente do grau de aumento dos níveis de creatinina quinase (CK), deve ser considerada em qualquer doente com mialgias difusas, inexplicadas, sensibilidade muscular, fraqueza muscular ou miosite (definida como miopatia com evidência histológica de dano muscular). Os doentes devem ser instruídos para notificar imediatamente quaisquer dores musculares persistentes inexplicadas, dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Se for notificado qualquer um destes sintomas, deve ser realizado um exame muscular detalhado para avaliar a função muscular. A terapêutica com telbivudina deve ser descontinuada caso seja diagnosticada miopatia.

Não se sabe se o risco de miopatia durante o tratamento com telbivudina aumenta com a administração concomitante de outros medicamentos associados com miopatia (p.e. estatinas, fibratos ou ciclosporina). Os médicos que considerem o tratamento concomitante com outros agentes associados com miopatia devem ponderar cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos e devem monitorizar os doentes para quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de miopatia.

Neuropatia periférica

A neuropatia periférica foi notificada pouco frequentemente em doentes tratados com telbivudina. Se se suspeitar de neuropatia periférica, o tratamento com telbivudina deve ser reconsiderado (ver secção 4.8).

Foi observado num estudo um aumento do risco de ocorrência de neuropatia periférica quando a telbivudina e o interferão peguilado alfa-2a foram coadministrados (ver secção 4.5). Não pode excluir-se esse aumento do risco com outros interferões alfa (peguilados ou padrão (*standard*)). Além disso, o benefício da associação da telbivudina com o interferão alfa (peguilado ou *standard*) ainda não se encontra estabelecido. Assim, a associação de telbivudina com interferão peguilado ou *standard* está contraindicada (ver secção 4.3).

Função renal

A telbivudina é principalmente eliminada por excreção renal. Assim, recomenda-se ajuste do intervalo posológico em doentes com depuração da creatinina <50 ml/min, incluindo doentes em hemodiálise. A efetividade do ajuste do intervalo posológico não foi clinicamente avaliada. Assim, a resposta virológica deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes com intervalos posológicos aumentados (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes com cirrose sem descompensação

Devido aos dados limitados disponíveis (cerca de 3% dos doentes incluídos tinham cirrose), a telbivudina deve ser utilizada com especial cuidado em doentes cirróticos. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados no que respeita aos parâmetros clínicos, bioquímicos e virológicos associados à hepatite B durante o tratamento e após a descontinuação do tratamento.

Doentes com cirrose com descompensação

Não existem dados adequados de eficácia e segurança em doentes com cirrose descompensada.

Doentes expostos previamente a análogos nucleosídeos/nucleotídeos

In vitro, a telbivudina não foi ativa contra as estirpes do VHB contendo as mutações rtM204V/rtL180M ou rtM204I (ver secção 5.1). A telbivudina em monoterapia não é uma opção para os doentes com infeção por vírus da hepatite B resistente à lamivudina. É pouco provável que os doentes em que se observou falência virológica quando tratados com lamivudina durante mais de 24 semanas de tratamento beneficiem da telbivudina em monoterapia. Presentemente não existem dados clínicos que permitam avaliar corretamente o benefício e o risco de passar para telbivudina os doentes tratados com lamivudina que atingiram supressão viral com lamivudina.

Não existem dados sobre o tratamento com telbivudina em doentes com vírus da hepatite B resistente ao adefovir com mutações simples do rtN236T ou A181V. Os resultados de ensaios baseados em culturas celulares demonstraram que a substituição A181V associada à resistência ao adefovir apresentou uma suscetibilidade 1,5 a aproximadamente 4 vezes inferior à telbivudina.

Recetores de transplante hepático

A segurança e eficácia da telbivudina em recetores de transplante hepático não são conhecidas.

Idosos

Os estudos clínicos com telbivudina não incluíram um número suficiente de doentes com idade ≥ 65 anos para determinar se estes respondem de forma diferente à dos doentes mais novos. Em geral, deve ter-se precaução quando se prescreve Sebivo a doentes idosos devido à maior frequência na diminuição da função renal, devido a doenças concomitantes ou utilização concomitante de outros medicamentos.

Outras populações especiais

Sebivo não foi estudado em doentes com hepatite B coinfectados (por ex: doentes coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana [VIH], vírus da hepatite C [VHC] ou vírus da hepatite D [VHD]).

Geral

Os doentes devem ser avisados de que o tratamento com Sebivo não demonstrou reduzir o risco de transmissão de VHB a outros indivíduos, através de contacto sexual ou contaminação sanguínea.

Não se recomenda a utilização de telbivudina concomitantemente com lamivudina pois num estudo de Fase II a resposta ao tratamento observada com terapêutica de associação de telbivudina e lamivudina foi inferior à observada com a telbivudina isoladamente.

Não existem atualmente dados de eficácia ou segurança para outras associações antivirais com telbivudina.

Excipientes

Sebivo solução oral contém aproximadamente 47 mg de sódio por dose de 600 mg (30 ml), facto que deve ser tido em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma vez que a telbivudina é principalmente eliminada por excreção renal, a coadministração de Sebivo com substâncias que afetam a função renal (tais como aminoglicosídeos, diuréticos da ansa, compostos de platina, vancomicina, anfotericina B) pode afetar as concentrações plasmáticas de telbivudina e/ou da substância coadministrada. A combinação de telbivudina com estes medicamentos deve ser usada com precaução. A farmacocinética no estado estacionário da telbivudina manteve-se inalterada após administração de doses múltiplas em associação com lamivudina, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarato, ciclosporina ou interferão peguilado alfa-2a. Adicionalmente, a telbivudina não altera a farmacocinética da lamivudina, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarato ou ciclosporina. Não se pode tirar uma conclusão definitiva no que respeita aos efeitos da telbivudina sobre a farmacocinética do interferão peguilado devido à grande variabilidade interindividual das concentrações de interferão peguilado alfa-2a. Um ensaio clínico que avaliou a associação de telbivudina, 600 mg por dia, com interferão peguilado alfa-2a, 180 microgramas, uma vez por semana, por via subcutânea, indica que esta associação está relacionada a um aumento do risco de desenvolvimento de neuropatia periférica. O mecanismo subjacente a estes acontecimentos não é conhecido (ver secção 4.4). A associação de telbivudina com qualquer produto contendo interferão alfa está contraindicada (ver secção 4.3).

A telbivudina não é um substrato, inibidor ou indutor do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP450) (ver secção 5.2). Assim, o potencial para interações medicamentosas mediadas pelo CYP450 com Sebivo é baixo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Estudos em ratos fêmea e coelhas prenhas mostraram que a telbivudina atravessa a placenta. Nos estudos em coelhas prenhas observou-se a ocorrência de partos prematuros e/ou abortos relacionados com a toxicidade materna.

Dados clínicos limitados (menos de 500 resultados de gravidezes) após a exposição a telbivudina durante o primeiro trimestre da gravidez não revelaram toxicidade de malformações e uma grande quantidade de dados (resultados de mais de 1.000 gravidezes) após a exposição durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez não indicam toxicidade fetal / neonatal.

Sebivo deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício para a mãe e/ou feto compensar o potencial risco para o feto.

A literatura demonstra que a exposição à telbivudina no segundo e/ou terceiro trimestre de gravidez conjuntamente com a administração ao recém-nascido de imunoglobulina da Hepatite B e vacina da Hepatite B reduz o risco de transmissão do VHB de mãe para filho.

Alimentação

A telbivudina é excretada no leite materno em ratos. Não se sabe se a telbivudina é excretada no leite humano. As mulheres não devem amamentar se estiverem a tomar Sebivo.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos da telbivudina na fertilidade masculina ou feminina. Em estudos de toxicologia reprodutiva em animais adultos, a fertilidade diminuiu ligeiramente quando ambos os ratos macho e fêmea receberam telbivudina. As reações adversas na fertilidade foram mais graves num outro estudo em animais juvenis quando ambos os sexos receberam telbivudina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Sebivo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas é essencialmente baseada em dois estudos, NV-02B-007 (GLOBE) e NV-02B-015, nos quais 1.699 doentes com hepatite B crónica receberam tratamento em dupla ocultação com telbivudina 600 mg/dia (n = 847) ou lamivudina (n = 852) durante 104 semanas.

Nos estudos clínicos de 104 semanas, as reações adversas notificadas foram geralmente classificadas como ligeiras ou moderadas quanto à gravidade. As reações adversas mais frequentes foram aumentos da creatina quinase sanguínea de grau 3 ou 4 (6,8%), fadiga (4,4%), cefaleias (3,0%) e náuseas (2,6%).

Resumo tabelado das reações adversas

A Tabela 2 lista as reações adversas de acordo com classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência, usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2 Reações adversas

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Raros*	Acidose láctica
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Tonturas, cefaleias
Pouco frequentes	Neuropatia periférica, disgeusia, hipoestesia, parestesia, ciática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Tosse
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Diarreia, aumento da lipase sérica, náuseas, dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Erupção cutânea

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes	Miopatia/miosite, artralgia, mialgia, miopatia/miosite, dor nas extremidades, dor de costas, espasmos musculares, dor no pescoço, dor no flanco
Raros*	Rabdomiólise
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga
Pouco frequentes	Mal-estar
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Aumento da creatina fosfoquinase sérica, aumento da alanina aminotransferase sérica, aumento da amilase sérica
Pouco frequentes	Aumento da aspartato aminotransferase sérica

* Esta reação adversa foi identificada durante a farmacovigilância pós-comercialização mas não foi observada em ensaios clínicos controlados. A categoria de frequência foi estimada a partir de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos a telbivudina em ensaios clínicos (n = 8.914).

Descrição de reações adversas selecionadas

Aumento da creatina quinase

Na análise conjunta dos estudos NV-02B-007 (GLOBE) e NV-02B-015, às 104 semanas de tratamento ocorreram aumentos de grau 3 ou 4 da CK (7x LSN) em 12,6% dos doentes tratados com telbivudina (n = 847) e 4,0% dos doentes tratados com lamivudina (n = 846). A maioria dos aumentos da CK foram assintomáticas e os valores da CK cresceram especificamente por altura da consulta seguinte ou com a continuação do tratamento.

Aumento da ALT

A incidência durante o tratamento de aumentos de alanina aminotransferase (ALT) nos dois braços de tratamento de acordo com a definição da AASLD (Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas) (aumento da ALT >2x valor basal e >10x LSN) é descrita mais detalhadamente na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3 Resumo do aumento da ALT durante o tratamento – Análise conjunta dos estudos NV-02B-007 (GLOBE) e NV-02B-015

Aumento da ALT: aumento da ALT >2x valor basal e >10x LSN	Lamivudina n/N (%)	Telbivudina n/N (%)
Totais	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Valor basal até à semana 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Semana 24 até ao fim do estudo	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Recomenda-se a monitorização periódica da função hepática durante o tratamento (ver secção 4.4).

Exacerbações da hepatite B após a descontinuação do tratamento

Foram notificadas exacerbações agudas graves da hepatite B em doentes que descontinuaram a terapêutica anti-hepatite B incluindo com telbivudina (ver secção 4.4).

A incidência após o tratamento do aumento da alanina aminotransferase (ALT) nos dois braços de tratamento é descrita mais detalhadamente abaixo na Tabela 4.

Tabela 4 Resumo do aumento da ALT (UI/L) após tratamento – Análise conjunta dos estudos NV-02B-007 (GLOBE) e NV-02B-015

	Lamivudina	Telbivudina
Aumento da ALT	n/N (%)	n/N (%)
Aumento da ALT >2x valor basal e >10x LSN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Resultados às 208 semanas

Após 104 semanas de terapêutica com telbivudina, 78% dos doentes (530/680) do estudo NV-02B-007 (GLOBE) e 82% (137/167) dos doentes do estudo NV-02B-015 foram incluídos no estudo de extensão CLDT600A2303 (ver secção 5.1) para continuação do tratamento até às 208 semanas. A população de segurança de longo termo consistiu em 655 doentes, incluindo 518 do estudo NV-02B-007 (GLOBE) e 137 do estudo NV-02B-015. O perfil global de segurança da análise conjunta até às 104 e 208 semanas foi semelhante. Ocorreram aumentos da CK de grau 3 ou maiores em 15,9% dos doentes tratados com telbivudina durante 208 semanas. A maioria dos aumentos de CK de grau 3 ou 4 foram assintomáticas e transitórias.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem intencional com telbivudina, mas um indivíduo recebeu uma sobredosagem não intencional que foi assintomática. As doses testadas de até 1.800 mg/dia, três vezes superiores à dose diária recomendada, foram bem toleradas. Não foi determinada uma dose máxima tolerada de telbivudina. Em caso de sobredosagem, Sebivo deve ser descontinuado e aplicadas as medidas de suporte geral adequadas, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para utilização sistêmica, nucleósidos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AF11

Mecanismo de ação

A telbivudina é um análogo nucleósido da timidina sintético com atividade contra a ADN VHB polimerase. É fosforilada eficientemente pelas quinases celulares para a forma trifosfato ativa, que tem uma semi-vida intracelular de 14 horas. A telbivudina-5'-trifosfato inibe a VHB ADN polimerase (transcriptase reversa) por competição com o substrato natural, timidina 5'-trifosfato. A incorporação da telbivudina-5'-trifosfato no ADN viral causa uma terminação da cadeia de ADN, resultando na inibição da replicação do VHB.

Efeitos farmacodinâmicos

A telbivudina é um inibidor da síntese quer da primeira linha do VHB ($CE_{50} = 0,07-1,3 \mu\text{M}$), quer da segunda linha ($CE_{50} = 0,12-0,24 \mu\text{M}$) e mostra uma preferência distinta para a inibição da segunda linha. Por outro lado, a telbivudina-5'-trifosfato em concentrações até $100 \mu\text{M}$ não inibiu as polimerases α , β ou γ do ADN celular. Em ensaios relacionados com a estrutura, função e conteúdo do ADN mitocondrial, a telbivudina não teve um efeito tóxico apreciável em concentrações até $10 \mu\text{M}$ e não causou um aumento da produção de ácido láctico *in vitro*.

A atividade antiviral *in vitro* da telbivudina foi avaliada na cultura celular 2.2.15 de hepatoma humano expressando o VHB. A concentração de telbivudina que inibiu efectivamente 50% da síntese viral (CE_{50}) foi de aproximadamente $0,2 \mu\text{M}$. A atividade antiviral da telbivudina é específica para o vírus da hepatite B e vírus da família *Hepadnaviridae* associados. A telbivudina não foi ativa contra o VIH *in vitro*. A ausência de atividade da telbivudina contra o HIV não foi avaliada em ensaios clínicos. Foram notificadas reduções transitórias de HIV-1 RNA num pequeno número de doentes após administração de telbivudina na ausência de terapêutica retroviral. Não foi determinado o significado clínico destas reduções.

Experiência clínica

A segurança e eficácia do tratamento a longo prazo (104 semanas) com Sebivo foram avaliadas em dois ensaios clínicos controlados com fármaco ativo que incluíram 1.699 doentes com hepatite B (NV-02B-007 (GLOBE) e NV-02B-015).

Estudo NV-02B-007 (GLOBE)

O estudo NV-02B-007 (GLOBE) é um estudo de Fase III, aleatorizado, com dupla ocultação, multicêntrico, que comparou a telbivudina com a lamivudina durante um período de tratamento de 52 semanas em 1.367 doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos, com hepatite B crónica AgHBs-positivos e AgHBe-negativos. A maioria da população incluída era Asiática. Os genótipos do VHB mais comuns foram B (26%) e C (51%). Um pequeno número (total de 98) de doentes caucasianos foram tratados com telbivudina. A análise principal dos dados foi efetuada após todos os doentes terem atingido a semana 52.

Doentes AgHBe-positivos: A idade média dos doentes foi de 32 anos; 74% eram do sexo masculino, 82% eram Asiáticos, 12% eram Caucasianos e 6% tinham recebido anteriormente terapêutica com interferão alfa.

Doentes AgHBe-negativos: A idade média dos doentes foi de 43 anos, 79% eram do sexo masculino, 65% eram Asiáticos, 23% eram Caucasianos e 11% tinham recebido anteriormente terapêutica com interferão alfa.

Resultados clínicos às 52 semanas

Os parâmetros de eficácia clínica e virológica foram avaliados separadamente nas populações de doentes AgHBe-positivos e AgHBe-negativos. O objetivo primário de resposta terapêutica foi um objetivo serológico composto requerendo supressão do ADN do VHB para $<5 \log_{10}$ cópias/ml conjuntamente com, quer o desaparecimento do HBeAg sérico ou normalização da ALT. Os objetivos secundários incluíram resposta histológica, normalização da ALT e várias medidas de eficácia antiviral.

Independentemente das características basais, a maioria dos doentes medicados com Sebivo mostrou resposta histológica, virológica, bioquímica e serológica ao tratamento. Os valores basais de ALT $>2x$ LSN e ADN do VHB $<9 \log_{10}$ cópias/ml foram associados com taxas mais elevadas de seroconversão AgHBe em doentes AgHBe-positivos. Doentes que atingiram níveis de ADN do VHB $<3 \log_{10}$ cópias/ml à semana 24, tiveram resposta adequada ao tratamento, pelo contrário, doentes com níveis de ADN do VHB $>4 \log_{10}$ cópias/ml às 24 semanas tiveram respostas menos favoráveis à semana 52.

Em doentes AgHBe-positivos, a resposta terapêutica à telbivudina foi superior à da lamivudina (75,3% vs 67,0% respostas; $p = 0,0047$). Em doentes AgHBe-negativos, a telbivudina não foi inferior à lamivudina (75,2% e 77,2% respostas; $p = 0,6187$). A etnia Caucásiana esteve associada a menores respostas ao tratamento a ambos os agentes antivirais usados no estudo NV-02B-007 (GLOBE); no entanto, a população de doentes Caucásianos foi muito limitada ($n = 98$).

Na semana 24, 203 indivíduos AgHBe-positivos e 177 AgHBe-negativos atingiram níveis de ADN do VHB não detetáveis. Destes indivíduos AgHBe positivos, 95% atingiram níveis não detetáveis de ADN do VHB, 39% atingiram seroconversão AgHBe, 90% atingiram normalização da ALT à semana 52 e 0,5% exibiram resistência à semana 48. Do mesmo modo, dos indivíduos AgHBe-negativos, 96% atingiram níveis não detetáveis de ADN do VHB, 79% atingiram normalização da ALT à semana 52 e 0% exibiram resistência à semana 48.

A Tabela 5 apresenta medidas selecionadas de resultados virológicos, bioquímicos e serológicos e a Tabela 6 dados de resposta histológica.

Tabela 5 Parâmetros virológicos, bioquímicos e serológicos à semana 52 no estudo NV-02B-007 (GLOBE)

Parâmetro de resposta	AgHBe-positivo (n = 921)		AgHBe-negativo (n = 446)	
	Telbivudina 600 mg (n = 458)	Lamivudina 100 mg (n = 463)	Telbivudina 600 mg (n = 222)	Lamivudina 100 mg (n = 224)
Redução média de ADN do VHB desde o valor basal (\log_{10} cópias/ml) \pm SEM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
% Doentes com ADN do VHB indetetável por PCR	60%*	40%	88%*	71%
Normalização da ALT ⁴	77%	75%	74%	79%
Seroconversão do AgHBe ⁴	23%	22%	-	-
Desaparecimento do AgHBe ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Erro padrão da média

² Roche COBAS Amplicor[®] Doseamento PCR (limite inferior de quantificação \leq 300 cópias/ml).

³ AgHBe-positivos n = 443 e 444, AgHBe-negativos n = 219 e 219, para os grupos telbivudina e lamivudina, respetivamente. A diferença nas populações é devida à descontinuação de doentes do estudo e falta de avaliações de ADN do VHB à semana 52.

⁴ AgHBe-positivo n = 440 e 446, AgHBe-negativo n = 203 e 207, para os grupos telbivudina e lamivudina, respetivamente. Normalização da ALT avaliada apenas em doentes com ALT >LSN no valor basal.

⁵ n = 432 e 442, para os grupos telbivudina e lamivudina, respectivamente. Seroconversão do AgHBe e desaparecimento avaliados apenas em doentes com AgHBe detetável no valor basal.

*p < 0,0001

Tabela 6 Melhoria histológica e alteração da Escala de Fibrose Ishak à semana 52 no estudo NV-02B-007 (GLOBE)

	AgHBe-positivo (n = 921)		AgHBe Ag-negativo (n = 446)	
	Telbivudina 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudina 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudina 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudina 100 mg (n = 207) ¹
Resposta histológica²				
Melhoria	71%*	61%	71%	70%
Sem melhoria	17%	24%	21%	24%
Escala de Fibrose Ishak³				
Melhoria	42%	47%	49%	45%
Sem alteração	39%	32%	34%	43%
Agravamento	8%	7%	9%	5%
Faltas à biópsia da semana 52	12%	15%	9%	7%

¹ Doentes com \geq uma dose de fármaco em estudo com valor de biópsia basal de fígado avaliável e valor basal do Índice de Atividade Histológica de Knodell (HAI) >3 .
² Resposta histológica definida como uma diminuição ≥ 2 pontos na Escala de Necroinflamatória de Knodell desde o valor basal, sem agravamento da Escala de Fibrose de Knodell.
³ Para a Escala de Fibrose de Ishak, melhoria foi medida como redução ≥ 1 ponto na Escala de Fibrose de Ishak desde o valor basal até à semana 52.
 *p = 0,0024

Resultados clínicos às 104 semanas

Globalmente, os resultados clínicos às 104 semanas em doentes tratados com telbivudina foram consistentes com os resultados obtidos às 52 semanas, demonstrando a durabilidade da eficácia das respostas para os doentes que continuaram o tratamento com telbivudina.

Entre os doentes AgHBe-positivos, a resposta terapêutica (63% vs 48%; p < 0,0001) e os objetivos secundários principais (redução média \log_{10} do ADN VHB: -5,74 vs -4,42; p < 0,0001, ADN VHB indetetável: 56% vs 39%; p < 0,0001, normalização da ALT em 70% vs 62%) demonstraram uma diferença maior na semana 104 entre a telbivudina e lamivudina, respetivamente. Foi também observada uma tendência para taxas mais elevadas de perda de AgHBe (35% vs 29%) e de seroconversão (30% vs 25%) com telbivudina. Adicionalmente, no subgrupo de doentes com níveis basais de ALT $\geq 2x$ LSN (32%), uma proporção significativamente maior de doentes tratados com telbivudina do que com lamivudina atingiram a seroconversão AgHBe à semana 104 (36% vs 28%, respetivamente).

Entre os doentes AgHBe-negativos, as diferenças na resposta terapêutica (78% vs 66%) e nos objetivos secundários principais (redução média \log_{10} do ADN VHB: -5,00 vs -4,17, e ADN VHB indetetável: 82% vs 57%; p < 0,0001) foram superiores para a telbivudina até à semana 104. As taxas de normalização da ALT (78% vs 70%) continuaram a ser maiores à semana 104.

Previsão à semana 24

Na semana 24, 203 doentes AgHBe-positivos (44%) e 177 doentes AgHBe-negativos (80%) tratados com telbivudina atingiram níveis indetetáveis de ADN VHB.

Quer para os doentes AgHBe-positivos, quer para os AgHBe-negativos, os resultados de ADN VHB à semana 104 foram indicativos de resultados a longo termo favoráveis. Os doentes tratados com telbivudina com ADN VHB indetetável por PCR na semana 24 apresentaram taxas mais elevadas de ADN VHB indetetável e de seroconversão AgHBe (em doentes AgHBe-positivos), e as taxas totais mais baixas de reativação viral à semana 104.

Os resultados à semana 104, baseados nos níveis de ADN VHB à semana 24, quer para os doentes AgHBe-positivos, quer para os AgHBe-negativos encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7 Objetivos principais de eficácia à semana 104 por níveis séricos de ADN VHB à semana 24, doentes tratados com telbivudina no estudo NV-02B-007 (GLOBE)

ADN VHB à semana 24	Resultados para objetivos principais de eficácia à semana 104 baseados nos resultados às 24 semanas				
	Resposta terapêutica n/N (%)	ADN VHB indetetável n/N (%)	Seroconversão AgHBe n/N (%)	Normalização ALT n/N (%)	Reativação viral* n/N (%)
AgHBe-positivo					
<300 cópias/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 cópias/ml a <3 log ₁₀ cópias/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	13/57 (32)
≥3 log ₁₀ cópias/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/187 (58)	90/190 (47)
AgHBe-negativo					
<300 cópias/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 cópias/ml a <3 log ₁₀ cópias/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ cópias/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = não aplicável

* Reativação viral: “1 log acima do nadir” definição de reativação à semana 104

Estudo NV-02B-015

Os resultados de eficácia e segurança do estudo NV-02B-007 (GLOBE) foram confirmados no estudo NV-02B-012. Este é um estudo de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação que comparou a telbivudina 600 mg uma vez por dia com a lamivudina 100 mg uma vez por dia durante um período de tratamento de 104 semanas em 332 doentes chineses com hepatite B crónica AgHBe-positivos e AgHBe-negativos que nunca tinham sido medicados com nucleósidos.

Estudo CLDT600A2303 – Resultados clínicos durante 208 semanas

O estudo CLDT600A2303 foi um estudo de extensão, aberto, durante 104 semanas em doentes com hepatite B crónica compensada que tinham sido anteriormente tratados com telbivudina durante 2 anos incluindo doentes dos estudos NV-02B-007 (GLOBE) e NV-02B-015, que forneceram dados de eficácia e segurança após 156 e 208 semanas de terapêutica contínua com telbivudina. Os doentes com ADN VHB indetetável na semana 24 tiveram melhores resultados às semanas 156 e 208 (Tabela 8).

Tabela 8 Análise de eficácia global dos estudos NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 e CLDT600A2303

	Semana 52	Semana 104	Semana 156	Semana 208
Doentes AgHBe-positivos (n = 293*)				
ADN VHB indetetável mantido (<300 cópias/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (263/214)
ADN VHB indetetável mantido (<300 cópias/ml) com ADN VHB indetetável à semana 24	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (137/157)	87,9% (109/124)
Taxas cumulativas de seroconversão AgHBe (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Taxas cumulativas de seroconversão AgHBe em doentes com ADN VHB indetetável à semana 24 (%)	40,1% (65/162)	52,5% (83/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Normalização mantida da ALT	81,4% (228/280)	77,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
Doentes AgHBe-negativos (n = 209*)				
ADN VHB indetetável mantido (<300 cópias/ml)	95,7% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
ADN VHB indetetável mantido (<300 cópias/ml) com ADN VHB indetetável à semana 24	97,9% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Normalização mantida da ALT	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* A população sem resistência viral à entrada no estudo CLDT600A2303 consistiu em 502 doentes (293 AgHBe-positivos e 209 AgHBe-negativos).

Estudo CLDT600ACN04E1 – Impacto do tratamento na histologia hepática

No estudo CLDT600ACN04E1, 57 doentes com biópsias de fígado emparelhadas basais disponíveis e após um tempo médio de tratamento de 260,8 semanas foram avaliados para alterações na histologia hepática (38 doentes AgHBe-positivos e 19 doentes AgHBe-negativos).

O índice necroinflamatório de Knodell médio de 7,6 (DP 2,9) inicial melhorou ($p < 0,0001$) para 1,4 (DP 0,9) com uma variação média de -6,3 (DP 2,8). Foi observado um índice necroinflamatório de Knodell ≤ 3 (ausência ou necroinflamação mínima) em 98,2% (56/57) dos doentes.

- O índice de Ishak médio de 2,2 (DP 1,1) inicial melhorou ($p < 0,0001$) para 0,9 (DP 1,0) com uma variação média de -1,3 (DP 1,3). Foi observada uma pontuação ≤ 1 (ausência ou fibrose mínima) na Escala de Fibrose de Ishak em 84,2% (48/57) dos doentes.

As alterações no índice necroinflamatório de Knodell e no de Ishak foram semelhantes para doentes AgHB-positivos e AgHB-negativos.

CLDT600A2303 – Durabilidade da resposta AgHBe sem tratamento

O estudo CLDT600A2303 incluiu doentes AgHBe-positivos dos estudos NV-02B-007 (GLOBE) ou NV-02B-015 para seguimento sem tratamento. Estes doentes tinham completado ≥ 52 semanas de tratamento com telbivudina e tinham exibido perda de AgHBe por ≥ 24 semanas com ADN VHB $< 5 \log_{10}$ cópias/ml na última visita em tratamento. A mediana da duração do tratamento foi de 104 semanas. Após um período de seguimento sem tratamento mediano de 120 semanas, a maioria dos doentes AgHBe-positivos tratados com telbivudina mostraram uma perda de AgHBe sustentada (83,3%; 25/30) e seroconversão AgHBe sustentada (79,2%; 19/24). Os doentes com seroconversão AgHBe mantida tiveram valores médios de ADN VHB de $3,3 \log_{10}$ cópias/ml; e 73,7% tiveram ADN VHB $< 4 \log_{10}$ cópias/ml.

Resistência clínica

Foram efetuados testes de resistência genotípica no estudo NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) em doentes com recidiva virológica (aumento confirmado de $\geq 1 \log_{10}$ cópias/ml ADN VHB acima do nadir).

À semana 48, entre os doentes AgHBe-positivos e AgHBe-negativos, 5% (23/458) e 2% (5/222), respetivamente, tiveram recidiva virológica com mutações VHB resistentes a telbivudina.

Estudos NV-02B-007 (GLOBE) e CLDT600A2303 – taxas de resistência genotípica cumulativas

A análise original da resistência genotípica cumulativa às semanas 104 e 208 foi baseada na população ITT e incluiu todos os doentes que continuaram o tratamento até 4 anos, independentemente dos níveis de ADN VHB. Dos 680 doentes tratados com telbivudina inicialmente incluídos no estudo principal NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76%) foram incluídos no estudo CLDT600A2303 para continuação do tratamento com telbivudina até 208 semanas. Destes 517 doentes, 159 doentes (AgHBe-positivos=135, AgHBe-negativos=24) tinham ADN VHB detetável.

As taxas genotípicas cumulativas à semana 104 foram de 25,1% (115/458) para os doentes AgHBe-positivos e 10,8% (24/222) para os doentes AgHBe-negativos.

Na população ITT total, as taxas de resistência cumulativas ao ano 4 para os doentes AgHBe-positivos e AgHBe-negativos foram de 40,8% (131/321) e 18,9% (37/196), respetivamente.

As taxas cumulativas de resistência genotípica foram também avaliadas através da aplicação de um modelo matemático em que apenas eram considerados os doentes com ADN VHB indetetável no início do respetivo ano e eram considerados. Nesta análise as taxas cumulativas de resistência genotípica no ano 4 foram de 22,3% para os doentes AgHBe-positivos e 16,0% para os doentes AgHBe-negativos.

Quando se consideram doentes com reativação viral à semana 104 no estudo NV-02B-007 (GLOBE), a taxa de resistência foi menor em doentes com ADN VHB < 300 cópias/ml à semana 24 do que em doentes com ADN VHB ≥ 300 cópias/ml à semana 24. Em doentes AgHBe-positivos com ADN VHB < 300 cópias/ml à semana 24, a resistência foi de 1% (3/203) às 48 semanas e de 9% (18/203) à semana 104, enquanto que em doentes com ADN VHB ≥ 300 cópias/ml a resistência foi de 8% (20/247) às 48 semanas e de 39% (97/247) à semana 104. Nos doentes AgHBe-negativos com ADN VHB < 300 cópias/ml à semana 24, a resistência foi de 0% (0/177) às 48 semanas e de 5% (9/177) à semana 104, enquanto que em doentes com ADN VHB ≥ 300 cópias/ml a resistência foi de 11% (5/44) às 48 semanas e de 34% (15/44) à semana 104.

Padrão de mutação genotípica e resistência cruzada

A análise genotípica de 203 pares de amostras avaliáveis com ADN VHB ≥ 1.000 cópias/ml à semana 104 (estudo NV-02B-007 (GLOBE)) demonstrou que a mutação primária associada à resistência à telbivudina foi a rtM204I, que está geralmente associada às mutações rtL180M e rtL80I/V e pouco frequentemente às rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I e rtA200V. Os fatores basais associados ao desenvolvimento da resistência genotípica ao fármaco incluem: o tratamento com lamivudina, ADN VHB inicial elevado, ALT sérica inicial baixa e peso corporal/IMC aumentado. Durante o tratamento, os parâmetros de resposta à semana 24 que predizem a emergência de um vírus resistente ao fármaco à semana 104 foram valores de ADN VHB >300 cópias/ml e aumento da ALT sérica.

A análise genotípica de 50 isolados de VHB de doentes tratados com telbivudina na semana 208 (estudo CLDT600A2303) revelou um perfil de resistência semelhante ao registado na semana 104. As conversões na posição 80, 180 e posições polimórficas 91, 229 foram sempre detetadas em sequências que contemplavam a mutação M204I que confere resistência genotípica. Estas mutações são, muito provavelmente, mutações compensatórias. Foi relatada uma mutação rtM204V isolada e duas mutações rtM204I/V/M em doentes tratados com telbivudina que tiveram reativação viral até à semana 208. Não foi notificada nenhuma mutação nova.

Foi observada resistência cruzada entre análogos nucleósidos para o VHB (ver secção 4.4). Em doseamentos de base celular, as estirpes de VHB resistentes à lamivudina que tinham quer a mutação rtM204I ou a mutação dupla rtL180M/rtM204V tiveram uma susceptibilidade à telbivudina ≥ 1.000 vezes reduzida. O VHB que codifica a resistência associada às substituições rtN236T ou rtA181V apresentou, respetivamente, uma alteração de aproximadamente 0,3 e 4 vezes na suscetibilidade à telbivudina em culturas celulares (ver secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de dose única e múltipla da telbivudina foi avaliada em indivíduos saudáveis e em doentes com hepatite B crónica. A farmacocinética da telbivudina não foi avaliada com a dose recomendada de 600 mg em doentes com hepatite B crónica. No entanto, a farmacocinética da telbivudina foi similar em ambas as populações.

Absorção

Após administração oral de uma dose única de 600 mg de telbivudina a indivíduos saudáveis ($n = 42$), a concentração plasmática máxima (C_{max}) da telbivudina foi de $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (média \pm DP) e ocorreu em média 3,9 horas após a dose. A área sob a curva concentração plasmática-tempo ($AUC_{0-\infty}$) da telbivudina foi de $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (média \pm DP). A variabilidade interindividual (VI %) para medição da exposição sistémica (C_{max} , AUC) foi, tipicamente, de aproximadamente 30%. Os comprimidos revestidos por película contendo 600 mg de telbivudina são bioequivalentes a 30 ml de solução oral de telbivudina (20 mg/ml).

Efeito dos alimentos sobre a absorção oral

A absorção e exposição da telbivudina não foram afetadas quando se administrou uma dose única de 600 mg juntamente com alimentos.

Distribuição

In vitro, a ligação da telbivudina às proteínas plasmáticas humanas é baixa (3,3%).

Biotransformação

Não foram detetados metabolitos da telbivudina após administração de ¹⁴C-telbivudina em seres humanos. A telbivudina não é um substrato, inibidor ou indutor do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP450).

Eliminação

Após atingir a concentração plasmática máxima, a disposição plasmática da telbivudina diminuiu de forma bi-exponencial com uma semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) de $41,8 \pm 11,8$ horas. A telbivudina é eliminada principalmente por excreção urinária da substância inalterada. A depuração renal da telbivudina aproxima-se da taxa de filtração glomerular normal, sugerindo que a filtração é o principal mecanismo da excreção. Aproximadamente 42% da dose é recuperada na urina durante 7 dias após uma dose única oral de 600 mg de telbivudina. Como a excreção renal é a via de eliminação predominante, os doentes com insuficiência renal moderada a grave e aqueles a fazer hemodiálise requerem um ajuste do intervalo posológico (ver secção 4.2).

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética da telbivudina é proporcional à dose num intervalo entre 200 e 1.800 mg. O estado estacionário foi atingido após 5 a 7 dias de administração uma vez por dia com uma acumulação de aproximadamente 1,5 vezes na exposição sistémica, sugerindo uma semivida de acumulação efetiva de aproximadamente 15 horas. Após administração uma vez por dia de 600 mg de telbivudina, as concentrações plasmáticas de vale foram aproximadamente 0,2-0,5 µg/ml.

Populações especiais

Sexo

Não existem diferenças significativas ligadas ao sexo na farmacocinética da telbivudina.

Raça

Não existem diferenças significativas ligadas à raça na farmacocinética da telbivudina.

Pediátricas e idosos (65 anos de idade e mais velhas)

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos em indivíduos pediátricos ou idosos.

Medicamento já não autorizado

Disfunção renal

A farmacocinética de dose única da telbivudina (200, 400 and 600 mg) foi avaliada em doentes (sem hepatite B crónica) com vários graus de disfunção renal (avaliada pela depuração da creatinina). Com base nos resultados apresentados na Tabela 9, recomenda-se um ajuste posológico da dose de telbivudina em doentes com depuração da creatinina <50 ml/min (ver secções 4.2 e 4.4).

Tabela 9 Parâmetros farmacocinéticos (média ± DP) da telbivudina em indivíduos com vários graus de função renal

	Função renal (depuração da creatinina em ml/min)				
	Normal (>80) (n = 8) 600 mg	Insuficiência renal ligeira (50-80) (n = 8) 600 mg	Insuficiência renal moderada (30-49) (n = 8) 400 mg	Insuficiência renal grave (<30) (n = 6) 200 mg	DRT/Hemodiálise (n = 6) 200 mg
C _{max} (µg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	1 ± 0,9
AUC _{0-∞} (µg·h/ml)	28,5 ± 9,6	32,5 ± 10,1	36,0 ± 13,2	32,5 ± 13,2	67,4 ± 36,9
CL _{RENAL} (ml/min)	126,7 ± 48,3	83,3 ± 20,0	43,3 ± 20,0	11,7 ± 6,7	-

Doentes insuficientes renais a fazer hemodiálise

A hemodiálise (até 4 horas) reduz a exposição sistémica à telbivudina em aproximadamente 23%. Após o ajuste posológico para a depuração da creatinina, não é necessária qualquer modificação de dose adicional durante a hemodiálise de rotina (ver secção 4.2). A telbivudina deve ser administrada após a hemodiálise.

Disfunção hepática

A farmacocinética da telbivudina foi estudada em doentes (sem hepatite B crónica) com vários graus de disfunção hepática e em alguns doentes com doença hepática descompensada. Não se verificaram alterações significativas na farmacocinética da telbivudina em doentes com disfunção hepática comparados com indivíduos com função hepática normal. Os resultados destes estudos indicam que não é necessário ajuste de dose para doentes com disfunção hepática (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. A telbivudina não mostrou qualquer potencial carcinogénico. Não foi observada evidência de um efeito tóxico direto da telbivudina em testes padrão de toxicologia reprodutiva. Em coelhos, doses de telbivudina originando níveis de exposição de 37 vezes os observados em seres humanos, na dose terapêutica (600 mg), foram associados a uma incidência aumentada de aborto e parto prematuro. Este efeito foi considerado como sendo secundário à toxicidade materna.

A fertilidade foi estudada em estudos convencionais realizados em ratos adultos, e num estudo de toxicologia juvenil.

Em ratos adultos, a fertilidade diminuiu quando ambos os ratos macho e fêmea foram tratados com telbivudina nas doses de 500 ou 1000 mg/kg/dia (índice de fertilidade mais baixo quando comparado com controlos concorrentes). Não existiram alterações na morfologia ou função dos espermatozoides, e os testículos e ovários não revelaram alterações histológicas.

Não se observou evidência de compromisso da fertilidade noutros estudos quando os ratos macho ou fêmea foram tratados com doses até 2000 mg/kg/dia e acasalaram com ratos não tratados (níveis de exposição sistêmica aproximadamente 6-14 vezes superiores aos observados em humanos).

Num estudo de toxicologia juvenil, os ratos foram tratados desde o dia 14 ao dia 70 pós-parto e acasalaram com ratos a receber o mesmo tratamento (não existiu acasalamento entre irmãos). A fertilidade foi inferior nos pares a receber ≥ 1000 mg/kg/dia, tal como demonstrado pela diminuição dos índices de fertilidade e de acasalamento, e pela diminuição da taxa de concepção. No entanto, os parâmetros ováricos e uterinos das fêmeas que acasalaram com sucesso não foram afetados.

O nível de efeito adverso não observável (NOAEL) para os efeitos na fertilidade ou nos parâmetros de acasalamento correspondeu a 250 mg/kg/dia, dose que se traduz em níveis de exposição 2,5 a 2,8 vezes maior que a observada em humanos com função renal normal na dose terapêutica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido benzóico (E210)
Sacarina sódica
Aroma de maracujá
Hidróxido de sódio
Ácido cítrico anidro
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Utilizar até 2 meses após a abertura do frasco.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar de 300 ml com fecho resistente à abertura por crianças, incluindo um selo vedante de polietileno e um selo de garantia, um copo-medida em polipropileno graduado de 5 ml até 30 ml, com intervalos de 5 ml, e uma seringa para uso oral em polipropileno graduada de 1 ml até 10 ml, com intervalos de 0,5 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/388/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de abril de 2007
Data da última renovação: 16 de dezembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELO LIBERTAMENTO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medicamento já não autorizado

**ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sebivo 600 mg comprimidos revestidos por película
telbivudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um comprimido contém 600 mg de telbivudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar, dividir ou esmagar o comprimido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/388/001	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/388/002	98 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sebivo 600 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sebivo 600 mg comprimidos revestidos por película
telbivudina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sebivo 20 mg/ml solução oral
telbivudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 20 mg de telbivudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém sódio. Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral

1 frasco contendo 300 ml de solução oral [apenas na cartonagem]

1 copo-medida + 1 seringa para uso oral [apenas na cartonagem]

300 ml [apenas no rótulo do frasco]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Mantiver fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Utilizar até 2 meses após a abertura do frasco.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/388/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sebivo 20 mg/ml [apenas na cartonagem]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D [apenas na cartonagem]

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA [apenas na cartonagem]

PC:
SN:
NN:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Sebivo 600 mg comprimidos revestidos por película Telbivudina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Sebivo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Sebivo
3. Como tomar Sebivo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Sebivo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Sebivo e para que é utilizado

Sebivo contém a substância ativa telbivudina. Sebivo pertence a um grupo de medicamentos designados por antivirais, que são usados para tratar infeções causadas por vírus.

Sebivo é usado para tratar adultos com hepatite B crónica. O início do tratamento com Sebivo só deve ser considerado quando não é possível ou apropriado utilizar um medicamento alternativo que tenha menor probabilidade de desenvolver resistência ao vírus da hepatite B. O seu médico irá decidir qual o tratamento mais adequado para si.

A Hepatite B é causada por uma infeção com o vírus Hepatite B, que se multiplica no fígado e causa danos no fígado. O tratamento com Sebivo reduz a quantidade de vírus de Hepatite B no organismo, bloqueando o seu crescimento, o que resulta em menores danos no fígado e melhoria da função hepática.

2. O que precisa de saber antes de tomar Sebivo

Não tome Sebivo

- se tem alergia à telbivudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a ser tratado com interferão alfa peguilado ou padrão (*standard*) (ver “Ao tomar Sebivo com outros medicamentos”).

Se isto se aplicar a si, **não tome Sebivo. Informe o seu médico.**

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Sebivo:

- se tem ou teve problemas renais. O seu médico pode pedir exames laboratoriais para avaliar se os seus rins estão a funcionar bem antes e durante o tratamento. Dependendo dos resultados destes testes, o seu médico poderá aconselhá-lo a alterar a frequência com que toma Sebivo.
- se sofre de cirrose hepática (uma doença grave que causa fibrose do fígado). Neste caso, o seu médico pode querer monitorizá-lo mais cuidadosamente.
- se tiver recebido um transplante hepático.
- se estiver a tomar qualquer medicamento que possa causar problemas nos músculos (fale com o seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza).
- se estiver infetado com VIH, hepatite C ou D, ou estiver a ser tratado com qualquer medicamento antiviral.

Se qualquer destas situações se aplica a si, **informe o seu médico antes de tomar Sebivo.**

Durante o tratamento com Sebivo:

- Sebivo pode causar fraqueza muscular ou dor muscular (miopatia) persistentes e inexplicadas. Os sintomas musculares podem evoluir e tornarem-se mais graves, conduzindo por vezes a lesão muscular (rabdomiólise) que pode causar danos renais.
- Pouco frequentemente Sebivo pode induzir dormência, sensação de formigueiro, dor e/ou sensação de queimadura nos braços e/ou pernas (neuropatia periférica).

Se sentir qualquer um destes sintomas durante o seu tratamento com Sebivo, **contacte imediatamente o seu médico.**

Outros efeitos secundários deste tipo de medicamentos

Sebivo pode causar um excesso de ácido láctico no sangue (acidose láctica) que é normalmente associado com um aumento do fígado (hepatomegalia). A acidose láctica é um efeito secundário raro mas grave que pode, ocasionalmente ser fatal. O seu médico irá monitorizá-lo regularmente enquanto estiver a tomar Sebivo. Se sentir dores musculares, dores de estômago intensas e persistentes com náuseas e vômitos, dificuldade em respirar grave e persistente, cansaço ou desconforto abdominal durante o tratamento com Sebivo, informe **imediatamente** o seu médico.

Algumas pessoas podem apresentar sintomas muito graves de hepatite quando param de tomar medicamentos como Sebivo. O seu médico irá monitorizar a sua saúde e efetuar testes sanguíneos regulares para avaliar o seu fígado, após a interrupção do tratamento com Sebivo. Informe imediatamente o seu médico sobre quaisquer sintomas novos ou não habituais que note após interromper o tratamento (ver “Se parar de tomar Sebivo” na secção 3 deste folheto).

Tome cuidado para não infetar outras pessoas

Mesmo se tomar Sebivo, poderá infetar outras pessoas com o vírus da hepatite B (VHB) através do contacto sexual ou exposição a sangue ou outros fluidos corporais contaminados. Se tiver uma relação sexual com um parceiro que não esteja imune contra a hepatite B, use sempre preservativos e evite qualquer troca de fluidos corporais. Nunca partilhe agulhas. Não partilhe objetos pessoais que possam ter sangue ou fluidos corporais, tais como escovas de dentes ou lâminas de barbear. Está disponível uma vacina para a prevenção da infeção com VHB.

Crianças e adolescentes

Sebivo não é recomendado para crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Sebivo

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico ou farmacêutico devem ser informados sobre outros medicamentos pois alguns medicamentos podem afetar os seus rins e porque Sebivo é eliminado do organismo através dos rins, na urina.

Não tome Sebivo se está a utilizar inteferão alfa peguilado ou *standard* (ver “Não tome Sebivo”) porque a associação destes medicamentos pode aumentar o risco de desenvolver neuropatia periférica (dormência, formigueiro, e/ou sensação de queimadura nos braços e/ou pernas). Diga ao seu médico ou farmacêutico se está a ser tratado com interferão.

Gravidez e amamentação

- Não utilize Sebivo durante a gravidez a não ser que o seu médico o recomende. Se estiver grávida, pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico discutirá consigo os potenciais riscos de tomar Sebivo durante a gravidez.
- Se sofre de hepatite B e engravidar, fale com o seu médico sobre a melhor forma de proteger o seu bebé. Sebivo em associação com a administração de imunoglobulina da Hepatite B e a vacina da Hepatite B pode reduzir o risco de transmissão do vírus da hepatite B para o seu filho.
- Não amamente durante o tratamento com Sebivo. Informe o seu médico caso esteja a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Sebivo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar este medicamento, não conduza um veículo ou utilize ferramentas ou máquinas.

3. Como tomar Sebivo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade de Sebivo tomar

A dose recomendada de Sebivo é um comprimido de 600 mg, uma vez por dia. Tome o comprimido à mesma hora todos os dias.

O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos. Engula-o com um pouco de água. Não o mastigue, divida ou esmague.

Pode necessitar de tomar Sebivo com menos frequência caso tenha problemas renais. Informe o seu médico caso tenha, ou tenha tido, problemas renais.

Durante quanto tempo tomar Sebivo

Continue a tomar Sebivo diariamente durante o tempo que o seu médico lhe indicar. Não altere a dose ou pare de tomar Sebivo sem consultar o seu médico. Este medicamento destina-se a tratamento de longa duração, possivelmente durando vários meses ou anos. O seu médico irá monitorizar o seu estado de saúde regularmente para avaliar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

Se tomar mais Sebivo do que deveria

Se tiver tomado mais Sebivo do que deveria, ou se outra pessoa tiver tomado os seus comprimidos acidentalmente, vá imediatamente ao seu médico ou ao hospital para aconselhamento. Leve a embalagem consigo e mostre-a ao seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Sebivo

- Se se esquecer de tomar Sebivo, tome o comprimido logo que se lembre e depois tome a dose seguinte no horário normal.
- No entanto, se faltarem 4 horas ou menos para a próxima dose, ignore a dose esquecida e tome a próxima dose à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Tal pode aumentar a probabilidade de vir a ter efeitos indesejáveis. Fale com o seu médico ou farmacêutico caso tenha dúvidas sobre o que fazer.

Se parar de tomar Sebivo

A interrupção do tratamento com Sebivo pode conduzir a um agravamento da hepatite B, isto é, progressão da doença e resultados anormais dos testes laboratoriais (aumento da carga viral, aumento da ALT). Não pare de tomar Sebivo a não ser que o seu médico lhe dê instruções para tal. Enquanto estiver a tomar Sebivo, assegure-se de que dispõe de quantidade suficiente do medicamento para todo o tratamento.

O seu médico irá monitorizar o seu estado de saúde e efetuar análises sanguíneas regulares para avaliar o seu fígado após paragem do tratamento com Sebivo, uma vez que a sua infeção por hepatite B pode agravar-se ou tornar-se mais grave após parar o medicamento. Informe imediatamente o seu médico sobre quaisquer sintomas novos ou não usuais que note após a paragem do tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves:

- Fraqueza ou dor muscular persistente
- Dormência, formigamento, dor e/ou sensação de queimadura nos braços e/ou pernas

Se sentir qualquer um destes sintomas, **contacte imediatamente o seu médico.**

Sebivo pode também causar outros efeitos secundários:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Ponturas, dores de cabeça
- Tosse
- Diarreia, má disposição (náuseas), dor de estômago (dor abdominal)
- Erupções na pele
- Cansaço (fadiga)
- Resultados das análises sanguíneas mostram níveis elevados de algumas enzimas hepáticas (ex: ALT, AST), amilase, lipase ou creatina quinase

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Dor nas articulações
- Fraqueza muscular persistente ou dor muscular (miopatia/miosite), câibra muscular
- Dor de costas, de pescoço e no flanco
- Dormência, sensação de formigueiro, dor e/ou sensação de queimadura nos braços e/ou pernas ou em redor da boca
- Dor no fundo das costas ou na anca que pode irradiar para a perna (ciática)
- Alterações do paladar
- Sensação de mal-estar

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- Excesso de ácido láctico no sangue (acidose láctica)
- Lesão muscular (rabdomiólise)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Sebivo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se a embalagem estiver danificada ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Sebivo

- A substância ativa é a telbivudina. Cada comprimido contém 600 mg de telbivudina. Os outros componentes são: celulose microcristalina; povidona; carboximetilamido sódico; sílica coloidal anidra; estearato de magnésio; hipromelose; dióxido de titânio (E171); talco; macrogol.

Qual o aspeto de Sebivo e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Sebivo são brancos a ligeiramente amarelados, ovais, com “LDT” gravado num dos lados.

Sebivo comprimidos revestidos por película apresentam-se em embalagens de 28 ou 98 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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: +30 210 281 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

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 1276 698370

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Sebivo 20 mg/ml solução oral Telbivudina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Sebivo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Sebivo
3. Como tomar Sebivo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Sebivo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Sebivo e para que é utilizado

Sebivo contém a substância ativa telbivudina. Sebivo pertence a um grupo de medicamentos designados por antivirais, que são usados para tratar infeções causadas por vírus.

Sebivo é usado para tratar adultos com hepatite B crónica. O início do tratamento com Sebivo só deve ser considerado quando não é possível ou apropriado utilizar um medicamento alternativo que tenha menor probabilidade de desenvolver resistência ao vírus da hepatite B. O seu médico irá decidir qual o tratamento mais adequado para si.

A Hepatite B é causada por uma infeção com o vírus Hepatite B, que se multiplica no fígado e causa danos no fígado. O tratamento com Sebivo reduz a quantidade de vírus de Hepatite B no organismo, bloqueando o seu crescimento, o que resulta em menores danos no fígado e melhoria da função hepática.

2. O que precisa de saber antes de tomar Sebivo

Não tome Sebivo

se tem alergia à telbivudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

se está a ser tratado com interferão alfa peguilado ou padrão (*standard*) (ver “Ao tomar Sebivo com outros medicamentos”).

Se isto se aplicar a si, **não tome Sebivo. Informe o seu médico.**

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Sebivo:

- se tem ou teve problemas renais. O seu médico pode pedir exames laboratoriais para avaliar se os seus rins estão a funcionar bem antes e durante o tratamento. Dependendo dos resultados destes testes, o seu médico poderá aconselhá-lo a alterar a frequência com que toma Sebivo.
- se sofre de cirrose hepática (uma doença grave que causa fibrose do fígado). Neste caso, o seu médico pode querer monitorizá-lo mais cuidadosamente.
- se tiver recebido um transplante hepático.
- se estiver a tomar qualquer medicamento que possa causar problemas nos músculos (fale com o seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza).
- se estiver infetado com VIH, hepatite C ou D, ou estiver a ser tratado com qualquer medicamento antiviral.

Se qualquer destas situações se aplica a si, **informe o seu médico antes de tomar Sebivo.**

Durante o tratamento com Sebivo:

- Sebivo pode causar fraqueza muscular ou dor muscular (miopatia) persistentes e incapacitantes. Os sintomas musculares podem evoluir e tornarem-se mais graves, conduzindo por vezes a lesão muscular (rabdomiólise) que pode causar danos renais.
- Pouco frequentemente Sebivo pode induzir dormência, sensação de formigamento, dor e/ou sensação de queimadura nos braços e/ou pernas (neuropatia periférica).

Se sentir qualquer um destes sintomas durante o seu tratamento com Sebivo, **contacte imediatamente o seu médico.**

Outros efeitos secundários deste tipo de medicamentos

Sebivo pode causar um excesso de ácido láctico no sangue (acidose láctica) que é normalmente associado com um aumento do fígado (hepatomegália). A acidose láctica é um efeito secundário raro mas grave que pode, ocasionalmente ser fatal. O seu médico irá monitorizá-lo regularmente enquanto estiver a tomar Sebivo. Se sentir dores musculares, dores de estômago intensas e persistentes com náuseas e vômitos, dificuldade em respirar grave e persistente, cansaço ou desconforto abdominal durante o tratamento com Sebivo, informe **imediatamente** o seu médico.

Algumas pessoas podem apresentar sintomas muito graves de hepatite quando param de tomar medicamentos como Sebivo. O seu médico irá monitorizar a sua saúde e efetuar testes sanguíneos regulares para avaliar o seu fígado, após a interrupção do tratamento com Sebivo. Informe imediatamente o seu médico sobre quaisquer sintomas novos ou não habituais que note após interromper o tratamento (ver “Se parar de tomar Sebivo” na secção 3 deste folheto).

Tome cuidado para não infetar outras pessoas

Mesmo se tomar Sebivo, poderá infetar outras pessoas com o vírus da hepatite B (VHB) através do contacto sexual ou exposição a sangue ou outros fluidos corporais contaminados. Se tiver uma relação sexual com um parceiro que não esteja imune contra a hepatite B, use sempre preservativos e evite qualquer troca de fluidos corporais. Nunca partilhe agulhas. Não partilhe objetos pessoais que possam ter sangue ou fluidos corporais, tais como escovas de dentes ou lâminas de barbear. Está disponível uma vacina para a prevenção da infeção com VHB.

Crianças e adolescentes

Sebivo não é recomendado para crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Sebivo

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico ou farmacêutico devem ser informados sobre outros medicamentos pois alguns medicamentos podem afetar os seus rins e porque Sebivo é eliminado do organismo através dos rins, na urina.

Não tome Sebivo se está a utilizar interferão alfa peguilado ou *standard* (ver “Não tome Sebivo”), porque a associação destes medicamentos pode aumentar o risco de desenvolver neuropatia periférica (dormência, formigueiro, e/ou sensação de queimadura nos braços e/ou pernas). Diga ao seu médico ou farmacêutico se está a ser tratado com interferão.

Gravidez e amamentação

- Não utilize Sebivo durante a gravidez a não ser que o seu médico o recomende. Se estiver grávida, pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico discutirá consigo os potenciais riscos de tomar Sebivo durante a gravidez.
- Se sofre de hepatite B e engravidar, fale com o seu médico sobre a melhor forma de proteger o seu bebé. Sebivo em associação com a administração de imunoglobulina da Hepatite B e a vacina da Hepatite B pode reduzir o risco de transmitir o vírus da hepatite B para o seu filho.
- Não amamente durante o tratamento com Sebivo. Informe o seu médico caso esteja a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Sebivo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar este medicamento, não conduza um veículo ou utilize ferramentas ou máquinas.

Sebivo contém sódio

Sebivo solução oral contém aproximadamente 47 mg de sódio por dose de 600 mg (30 ml). Informe o seu médico se estiver a fazer uma dieta com ingestão controlada de sódio.

3. Como tomar Sebivo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade de Sebivo tomar

A dose recomendada de Sebivo é de 30 ml de solução oral (600 mg de telbivudina) uma vez por dia. Tome Sebivo à mesma hora todos os dias. Pode ser tomado com ou sem alimentos.

Para instruções completas acerca de como tomar Sebivo, consulte a secção “Instruções para uso” no final deste folheto.

Retire o copo-medida e abra o frasco. De forma lenta e cuidadosa verta a solução do frasco para o copo-medida até perfazer a quantidade prescrita. Engula imediatamente todo o conteúdo do copo-medida.

Se não conseguir medir de forma precisa a quantidade prescrita usando apenas o copo-medida, deve usar a seringa para uso oral. Instruções detalhadas acerca de como usar a seringa para uso oral encontram-se na secção “Instruções para uso”.

A sua dose pode ser diminuída se tiver doenças renais. Informe o seu médico se tem, ou se alguma vez tiver tido, doenças renais.

Durante quanto tempo tomar Sebivo

Continue a tomar Sebivo diariamente durante o tempo que o seu médico lhe indicar. Não altere a dose ou pare de tomar Sebivo sem consultar o seu médico. Este medicamento destina-se a tratamento de longa duração, possivelmente durando vários meses ou anos. O seu médico irá monitorizar o seu estado de saúde regularmente para avaliar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

Se tomar mais Sebivo do que deveria

Se tiver tomado mais Sebivo do que deveria, ou se outra pessoa tiver tomado a sua solução oral acidentalmente, vá imediatamente ao seu médico ou ao hospital para aconselhamento. Leve a embalagem consigo e mostre-a ao médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Sebivo

- Se se esquecer de tomar Sebivo, tome logo que se lembre e depois tome a dose seguinte no horário normal.
- No entanto, se faltarem 4 horas ou menos para a próxima dose, ignore a dose esquecida e tome a próxima dose à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar. Tal pode aumentar a probabilidade de vir a ter efeitos indesejáveis. Fale com o seu médico ou farmacêutico caso tenha dúvidas sobre o que fazer.

Se parar de tomar Sebivo

A interrupção do tratamento com Sebivo pode conduzir a um agravamento da hepatite B, isto é, progressão da doença e resultados anormais dos testes laboratoriais (aumento da carga viral, aumento da ALT). Não pare de tomar Sebivo a não ser que o seu médico lhe dê instruções para tal. Enquanto estiver a tomar Sebivo, assegure-se de que dispõe de quantidade suficiente do medicamento para todo o tratamento.

O seu médico irá monitorizar o seu estado de saúde e efetuar análises sanguíneas regulares para avaliar o seu fígado após paragem do tratamento com Sebivo uma vez que a sua infeção por hepatite B pode agravar-se ou tornar-se mais grave após parar o medicamento. Informe imediatamente o seu médico sobre quaisquer sintomas novos ou não usuais que note após a paragem do tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves:

- Fraqueza ou dor muscular persistente
- Dormência, formigamento, dor e/ou sensação de queimadura nos braços e/ou pernas

Se sentir qualquer um destes sintomas, **contacte imediatamente o seu médico.**

Sebivo pode também causar outros efeitos secundários:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Ponturas, dores de cabeça
- Tosse
- Diarreia, má disposição (náuseas), dor de estômago (dor abdominal)
- Erupções na pele
- Cansaço (fadiga)
- Resultados das análises sanguíneas mostram níveis elevados de algumas enzimas hepáticas (ex: ALT, AST), amilase, lipase ou creatina quinase

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Dor nas articulações
- Fraqueza muscular persistente ou dor muscular (miopatia/miosite), câibra muscular
- Dor de costas, de pescoço e no flanco
- Dormência, sensação de formigueliro, dor e/ou sensação de queimadura nos braços e/ou pernas ou em redor da boca
- Dor no fundo das costas ou na anca que pode irradiar para a perna (ciática)
- Alterações do paladar
- Sensação de mal-estar

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- Excesso de ácido láctico no sangue (acidose láctica)
- Lesão muscular (rabortomiólise)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Sebivo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C. Não congelar.

Utilizar até 2 meses após a abertura do frasco.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Sebivo

- A substância ativa é a telbivudina. 30 ml de solução oral contêm 600 mg de telbivudina.
- Os outros componentes são: ácido benzóico, sacarina sódica, aroma de maracujá, hidróxido de sódio, ácido cítrico anidro, água.

Qual o aspeto de Sebivo e conteúdo da embalagem

Sebivo 20 mg/ml solução oral apresenta-se sob a forma de uma solução de 300 ml límpida, incolor a amarelo pálido acondicionada num frasco de vidro âmbar com fecho branco de polipropileno resistente à abertura por crianças, incluindo selo vedante de polietileno e um selo de garantia. A embalagem contém um copo-medida em polipropileno graduado de 5 ml até 30 ml, com intervalos de 5 ml, e uma seringa para uso oral em polipropileno graduada de 1 ml até 10 ml, com intervalos de 0,5 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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: +30 210 281 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

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 1276 698370

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

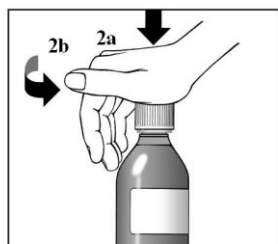
INSTRUÇÕES PARA USO

Por favor leia estas instruções com atenção de forma a saber como usar a solução correctamente.

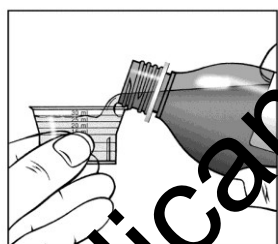


1. Frasco contendo a solução oral.
2. Fecho resistente à abertura por crianças com um selo de garantia. Depois de usar feche sempre o frasco com a tampa.
3. Copo-medida para medir a dose. Colocar sempre o copo-medida sobre a tampa depois de usar e de limpar.
4. Seringa para uso oral para obter doses que não se conseguem medir de forma precisa com o copo-medida.

Como preparar uma dose do medicamento usando o copo-medida



1. Remova o copo-medida.
2. Pressione (2a) e rode (2b) em simultâneo o fecho resistente à abertura por crianças para a esquerda para abrir o frasco.

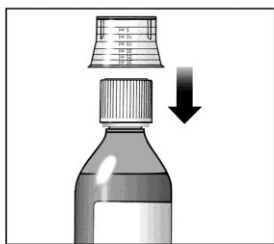


3. Antes de verter a solução para o copo-medida, por favor verifique a posição da graduação prescrita para evitar qualquer desperdício potencial ou derrame. Segurando o copo ao nível dos olhos, verta do frasco de forma cuidadosa e lenta a quantidade de solução para dentro do copo-medida, até a solução atingir o nível da graduação prescrita.

Nota: Se a quantidade vertida para o copo exceder a dose necessária, deite fora o excesso na canalização. Não o torne a colocar no frasco.

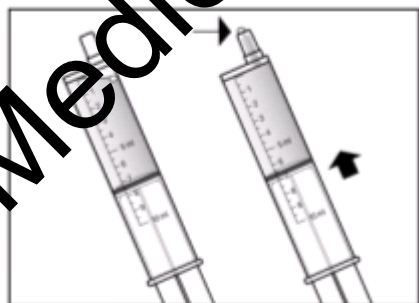
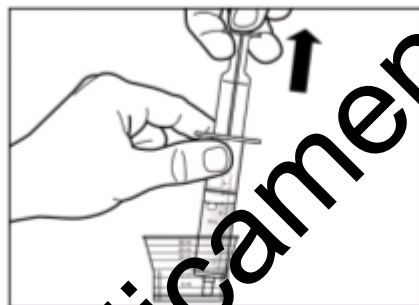
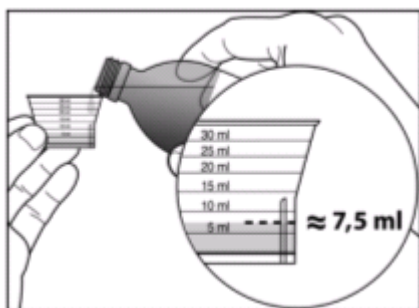
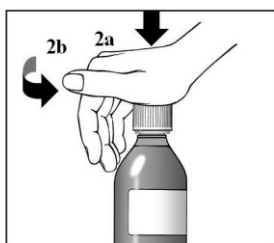


4. Beba a solução ou administre ao doente imediatamente.
5. Feche o frasco enroscando e pressionando em simultâneo a tampa.



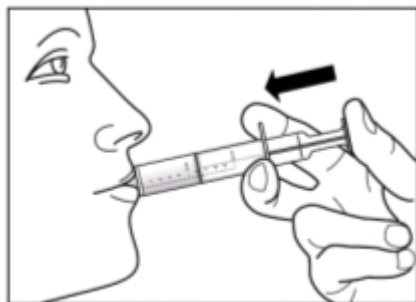
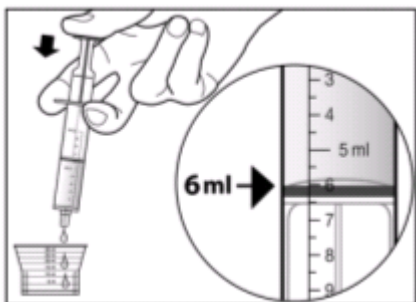
6. Enxague imediatamente o copo-medida com água.
7. Remova a água do copo-medida, limpe-o com um pano limpo e coloque-o novamente sobre a tampa.

Como preparar uma dose de 6 ml do medicamento usando a seringa para uso oral



1. Remova o copo-medida.
2. Pressione (2a) e rode (2b) em simultâneo o fecho resistente à abertura por crianças para a esquerda para abrir o frasco.
3. Antes de verter a solução para o copo-medida, por favor verifique a posição das marcas de 5 e 10 ml para evitar qualquer eventual desperdício ou derrame.
Segurando o copo ao nível dos olhos, verta do frasco dentro do copo-medida, até atingir cerca de metade do volume entre as marcas de 5 ml e 10 ml.
4. aspire toda a solução do copo-medida para a seringa.
5. Coloque a seringa na posição vertical e incline-a ligeiramente de modo a deslocar as bolhas de ar para o topo.
6. Pressione o êmbolo lenta e cuidadosamente para remover o ar até aparecer uma gota da solução.

Medicamento já não autorizado



7. Inverta a seringa posicionando-a sobre o copo-medida.
8. Pressione o êmbolo lenta e cuidadosamente até a solução alcançar a marca de 6 ml.

9. Engula imediatamente a solução directamente a partir da seringa.
10. Elimine a solução que ficou no copo-medida na canalização. Não a coloque novamente no interior do frasco para evitar contaminação da solução.
11. Feche o frasco enroscando e pressionando em simultâneo a tampa.
12. Enxague o copo-medida e a seringa com água.
13. Seque o copo-medida com um pano limpo e coloque-o novamente sobre a tampa do frasco.
14. Deixe a seringa secar ao ar e guarde-a juntamente com o frasco.

Medicamento já não autorizado

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para telbivudina, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Com base numa revisão cumulativa submetida pelo Titular de AIM com este RPS, foram notificados 96 casos de acidose láctica com telbivudina, incluindo 54 casos como um evento secundário a uma condição grave subjacente, tal como rabdomiólise ou miopatia e 26 casos sem uma causa primária evidente, ainda que elevação da CPK estivesse frequentemente associada. Adicionalmente, um caso descrito na literatura de acidose láctica refratária grave foi registado durante o período de revisão num doente tratado com telbivudina em monoterapia e para o qual não foi notificada nenhuma condição grave subjacente. Em acumulado, foram registados sete casos fatais de acidose láctica, incluindo seis casos que a acidose láctica foi notificada como um sintoma ou secundária a rabdomiólise. De um modo geral, é reconhecido que continua difícil concluir claramente se a acidose láctica causa eventos musculares ou se a acidose láctica é subsequente a dano muscular.

Com base na evidência disponível, o PRAC considerou que o RCM da telbivudina deveria ser atualizado para reforçar a advertência atual sobre acidose láctica na secção 4.4 do RCM, nomeadamente destacando o desfecho potencialmente fatal da acidose láctica induzida pela telbivudina num contexto de rabdomiólise e retirando da secção 4.8 do RCM a informação atual que a acidose láctica tinha sido notificada com telbivudina exclusivamente como um evento secundário (uma vez que nem sempre é o caso).

Assim, com base nos dados apresentados na revisão do RPS, o PRAC considera justificadas as alterações introduzidas na informação dos medicamentos contendo telbivudina.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da autorização de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a telbivudina, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do medicamento que contém telbivudina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado.