

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sebivo 600 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține telbivudină 600 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare albă până la galben pal, ovale, inscripționate cu „L07” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sebivo este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice B la pacienții adulți cu boală hepatică compensată și semne de replicare virală, valoare plasmatică crescută în mod repetat a alanin aminotransferazei (ALT) și cu semne histologice de inflamație activă și/sau fibroză.

Începerea tratamentului cu Sebivo trebuie avută în vedere numai când utilizarea unui medicament antiviral alternativ cu o barieră genetică mai mare la instalarea rezistenței nu este disponibilă sau adecvată.

A se vedea pct. 5.1 pentru detaliile studiului și caracteristicile specifice pacientului, pe care se bazează această indicație.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratamentul infecției hepatitei cronice B.

Doze

Adulți

Doza recomandată de Sebivo este de 600 mg (un comprimat) o dată pe zi.

Sebivo soluție orală poate fi avut în vedere pentru pacienți care au dificultăți în înghițirea comprimatelor.

Monitorizarea în timpul tratamentului

S-a demonstrat că răspunsul la tratament în săptămâna 24 este predictiv pentru răspunsul terapeutic pe termen mai lung (vezi Tabelul 7 de la pct. 5.1). Valorile concentrațiilor plasmatice ale ADN HBV trebuie monitorizate la 24 de săptămâni de tratament pentru a se asigura supresia virală completă (ADN-ul HBV mai mic de 300 copii/ml). La pacienții cu ADN HBV detectabil după 24 de săptămâni de terapie, trebuie avută în vedere modificarea tratamentului.

ADN HBV trebuie monitorizat la fiecare 6 luni pentru a se asigura un răspuns continuu. Dacă rezultatele pacienților la testele pentru ADN HBV sunt pozitive în orice moment după răspunsul inițial, trebuie avută în vedere modificarea tratamentului. Tratamentul optim trebuie stabilit pe baza testării rezistenței.

Durata tratamentului

Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului, după cum urmează:

- La pacienții cu AgHBe pozitiv fără ciroză, tratamentul trebuie administrat pentru cel puțin 6-12 luni după ce conversia serologică AgHBe (pierderea de AgHBe și pierderea ADN-ului HBV cu detectare anti-HBe) este confirmată sau până la conversia serologică AgHBs sau apariția semnelor de pierdere a eficacității. Concentrațiile serice ale ALT și ale ADN-ului HBV trebuie urmărite în mod regulat după întreruperea tratamentului pentru a detecta orice recidivă virală târzie.
- La pacienții cu AgHBe negativ fără ciroză, tratamentul trebuie administrat cel puțin până la conversia serologică AgHBs sau până când apar semne de pierdere a eficacității. În cazul tratamentului prelungit pentru mai mult de 2 ani, se recomandă reevaluarea periodică pentru a se confirma faptul că o continuare a tratamentului selectat rămâne adecvată pentru pacient.

Doze omise

Dacă o doză este omisă, pacientul poate lua doza omisă numai cu minimum 4 ore înainte de următoarea doză programată. Doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Nu sunt disponibile date care să susțină recomandarea unor doze specifice pacienților cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu este necesară modificarea dozei recomandate de telbivudină la pacienții al căror clearance al creatininei este ≥ 50 ml/min. Se impune modificarea dozei la pacienții cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min, inclusiv la cei cu boli renale în stadiul final (BRSF) cu hemodializă. Se recomandă o reducere a dozei zilnice de Sebivo soluție orală, după cum se detaliază în Tabelul 1 de mai jos. Dacă nu este posibilă utilizarea soluției orale, ar putea să se utilizeze Sebivo comprimate filmate ca alternativă, iar dozarea trebuie ajustată prin creșterea intervalului de timp dintre doze, după cum se detaliază în Tabelul 1.

Tabelul 1 Modificarea schemei de administrare a dozelor de Sebivo la pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Telbivudină 20 mg/ml soluție orală Modificarea dozei zilnice	Telbivudină 600 mg comprimate filmate Modificare alternativă** a dozei cu intervale de administrare a dozei crescute
> 50	600 mg (30 ml) o dată pe zi	600 mg o dată pe zi
30-49	400 mg (20 ml) o dată pe zi	600 mg o dată la fiecare 48 ore
< 30 (nu necesită dializă)	200 mg (10 ml) o dată pe zi	600 mg o dată la fiecare 72 ore
BRSF*	120 mg (6 ml) o dată pe zi	600 mg o dată la fiecare 96 ore

* Boli renale în stadiul final

** În cazul în care nu este posibilă utilizarea soluției orale

Modificările propuse ale dozei se bazează pe extrapolare și este posibil să nu fie optime. Nu s-au evaluat clinic siguranța și eficacitatea acestor recomandări cu privire la modificarea administrării dozelor. Prin urmare, se recomandă o monitorizare clinică atentă în cazul acestor pacienți.

Pacienți cu boli renale în stadiul final

În cazul pacienților cu BRSF, Sebivo trebuie administrat după hemodializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară modificarea dozei recomandate de Sebivo la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sebivo la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Sebivo se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie mestecat, rupt sau sfărâmat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Asocierea de telbivudină și interferon alfa pegilat sau standard (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Exacerbările acute severe ale hepatitei cronice B sunt relativ frecvente și se caracterizează prin creșterea temporară a ALT plasmatică. Ulterior înțierii tratamentului antiviral, valoarea ALT plasmatică poate crește la anumiți pacienți, în timp ce valoarea serică a ADN-ului HBV scade (vezi pct. 4.8). În medie, au trecut 4–5 săptămâni până la apariția unei exacerbări la pacienții tratați cu telbivudină. În total, creșterile bruște ALT au fost mai frecvente la pacienții cu AgHBe pozitiv decât la pacienții cu AgHBe negativ. În cazul pacienților cu boli hepatice compensate, această creștere a concentrației ALT plasmatică nu este însoțită, în general, de o concentrație crescută a bilirubinei serice sau de alte semne de decompensare hepatică. Este posibil ca riscul decompensării hepatice – și a unei exacerbări ulterioare a hepatitei – să fie crescut la pacienții cu ciroză. Prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

De asemenea, s-au raportat exacerbări ale hepatitei la pacienții care au terminat tratamentul împotriva hepatitei B. Creșterile bruște ale ALT ulterioare tratamentului sunt asociate în mod normal cu o creștere a concentrațiilor plasmatică ale ADN-ului HBV și s-a dovedit că majoritatea acestor cazuri sunt individuale. Cu toate acestea, s-au raportat, de asemenea, exacerbări ulterioare tratamentului ale bolii severe – și uneori fatale. Prin urmare, funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale regulate prin urmărirea clinică și de laborator timp de cel puțin 6 luni ulterior întreruperii tratamentului utilizat pentru combaterea hepatitei B.

Acidoză lactică

Au fost raportate cazuri rare de acidoză lactică după punerea pe piață. Deseori, cazurile au fost secundare altor afecțiuni grave (de exemplu, rabdomioliză) și/sau asociate cu reacții musculare (de exemplu, miopatie, miozită). În situațiile în care au fost secundare altor afecțiuni, unele cazuri au fost asociate și cu pancreatită, insuficiență hepatică/steatoză hepatică și insuficiență renală. În unele cazuri, au fost raportate rezultate letale, când acidoza lactică a fost secundară rabdomiolizei. Pacienții trebuie urmăriți cu atenție.

Trebuie întrerupt tratamentul cu telbivudină atunci când apare acidoza metabolică/lactică de etiologie necunoscută. Simptomele digestive benigne, cum ar fi greață, vărsături și dureri abdominale, pot fi semne ale dezvoltării acidozei lactice.

Reacții musculare

S-au raportat cazuri de miopatie și mialgie în cazul utilizării telbivudinei la câteva săptămâni sau luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de rhabdmioliză după punerea pe piață a telbivudinei (vezi pct.4.8).

Trebuie avută în vedere miopatia, definită ca dureri musculare persistente inexplicabile și/sau slăbiciune musculară, indiferent de gradul de creștere a concentrațiilor creatinkinazei (CK), la pacienții cu mialgii extinse inexplicabile, sensibilitate musculară, slăbiciune musculară sau miozită (definită ca miopatie cu dovezi histologice de leziune musculară). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze prompt orice durere musculară, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă persistentă. Dacă oricare dintre aceste simptome sunt raportate, trebuie realizată o examinare detaliată a musculaturii pentru a evalua activitatea musculară. Tratamentul cu telbivudină trebuie întrerupt dacă se diagnostichează miopatia.

Nu se știe dacă riscul de miopatie pe durata tratamentului cu telbivudină crește prin administrarea concomitentă a altor medicamente asociate cu miopatia (de exemplu statine, fibrați sau ciclosporină). Medicii care au în vedere tratamentul concomitent cu alte medicamente asociate cu miopatia trebuie să analizeze cu atenție potențialele riscuri și beneficii și trebuie să monitorizeze pacienții în vederea depistării oricăror semne sau simptome care sugerează miopatia.

Neuropatie periferică

Neuropatia periferică a fost raportată mai puțin frecvent la pacienții tratați cu telbivudină. Dacă este suspectată neuropatia periferică, tratamentul cu telbivudină trebuie reevaluat (vezi pct. 4.8).

În cadrul unui studiu, a fost observat un risc crescut de apariție a neuropatiei periferice atunci când telbivudina și interferonul alfa-2a pegilat au fost administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Acest risc crescut nu poate fi exclus pentru alte tipuri de interferon alfa (pegilat sau standard). În plus, în prezent, nu s-a stabilit beneficiul acestei asocieri de telbivudină cu interferon alfa (pegilat sau standard). Ca urmare, combinația de telbivudină și interferon alfa pegilat sau standard este contraindicată (vezi pct. 4.5).

Funcția renală

Telbivudina se elimină, în primul rând, prin excreție renală, prin urmare, se recomandă modificarea intervalului de administrare a dozelor la pacienții cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min, inclusiv la pacienții cu hemodializă. Nu s-a evaluat clinic eficacitatea modificării intervalului de administrare a dozelor. Prin urmare, trebuie monitorizat cu atenție răspunsul virologic la pacienții cu frecvență de administrare crescută (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2).

Pacienții cu ciroză fără decompensare

Datorită datelor disponibile limitate (aproximativ 3% din pacienții înrolați au avut ciroză), telbivudina trebuie utilizată cu deosebită atenție la pacienții cirolici. Acești pacienți trebuie atent monitorizați în timpul tratamentului și după ce tratamentul a fost întrerupt în ceea ce privește parametrii clinici, biochimici și virologici asociați hepatitei B.

Pacienții cu ciroză cu decompensare

Nu există date adecvate privind eficacitatea și siguranța la pacienții cu ciroză decompensată.

Pacienții cu expunere anterioară la analogi nucleozidici/nucleotidici

In vitro, telbivudina nu a fost activă împotriva tulpinilor HBV care prezintă mutațiile rtM204V/rtL180M sau rtM204I (vezi pct. 5.1). Telbivudina în monoterapie nu este o opțiune pentru pacienții diagnosticați ca infectați cu virusul hepatitei B rezistentă la lamivudină. Există probabilitatea ca pacienții care nu răspund virologic la lamivudină la peste 24 săptămâni de tratament să nu beneficieze de pe urma monoterapiei cu telbivudină. În prezent, nu există date clinice pentru a evalua în mod coresponsător beneficiile și riscurile trecerii la tratamentul cu telbivudină pentru pacienții tratați cu lamivudină care ating un nivel complet de supresie virală după tratamentul cu lamivudină.

Nu există date despre tratamentul cu telbivudină în cazul pacienților cu infecție diagnosticată cu virusul hepatitei B rezistentă la adefovir care prezintă mutații singulare rtN236T sau A181V. Rezultatele ale testelor efectuate pe celule au indicat că substituția A181V care asociază rezistență la adefovir a determinat o scădere de 1,5 până la aproximativ 4 ori a sensibilității la telbivudină.

Pacienți cu transplant de ficat

Nu se cunosc siguranța și eficacitatea telbivudinei la pacienții cu transplant hepatic.

Vârstnici

Studiile clinice cu telbivudină nu au inclus un număr suficient de pacienții cu vârsta ≥ 65 ani pentru a determina dacă aceștia răspund diferit față de subiecții mai tineri. În general, Sebivo trebuie prescris cu prudență pacienților în vârstă, din cauza frecvenței mai mari a funcției renale diminuate datorate unei boli asociate sau utilizării concomitente a altor medicamente.

Alte grupe speciale de pacienți

Sebivo nu a fost studiat la pacienții cu hepatita B și infecție concomitentă cu alt virus (de exemplu, pacienți cu infecție concomitentă cu virusul imunodeficienței umane [HIV], virusul hepatitei C [VHC] sau virusul hepatitei D [VHD]).

Generalități

Pacienții trebuie sătuteți că tratamentul cu Sebivo nu a demonstrat că reduce riscul transmiterii altor persoane a virusului HBV prin contact sexual sau contaminare prin sânge.

Nu se recomandă utilizarea telbivudinei cu lamivudină deoarece, într-un studiu de fază II, răspunsul la tratament observat în cazul tratamentului concomitent cu telbivudină și lamivudină a fost mai scăzut decât în cazul telbivudinei administrate în monoterapie.

În prezent, nu există date privind eficacitatea și siguranța în ceea ce privește asocierea altor medicamente antivirale cu telbivudina.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece telbivudina se elimină, în primul rând, prin excreție renală, administrarea concomitentă de Sebivo împreună cu alte substanțe care afectează funcția renală (cum sunt aminoglicozidele, diureticele de ansă, compușii cu platină, vancomicina, amfotericina B) poate afecta concentrațiile plasmatiche ale telbivudinei și/sau ale substanței administrate concomitent. Asocierea telbivudinei cu aceste medicamente trebuie administrată cu precauție. Farmacocinetica la starea de echilibru a telbivudinei a rămas aceeași în urma administrării de doze multiple în asociere cu lamivudină, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarat, ciclosporină sau interferon alfa-2a pegilat. În plus, telbivudina nu modifică farmacocinetica lamivudinei, adefovirului dipivoxil, tenofovirului disoproxil fumarat sau ciclosporinei. Nu s-a putut ajunge la nicio concluzie definitivă cu privire la efectele telbivudinei asupra proprietăților farmacocinetice ale interferonului pegilat, din cauza variabilității ridicate interindividuale a concentrațiilor de interferon alfa-2a pegilat. Un studiu clinic ce investighează asocierea dintre telbivudină, 600 mg pe zi și interferon alfa-2a pegilat, 180 mcg o dată pe săptămână în administrare subcutanată, indică faptul că această asociere este asociată cu un risc crescut de apariție a neuropatiei periferice. Mecanismul acestor evenimente adverse nu este cunoscut (vezi pct. 4.4). Asocierea de telbivudină și orice medicament care conține interferon alfa este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Telbivudina nu este un substrat, inhibitor sau inductor al sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP450) (vezi pct. 5.2). Prin urmare, potențialul interacțiunilor medicamentoase mediate de CYP450, care includ Sebivo, este scăzut.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Studiile la femelele gestante de șobolan și iepure au demonstrat că telbivudina traversează placentă. Studiile la femelele gestante de iepure au demonstrat un travaliu prematur și/sau avort, ca rezultat secundar al toxicității materne.

Datele clinice limitate (mai puțin de 200 rezultate ale sarcinilor) după expunerea la telbivudină în primul trimestru de sarcină nu indică toxicitate care duce la apariția de malformații și un volum mare de date (peste 1000 rezultate ale sarcinilor) după expunerea la telbivudină în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu indică toxicitate fetală/neonatală.

Sebivo trebuie utilizat în perioada sarcinii doar dacă beneficiul matern este mai mare decât riscul potențial asupra fătului.

Literatura de specialitate evidențiază faptul că expunerea la telbivudină în al doilea și/sau al treilea trimestru de sarcină reduce riscul de transmitere a HBV de la mamă la făt dacă telbivudina este administrată concomitent cu imunoglobulină antihepatită B și vaccin antihepatitic B.

Alăptarea

La șobolan, telbivudina se excretă în lapte. Nu se știe dacă telbivudina se excretă în laptele matern la om. Femeile nu trebuie să alăpteze dacă li se administrează Sebivo.

Fertilitatea

Nu există informații clinice despre efectele telbivudinei asupra fertilității la masculi sau la femele. În studiile de toxicologie asupra funcției de reproducere la animale adulte, fertilitatea a fost ușor redusă la administrarea de telbivudină, atât la femelele de șobolani, cât și la masculi. Reacțiile adverse asupra fertilității au fost mai grave în cadrul unui studiu separat la animalele tinere unde la ambele sexe li s-a administrat telbivudină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sebivo are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează, în mod esențial, pe două studii NV-02B-007 (GLOBE) și NV-02B-015 în care 1699 pacienți cu hepatită cronică B au primit tratament dublu-orb cu telbivudina 600 mg/zi (n = 847) sau cu lamivudină (n = 852) timp de 104 săptămâni.

În studiile clinice cu durată de 104 săptămâni, reacțiile adverse raportate au fost clasificate de obicei, ca fiind cu gravitate redusă sau moderată. Cele mai frecvente reacții adverse au inclus valori sanguine crescute ale creatininkinazei de gradul 3 sau 4 (6,8%), oboseală (4,4%), dureri de cap (3,0%) și greață (2,6%).

Reacțiile adverse prezentate sub formă tabelară

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse, utilizând clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse

Tulburări metabolice și de nutriție	
Rare*	Acidoză lactică
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeală, cefalee
Mai puțin frecvente	Neuropatie periferică, disgeuzie, hipoestezie, parestezie, sciatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Diaree, creșterea lipazei sanguine, greață, dureri abdominale
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Erupecii cutanate tranzitorii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	Miopatie/miozită, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, dorsalgie, spasm muscular, durere la nivelul gâtului, durere în flanc
Rare*	Rabdomioliză

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Stare generală de rău
Investigații diagnostice	
Frecvente	Valori crescute ale creatin fosfokinazei, valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale amilazei
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale aspartat aminotransferazei

* Această reacție adversă a fost identificată prin supravegherea de după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice controlate. Categoria de frecvență a fost estimată dintr-un calcul statistic pe baza numărului total de pacienți expuși la telbivudină în cadrul studiilor clinice (n = 8914).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creșterea valorii concentrației serice a creatinkinazei

În analiza centralizată din cadrul NV-02B-007 (GLOBE) și NV-02B-015, la 104 săptămâni s-au produs creșteri ale CK de gradul 3 sau 4 (> 7x LSVN) în cazul a 12,6% din pacienții tratați cu telbivudină (n = 847) și în cazul a 4,0% din pacienții tratați cu lamivudină (n = 846). Cele mai multe creșteri ale valorilor CK au fost asimptomatice, iar valorile CK au scăzut, în general, la următoarea vizită, în cazul în care tratamentul a fost continuat.

Creșteri bruște ale ALT

Incidența creșterilor bruște ale alaninaminotransferazei (ALT) în timpul tratamentului în cazul celor două grupuri de tratament conform definiției AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (creșteri ale ALT > 2 x valoarea inițială și > 10 x LSVN) este prezentată în Tabelul 3.

Tabelul 3 Rezumatul creșterilor bruște ale ALT în timpul tratamentului – Centralizarea datelor din studiile NV-02B-007 (GLOBE) și NV-02B-015

Creșterea bruscă a ALT: Creștere a ALT > 2 x valoarea inițială și > 10 x LSVN	Lamivudină n/N (%)	Telbivudină n/N (%)
General	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Din momentul inițial până în săptămâna 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Din săptămâna 24 până la sfârșitul studiului	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Exacerbări ale hepatitei B după întreruperea tratamentului

S-a raportat exacerbări acute severe ale hepatitei B la pacienții care au întrerupt tratamentul anti-hepatită B care a inclus telbivudină (vezi pct. 4.4).

Incidența creșterilor bruște post-terapeutice ale alanin aminotransferazei (ALT) în cadrul celor două brațe de tratament este prezentată în Tabelul 4.

Tabelul 4 Rezumatul creșterilor bruște post-terapeutice ale ALT – Centralizarea datelor din studiile NV-02B-007 (GLOBE) și NV-02B-015

	Lamivudină	Telbivudină
Creșterea bruscă a ALT	n/N (%)	n/N (%)
Creștere a ALT > 2 x valoarea inițială și > 10 x LSVN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Rezultatele la 208 săptămâni

După 104 săptămâni de tratament cu telbivudină, 78% dintre pacienții (530/680) din cadrul studiului NV-02B-007 (GLOBE) și 82% (137/167) dintre pacienții din cadrul studiului NV-02B-015 au fost înrolați într-un studiu extins CLDT600A2303 (vezi pct. 5.1) pentru a continua tratamentul timp de până la 208 săptămâni. Siguranța pe termen lung a fost evaluată la o populație de 656 pacienți, incluzând 518 pacienți din studiul NV-02B-007 (GLOBE) și 137 din NV-02B-015. Profilul general de siguranță din analiza centralizată până la săptămâna 104 și la 208 săptămâni a fost similar. Creșterile CK de gradul 3 sau 4 au apărut *de novo* la 15,9% dintre pacienții tratați cu telbivudină timp de 208 săptămâni. Majoritatea creșterilor CK de gradul 3 sau 4 au fost asimptomatice și tranzitorii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații în legătură cu supradozajul intenționat cu telbivudină, dar i s-a administrat unui subiect o supradoză neintenționată, care a fost asimptomatică. Dozele testate de până la 1800 mg/zi, de trei ori mai mari decât doza zilnică recomandată, au fost bine tolerate. Nu s-a determinat o doză maximă tolerată de telbivudină. În cazul unui supradozaj, Sebivo trebuie întrerupt și trebuie aplicat tratament general adecvat de susținere, după cum este necesar.

5. PROPRILETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale cu uz sistemic, inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai revers transcriptazei, codul ATC: J05AF11

Mecanism de acțiune

Telbivudina este un analog sintetic al nucleozidului timidină cu acțiune împotriva polimerazei ADN-ului HBV. Este fosforilat eficient de kinazele celulare la forma activă trifosfat, care are un timp de înjumătățire intracelulară de 14 ore. Telbivudina-5'-trifosfat inhibă polimeraza ADN-ului HBV (revers transcriptaza) prin concurența cu substratul natural, timidină 5'-trifosfat. Incorporarea telbivudinei-5'-trifosfat în ADN-ul viral determină întreruperea lanțului ADN, ce are drept rezultat inhibarea replicării virusului HBV.

Efecte farmacodinamice

Telbivudina este un inhibitor al sintezei atât a răsucirii principale HBV ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$), cât și a răsucirii secundare ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$), și prezintă o preferință distinctă pentru inhibarea producerii răsucirii secundare. Prin contrast, telbivudina-5'-trifosfat în concentrații de până la $100 \mu M$ nu a inhibat polimerazele celulare ale ADN-ului α , β , sau γ . În cadrul determinărilor privind legate de structura mitocondrială, activitatea și conținutul ADN-ului, telbivudina nu a avut un efect toxic apreciabil în concentrații de până la $10 \mu M$ și nu a crescut producția de acid lactic *in vitro*.

Activitatea *in vitro* antivirală a telbivudinei a fost evaluată în linia de celule a hepatomului uman care exprimă virusul HBV 2.2.15. Concentrația de telbivudină care a inhibat efectiv 50% din sinteza virală (EC_{50}) a fost de aproximativ $0,2 \mu M$. Activitatea antivirală a telbivudinei este specifică virusului hepatitei B și hepadnavirusurilor asemănătoare. *In vitro*, telbivudina nu a fost activă împotriva HIV. Absența activității telbivudinei împotriva HIV nu a fost evaluată în studii clinice. Au fost raportate scăderi tranzitorii ale ARN HIV-1 la un număr mic de pacienți după administrarea telbivudinei în absența tratamentului antiretroviral. Nu a fost determinată semnificația clinică a acestor scăderi.

Experiență clinică

S-au stabilit siguranța și eficacitatea pe termen lung (104 săptămâni) a tratamentului cu Sebivo în cadrul a două studii clinice cu control activ care au inclus 1699 pacienți cu hepatită cronică B (NV-02B-007 GLOBE și NV-02B-015).

Studiul NV-02B-007 (GLOBE)

Studiul NV-02B-007 (GLOBE) este un studiu randomizat, dublu-orb, multinațional, de fază III în ceea ce privește telbivudina în comparație cu lamivudina pentru o perioadă de tratament de 104 săptămâni la 1367 pacienți cu hepatită cronică B cu AgHBe pozitiv și cu AgHBe negativ care nu au știut că li se administra nucleozid. Majoritatea populației înrolate a fost asiatică. Cele mai frecvente genotipuri HBV au fost B (26%) și C (51%). Un mic număr (un total de 98) de pacienți caucasieni au fost tratați cu telbivudină. Analiza datelor principale s-a deslușurat după ce toți pacienții au ajuns în săptămâna 52.

Pacienți cu AgHBe pozitiv: Vârsta medie a pacienților a fost de 32 ani, 74% au fost bărbați, 82% au fost asiatici, 12% au fost caucasieni și 6% au efectuat anterior tratament cu alfa-interferon.

Pacienți cu AgHBe negativ: Vârsta medie a pacienților a fost de 43 ani, 79% au fost bărbați, 65% au fost asiatici, 23% au fost caucasieni și 11% au efectuat anterior tratament cu alfa-interferon.

Rezultatele clinice la săptămâna 52

S-au evaluat separat criteriile finale de evaluare a eficacității clinice și virologice în cazul populațiilor de pacienți cu AgHBe pozitiv și cu AgHBe negativ. Criteriul final principal de evaluare a răspunsului terapeutic a prezentat un criteriu final de evaluare serologic complex care necesită suprimarea ADN-ului HBV la $< 5 \log_{10}$ copii/ml în asocieri fie cu scăderea AgHBe plasmatic, fie cu normalizarea ALT. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus răspunsul histologic, normalizarea ALT și diverse determinări ale eficacității antivirale.

Indiferent de caracteristicile inițiale, majoritatea pacienților cărora li s-a administrat Sebivo au prezentat răspunsuri histologice, virologice, biochimice și serologice la tratament. Valorile inițiale ALT $> 2x$ LSVN și valoarea inițială a ADN-ului HBV $< 9 \log_{10}$ copii/ml au fost asociate cu rate crescute de conversie serologică AgHBe la pacienții cu AgHBe pozitiv. Pacienții care au dobândit concentrații ale ADN-ului HBV $< 3 \log_{10}$ copii/ml până în săptămâna 24 au avut răspunsuri optime la tratament; în mod contrar, pacienții cu concentrații ale ADN-ului HBV $> 4 \log_{10}$ copii/ml la 24 săptămâni au înregistrat rezultate mai puțin favorabile în săptămâna 52.

La pacienții cu AgHBe pozitiv, telbivudina a fost superioară lamivudinei în ceea ce privește răspunsul terapeutic (75,3% comparativ cu 67,0% respondenți; p = 0,0047). La pacienții cu AgHBe negativ, telbivudina nu a fost inferioară lamivudinei (75,2% și 77,2% respondenți; p = 0,6187). Rasa caucasiană a fost asociată cu un răspuns la tratament mai scăzut în cazul ambelor medicamente antiviral utilizate în studiul NV-02B-007 (GLOBE); cu toate acestea, populația de pacienți caucazieni a fost foarte redusă (n = 98).

În săptămâna 24, 203 subiecți cu AgHBe pozitiv și 177 subiecți cu AgHBe negativ au atins valori nedetectabile ale ADN-ului HBV. Din acei subiecți cu AgHBe pozitiv, 95% au atins o valoare nedetectabilă a ADN-ului HBV, 39% au atins conversia serologică AgHBe, 90% au atins normalizarea ALT în săptămâna 52 și 0,5% au prezentat rezistență în săptămâna 48. În mod similar, din acei subiecți cu AgHBe negativ, 96% au atins o valoare nedetectabilă a ADN-ului HBV, 77% au atins normalizarea ALT în săptămâna 52 și 0% au prezentat rezistență în săptămâna 48.

Măsurile selectate ale rezultatelor virologice, biochimice și serologice sunt prezentate în Tabelul 5, iar răspunsul histologic, în Tabelul 6.

Tabelul 5 Criteriile finale de evaluare virologică, biochimică și serologică în săptămâna 52 în cadrul studiului NV-02B-007 (GLOBE)

Parametrul de răspuns	AgHBe pozitiv (n = 921)		AgHBe negativ (n = 446)	
	Telbivudină 600 mg (n = 458)	Lamivudină 100 mg (n = 463)	Telbivudină 600 mg (n = 222)	Lamivudină 100 mg (n = 224)
Reducerea medie a ADN-ului față de valoarea inițială (log ₁₀ copii/ml) ± ESM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11)*	-5,57 (0,11)	-5,23 (0,13)*	-4,40 (0,13)
% Pacienți cu ADN HBV nedetectabil prin PCR	60%*	40%	88%*	71%
Normalizare ALT ⁴	77%	75%	74%	79%
Conversie serologică AgHBe ⁴	22%	22%	-	-
Pierdere AgHBe ⁵	26%	23%	-	-

¹ ESM: Eroarea standard a mediei

² Determinarea PCR Roche COBAS Amplicor® (limita inferioară a cuantificării ≤ 300 copii/ml).

³ AgHBe pozitiv n = 443 și 444, AgHBe negativ n = 219 și 219, atât pentru grupul căruia i se administrează telbivudină cât și, respectiv, pentru grupul căruia i se administrează lamivudină. Diferența între populații se datorează ieșirii pacienților din studiu și lipsei determinării ADN-ului HBV în săptămâna 52.

⁴ AgHBe pozitiv n = 440 și 446, AgHBe negativ n = 203 și 207, pentru grupul căruia i se administrează telbivudină și, respectiv, pentru grupul căruia i se administrează lamivudină.

⁵ Normalizare ALT evaluată doar la pacienții cu ALT > LSVN la momentul inițial.

⁵ n = 432 și 442, pentru grupul căruia i se administrează telbivudină și, respectiv, pentru grupul căruia i se administrează lamivudină. Conversia serologică și pierderea AgHBe evaluate doar la pacienții cu AgHBe detectabil la momentul inițial.

*p < 0,0001

Tabelul 6 Ameliorarea histologică și modificarea Scorului Fibrozei Ishak în săptămâna 52 în cadrul studiului NV-02B-007 (GLOBE)

	AgHBe pozitiv (n = 921)		AgHBe negativ (n = 446)	
	Telbivudină 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudină 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudină 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudină 100 mg (n = 207) ¹
Răspuns histologic²				
Ameliorare	71%*	61%	71%	70%
Nicio ameliorare	17%	24%	21%	24%
Scorul Fibrozei Ishak³				
Ameliorare	42%	47%	49%	45%
Nicio schimbare	39%	32%	34%	43%
Agravare	8%	7%	9%	5%
Lipsa biopsiei din săptămâna 52	12%	15%	9%	7%

¹ Pacienți cu ≥ 0 doză de medicament de studiu, cu biopsii ale ficatului evaluabile la momentul inițial și cu un scor al Indexului Activității Histologice (IAH) Knodell pentru momentul inițial > 3 .

² Răspuns histologic definit ca o reducere cu ≥ 2 puncte a Scorului Necroinflamator Knodell față de momentul inițial, fără înrăutățirea Scorului Fibrozei Knodell.

³ În cazul Scorului Fibrozei Ishak, ameliorarea măsurată ca o reducere cu ≥ 1 punct a Scorului Fibrozei Ishak din momentul inițial până în săptămâna 52.

*p = 0,0024

Rezultatele clinice la săptămâna 104

În general, rezultatele clinice la săptămâna 104 obținute la pacienții tratați cu telbivudină au corespuns cu cele obținute la săptămâna 52, demonstrând durabilitatea eficacității răspunsului terapeutic la pacienții tratați cu telbivudină ca urmare a continuării tratamentului.

La pacienții cu AgHBe pozitiv, răspunsul terapeutic (63% față de 48%; $p < 0,0001$) și principalele criterii finale secundare de evaluare (reducerea medie \log_{10} a ADN HBV: -5,74 față de -4,42; $p < 0,0001$, prezența nedetectabilă a ADN HBV: 56% față de 39%; $p < 0,0001$ și normalizarea ALT de 70% față de 62%) au demonstrat o diferență crescândă la săptămâna 104 între telbivudină, respectiv, lamivudină. De asemenea, pentru telbivudină s-a observat o tendință spre rate mai mari de dispariție a AgHBe (35% față de 29%) și de seroconversie (30% față de 25%). Mai mult decât atât, în subgrupul de pacienți cu valori inițiale de ALT $\geq 2x$ LSVN (320), în săptămâna 104 s-au obținut seroconversii ale AgHBe într-o proporție semnificativ mai mare la pacienții tratați cu telbivudină decât la cei tratați cu lamivudină (36% față de, respectiv, 28%).

La pacienții cu AgHBe negativ, diferențele de răspuns terapeutic (78% față de 66%) și principalele criterii finale secundare de evaluare (reducerea medie \log_{10} a ADN HBV: -5,00 față de -4,17 și prezența nedetectabilă a ADN HBV: 82% față de 57%; $p < 0,0001$) au fost superioare pentru telbivudină până la săptămâna 104. Ratele de normalizare a ALT (78% față de 70%) au continuat să fie mai mari până în săptămâna 104.

Predictibilitatea la săptămâna 24

La săptămâna 24, la subiecții tratați cu telbivudină, s-au obținut valori nedetectabile ale ADN HBV la 203 subiecți cu AgHBe pozitiv (44%) și la 177 subiecți cu AgHBe nedetectabil (80%).

Atât pentru pacienții cu AgHBe pozitiv cât și negativ, rezultatele la 24 săptămâni ale determinării ADN HBV au fost un predictor pentru evoluția terapeutică favorabilă pe termen lung. Pacienții tratați cu telbivudină la care s-a obținut rezultat ADN HBV nedetectabil prin PCR la săptămâna 24 au prezentat cele mai mari rate de obținere a ADN HBV nedetectabil și de seroconversie a AgHBe (la

pacienții cu AgHBe pozitiv) și cele mai scăzute rate generale de reactivare virală până la săptămâna 104.

Rezultatele evoluției la săptămâna 104, evaluate pe baza valorii ADN HBV la săptămâna 24, atât pentru pacienții cu AgHBe pozitiv, cât și pentru pacienții cu AgHBe negativ, sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7 Criteriile finale principale de evaluare a eficacității la săptămâna 104 în funcție de ADN HBV la săptămâna 24, pacienți tratați cu telbivudină în cadrul studiului NV-02B-007 (GLOBE)

ADN HBV la săptămâna 24	Evoluția criteriilor finale principale de evaluare a eficacității la săptămâna 104 în funcție de ADN HBV la săptămâna 24				
	Răspuns terapeutic n/N (%)	ADN HBV nedetectabil n/N (%)	Seroconversie AgHbe n/N (%)	Normalizare ALT n/N (%)	Reactivare virală* n/N (%)
Ag Hbe pozitiv					
< 300 copii/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 copii/ml până la < 3 log ₁₀ copii/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	21/57 (37)	18/57 (32)
≥ 3 log ₁₀ copii/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
Ag Hbe negativ					
< 300 copii/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 copii/ml până la < 3 log ₁₀ copii/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥ 3 log ₁₀ copii/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = nu este cazul

* Reactivare virală: modificare de „1 log peste valoarea nadir” definiție evaluată la săptămâna 104

Studiul NV-02B-015

Rezultatele de eficacitate și de siguranță ale studiului NV-02B-007 (GLOBE) au fost confirmate în studiul NV-02B-015. Acesta este un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb de administrare a telbivudinei în doză unică zilnică de 600 mg comparativ cu administrarea lamivudinei în doză unică zilnică de 100 mg pentru o perioadă de tratament de 104 săptămâni, efectuat la 332 pacienți chinezi, cu hepatită cronică B, cu AgHBe pozitiv și cu Ag Hbe negativ, care nu au fost tratați anterior cu nucleozide.

Studiul CLDT600A2303 - Rezultate clinice pentru o perioadă de 208 săptămâni

Studiul CLDT600A2303 a fost un studiu extins, deschis, cu durata de 104 săptămâni, la pacienți cu hepatită B cronică, compensată, care au fost anterior tratați cu telbivudină timp de 2 ani, incluzând pacienți din studiile NV-02B-007 (GLOBE) și NV-02B-015, și a oferit date privind eficacitatea și siguranța după 156 și 208 săptămâni de tratament continuu cu telbivudină. Pacienții cu ADN HBV nedetectabil în săptămâna 24 au avut rezultate mai bune în săptămânile 156 și 208 (Tabelul 8).

Tabelul 8 Analiza eficacității la datele centralizate din studiile NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 și CLDT600A2303

	Săptămâna 52	Săptămâna 104	Săptămâna 156	Săptămâna 208
Pacienți cu AgHBe pozitiv (n = 293*)				
ADN HBV nedetectabil menținut (< 300 copii/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
ADN HBV nedetectabil menținut (< 300 copii/ml) cu ADN HBV nedetectabil în săptămâna 24	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Rate cumulate de seroconversie AgHBe (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	49,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Rate cumulate de seroconversie AgHBe la pacienții cu ADN HBV nedetectabil în săptămâna 24 (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Normalizarea valorilor ALT menținută	81,4% (228/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
Pacienți cu AgHBe negativ (n = 209*)				
ADN HBV nedetectabil menținut (< 300 copii/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
ADN HBV nedetectabil menținut (< 300 copi/ml) cu ADN HBV nedetectabil în săptămâna 24	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Normalizarea valorilor ALT menținută	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Populația fără rezistență virală prezentă la intrarea în studiul CLDT600A2303 a constat în 502 pacienți (293 pacienți cu AgHBe pozitiv și 209 pacienți cu HBeAg negativ).

Studiul CLDT600ACN04E1 - Impactul tratamentului asupra histologiei hepatice

În studiul CLDT600ACN04E1, 57 de pacienți cu biopsii hepatice pereche disponibile la momentul inițial și după un tratament cu durată medie de 260,8 săptămâni au fost evaluați cu privire la modificări ale histologiei hepatice (38 de pacienți cu AgHBe pozitiv și 19 pacienți cu AgHBe negativ).

• Scorul Knodell mediu necroinflamator de 7,6 (DS 2,9) la momentul inițial s-a îmbunătățit ($p < 0,0001$) la 1,4 (DS 0,9), cu o modificare medie de -6,3 (DS 2,8). Scorul Knodell necroinflamator ≤ 3 (fără necroinflamație sau necroinflamație minimă) s-a observat la 98,2% (56/57) dintre pacienți.

• Scorul Fibrozei Ishak mediu de 2,2 (DS 1,1) la momentul inițial s-a îmbunătățit ($p < 0,0001$) la 0,9 (DS 1,0) cu o modificare medie de -1,3 (DS 1,3). Scorul Fibrozei Ishak ≤ 1 (fără fibroză sau fibroză minimă) s-a observat la 84,2% (48/57) dintre pacienți.

Modificările scorurilor Knodell necroinflamator și Ishak au fost similare pentru pacienții cu AgHBe pozitiv și AgHBe negativ.

CLDT600A2303 - Persistența răspunsurilor AgHBe în lipsa tratamentului

Studiul CLDT600A2303 a inclus pacienți cu AgHBe pozitiv din studiile NV-02B-007 (GLOBE) sau NV-02B-015 pentru monitorizare în absența tratamentului. Acești pacienți au finalizat ≥ 52 săptămâni de tratament cu telbivudină și au prezentat o reducere a AgHBe pe parcursul a ≥ 24 săptămâni cu ADN HBV $< 5 \log_{10}$ copii/ml la ultima vizită în timpul administrării tratamentului. Durata mediană a tratamentului a fost de 104 săptămâni. După o perioadă mediană de monitorizare de 120 săptămâni în absența tratamentului, majoritatea pacienților cu AgHBe pozitiv tratați cu telbivudină au prezentat o reducere susținută a AgHBe (83,3%; 25/30) și o seroconversie susținută a AgHBe (79,2%; 19/24). Pacienții cu seroconversie a AgHBe au prezentat un ADN HBV mediu de $3,3 \log_{10}$ copii/ml; 73,7% au prezentat un ADN HBV $< 4 \log_{10}$ copii/ml.

Rezistență clinică

Testarea rezistenței genotipice a fost efectuată în studiul NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) la pacienți cu rebound virusologic (creștere confirmată $\geq 1 \log_{10}$ copii/ml ADN HBV față de cea mai mică valoare detectată).

În săptămâna 48, 5% (23/458) dintre pacienții cu AgHBe-positiv și respectiv 2% (5/222) cu AgHBe negativ, au prezentat rebound virusologic cu mutații detectabile ale rezistenței HBV.

Studiile NV-02B-007 (GLOBE) și CLDT600A2303 - ratele cumulate ale rezistenței genotipice

Analiza originală privind rezistența cumulată genotipică în săptămânile 104 și 208 s-a bazat pe populația ITT și a inclus toți pacienții care au continuat tratamentul până la 4 ani, indiferent de valorile serice ale ADN HBV. Din 680 de pacienți tratați cu telbivudină, care au fost incluși inițial în studiul pivot NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76%) au fost incluși în studiul CLDT600A2303 pentru continuarea tratamentului cu telbivudină până la 208 săptămâni. Dintre acești 517 pacienți, 159 pacienți (AgHBe pozitiv=135, AgHBe negativ=24) au prezentat un ADN HBV detectabil.

Ratele genotipice cumulate ale rezistenței la telbivudină confirmată genotipic la săptămâna 104 au fost de 25,1% (115/458) la pacienții cu AgHBe pozitiv și de 10,8% (24/222) la pacienții cu AgHBe negativ.

În cadrul populației generale ITT, ratele cumulate ale rezistenței în anul 4 pentru pacienții AgHBe pozitivi și AgHBe negativi, au fost de 40,8% (131/321), respectiv 18,9% (37/196).

Ratele cumulate ale rezistenței genotipice au fost evaluate, de asemenea, prin aplicarea unui model matematic în care au fost incluși în vedere numai pacienții cu ADN HBV nedetectabil la începutul anului respectiv. Ratele cumulate ale rezistenței la anul 4 au fost 22,3% pentru pacienții cu AgHBe pozitiv și 16,0% pentru pacienții cu AgHBe negativ în cadrul acestei analize.

În ceea ce privește pacienții cu recidivă virologică până în săptămâna 104 în cadrul studiului NV-02B-007 (GLOBE), rata de rezistență a fost mai redusă la pacienții cu ADN HBV < 300 copii/ml în săptămâna 24 decât la pacienții cu ADN HBV ≥ 300 copii/ml în săptămâna 24. La pacienții cu AgHBe pozitiv cu ADN HBV < 300 copii/ml în săptămâna 24, rezistența a fost de 1% (3/203) după 28 săptămâni și de 9% (18/203) în săptămâna 104, în timp ce la pacienții cu ADN HBV > 300 copii/ml, rezistența a fost de 8% (20/247) după 48 săptămâni și de 39% (97/247) în săptămâna 104. La pacienții cu AgHBe negativ cu ADN HBV < 300 copii/ml în săptămâna 24, rezistența a fost de 0% (0/177) după 48 săptămâni și de 5% (9/177) în săptămâna 104, în timp ce la pacienții cu ADN HBV ≥ 300 copii/ml, rezistența a fost de 11% (5/44) după 48 săptămâni și de 34% (15/44) în săptămâna 104.

Modelul mutațiilor genotipice și rezistența încrucișată

Analiza genotipică a 203 perechi de mostre evaluabile cu ADN HBV ≥ 1000 copii/ml în săptămâna 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) a demonstrat că mutația principală asociată cu rezistența la telbivudină a fost rtM240I, adeseori asociată cu mutațiile rtL180M și rtL80I/V și, mai puțin frecvent, cu rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I și rtA200V. Factorii inițiali asociați cu rezistență genotipică la medicament au inclus: tratamentul cu lamivudină, valori inițiale mai mari ale ADN HBV, valori mai mici ale concentrației serice a ALT și greutate corporală/IMC crescut. Parametrii de răspuns sub tratament la săptămâna 24 care au fost predictibili pentru apariția tulpinii virale rezistente la tratament la săptămâna 104 au fost ADN HBV > 300 copii/ml și creșterea ALT serice.

Analiza genotipică a 50 de izolate HBV provenite de la pacienții tratați cu telbivudină în săptămâna 208 (CLDT600A2303) a evidențiat un profil de rezistență similar celui raportat în săptămâna 104. Conversiile la poziția 80, 180 și pozițiile polimorfe 91, 229 au fost întotdeauna detectate în secvențele care au prezentat mutația M204I care conferă rezistența genotipică. Aceste mutații sunt cel mai probabil mutații compensatorii. O mutație izolată rtM204V și două mutații rtM204I/V/M au fost raportate la pacienții tratați cu telbivudină care au prezentat o rezultare virală până în săptămâna 208. Nu a fost raportată nicio mutație nouă.

S-a observat rezistență încrucișată la analogii nucleozid HBV (vezi pct. 4.4). În cadrul evaluărilor pe bază de celule, tulpinile HBV rezistente la lamivudină care au conținut mutația rtM204I, fie mutația dublă rtL180M/rtM204V au prezentat o sensibilitate redusă de ≤ 1000 ori la telbivudină. HBV-ul cu substituțiile rtN236T sau rtA181 asociate rezistenței la adefovir a prezentat o modificare de 0,3, respectiv, de 4 ori a sensibilității la telbivudină în culturile celulare (vezi pct. 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-au evaluat caracteristicile farmacocinetice ale dozei individuale și multiple de telbivudină la subiecții sănătoși și la pacienții cu hepatită cronică B. Proprietățile farmacocinetice ale telbivudinei nu au fost determinate în cazul dozei recomandate de 600 mg la pacienții cu hepatită B cronică. Cu toate acestea, proprietățile farmacocinetice ale telbivudinei sunt similare la ambele populații.

Absorbție

După administrarea orală a unei doze individuale de 600 mg telbivudină unor subiecți sănătoși ($n = 42$), concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de telbivudină a fost $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (medie \pm DS) și a apărut ca mediană la aproximativ 3,0 ore ulterior administrării dozei. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) a telbivudinei a fost de $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (medie \pm DS). Variabilitatea de la un subiect la altul (CV%) în cazul determinărilor expunerilor sistemice (C_{max} , ASC) a fost, în general, de aproximativ 30%.

Efectul alimentelor asupra absorbției orale

Absorbția telbivudinei și expunerea nu au fost afectate atunci când s-a administrat o doză individuală de 600 mg cu alimente.

Distribuție

In vitro, legarea telbivudinei de proteinele plasmatice umane este scăzută (3,3%).

Metabolizare

Nu s-au detectat metaboliți ai telbivudinei după administrarea ¹⁴C-telbivudinei la oameni. Telbivudina nu este un substrat, inhibitor sau inductor al sistemului de enzime ale citocromului P450 (CYP450).

Eliminare

După atingerea concentrației maxime, dispunerea plasmatică a telbivudinei a scăzut într-un mod biexponențial cu un timp terminal de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) de $41,8 \pm 11,8$ ore. Telbivudina se elimină, în principal, prin excreția urinară a substanței nemodificate. Clearance-ul renal al telbivudinei se apropie de rata normală de filtrare glomerulară, sugerând faptul că filtrarea reprezintă mecanismul principal al excreției. Aproximativ 42% din doză se regăsește în urină după 7 zile de la administrarea unei doze orale individuale de 600 mg telbivudină. Deoarece excreția renală reprezintă principala cale de eliminare, pacienții cu disfuncție renală moderată și severă, ca și cei hemodializați necesită o modificare a intervalului de administrare a dozelor (vezi pct. 4.2).

Linearitate/Non-linearitate

Proprietățile farmacocinetice ale telbivudinei sunt proporționale cu doza în intervalul 25 și 1800 mg. S-a realizat starea de echilibru după 5 până la 7 zile de administrare zilnică cu o acumulare aproximativă de 1,5 ori în expunerea sistemică, sugerând un timp efectiv de înjumătățire a acumulării de aproximativ 15 ore. Ulterior administrării o dată pe zi a 600 mg telbivudină, starea de echilibru în plasmă a fost de aproximativ 0,2-0,3 $\mu\text{g/ml}$.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Nu există diferențe semnificative legate de sex în ceea ce privește proprietățile farmacocinetice ale telbivudinei.

Rasă

Nu există diferențe semnificative legate de rasă în ceea ce privește proprietățile farmacocinetice ale telbivudinei.

Copii și adolescenți sau vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

Nu au fost desfășurate studii farmacocinetice la pacienți copii și adolescenți sau vârstnici.

Insuficiență renală

Au fost evaluate proprietățile farmacocinetice ale unei doze individuale de telbivudină (200, 400 și 600 mg) la pacienți (fără hepatită cronică B) cu grade diferite de insuficiență renală (evaluate pe baza clearance-ului creatininei). Pe baza rezultatelor prezentate în Tabelul 9, se recomandă modificarea intervalului de administrare a dozelor telbivudinei la pacienții cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Tabelul 9 Parametri farmacocinetici (mede ± DS) ai telbivudinei la pacienți cu grade diferite ale funcției renale

	Funcția renală (clearance-ul creatininei în ml/min)				
	Normală (> 80) (n = 8) 600 mg	Ușoară (50-80) (n = 8) 600 mg	Moderată (30-49) (n = 8) 400 mg	Severă (< 30) (n = 6) 200 mg	BRSE Hemodializă (n = 6) 200 mg
C _{max} (μg/ml)	3,4 ± 0,9	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	2,1 ± 0,9
ASC _{0-∞} (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 ± 9,7	-

Pacienții cu insuficiență renală, care efectuează hemodializă

Hemodializa (până la 4 ore) reduce expunerea sistemică la telbivudină cu aproximativ 23%. După modificarea intervalului de administrare a dozelor conform clearance-ului creatininei, nu este necesară nicio modificare suplimentară a dozelor în timpul hemodializei de rutină (vezi pct. 4.2). Telbivudina trebuie administrată după hemodializă.

Insuficiență hepatică

Au fost studiate proprietățile farmacocinetice ale telbivudinei la pacienți (fără hepatită cronică B) cu grade diferite de insuficiență hepatică și la unii pacienți cu boală hepatică decompensată. Nu s-au înregistrat modificări semnificative ale proprietăților farmacocinetice ale telbivudinei la subiecții cu insuficiență hepatică, în comparație cu cele întâlnite la subiecții care nu prezentau insuficiență hepatică. Rezultatele acestor studii indică faptul că nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Telbivudina nu a prezentat un potențial carcinogen. Nu s-au observat semne ale unui efect toxic direct al telbivudinei în cadrul testelor standard de toxicologie asupra funcției de reproducere. La iepure, dozele de telbivudină care asigură valori ale expunerii de 37 ori mai mari decât cele observate la om la doza terapeutică (600 mg) au fost asociate unei incidențe crescute ale avortului și nașterii premature. Acest efect a fost considerat secundar toxicității materne.

Fertilitatea a fost evaluată în studii convenționale efectuate la șobolani adulți și ca parte a unui studiu de toxicologie juvenilă.

La șobolani adulți, fertilitatea a fost redusă când atât șobolani masculi, cât și șobolani femele au fost tratați cu telbivudină la doze de 500 sau 1000 mg/kg și zi (indice mai mic al fertilității față de controalele concomitente). Nu au existat anomalii ale morfologiei sau funcției spermei, iar testiculele și ovarele nu au indicat nimic remarcabil din punct de vedere histologic.

Nu au fost observate dovezi privind afectarea fertilității în alte studii când atât șobolanii masculi, cât și șobolanii femele au fost tratați cu doze de până la 2000 mg/kg și zi și împerecheați cu șobolani netratați (valori ale expunerii sistemice de aproximativ 6-14 ori mai mari decât cele obținute la om).

În studiul de toxicologie juvenilă, șobolanii au fost tratați din ziua 14 până în ziua 70 post-partum și au fost împerecheați cu șobolani cărora li s-a administrat același tratament (fără împerechere între frați). Fertilitatea a fost redusă la perechile tratate cu ≥ 1000 mg/kg și zi conform scăderii indicilor de fertilitate și împerechere și reducerii ratei de concepție. Cu toate acestea, parametrii ovarieni și uterini ai femelelor care au fost împerecheate cu succes nu au fost afectați.

Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) privind efectele asupra parametrilor de fertilitate sau împerechere s-a ridicat la 250 mg/kg și zi, asigurând valori ale expunerii de 2,5 până la 2,8 ori mai mari decât cele obținute la om cu funcție renală normală la doză terapeutică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Povidonă
Amidon glicolat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Dioxid de titan (E 171)
Macrogol
Talc
Hipromeloză

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/aluminiu

Mărimi de ambalaj: 28 sau 98 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/388/001
EU/1/07/388/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 aprilie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 decembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sebivo 20 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml conține conține telbivudină 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: O doză de 600 mg (30 ml) de soluție orală conține sodiu aproximativ 47 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluție limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sebivo este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice B la pacienții adulți cu boală hepatică compensată și semne de replicare virală, valoare plasmatică crescută în mod repetat a alanin aminotransferazei (ALT) și cu semne histologice de inflamație activă și/sau fibroză.

Începerea tratamentului cu Sebivo trebuie avută în vedere numai când utilizarea unui medicament antiviral alternativ cu o barieră genetică înaltă la instalarea rezistenței nu este disponibilă sau adecvată.

A se vedea pct. 5.1 pentru detaliile studiului și caracteristicile specifice pacientului, pe care se bazează această indicație.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratamentul infecției hepatitei cronice B.

Doze

Adulți

Doza recomandată de Sebivo este de 30 ml, asigurând echivalentul unei doze de 600 mg o dată pe zi.

Monitorizarea în timpul tratamentului

S-a demonstrat că răspunsul la tratament în săptămâna 24 este predictiv pentru răspunsul terapeutic pe termen mai lung (vezi Tabelul 7 de la pct. 5.1). Valorile concentrațiilor plasmatice ale ADN HBV trebuie monitorizate la 24 de săptămâni de tratament pentru a se asigura supresia virală completă (ADN-ul HBV mai mic de 300 copii/ml). La pacienții cu ADN HBV detectabil după 24 de săptămâni de terapie, trebuie avută în vedere modificarea tratamentului.

ADN HBV trebuie monitorizat la fiecare 6 luni pentru a se asigura un răspuns continuu. Dacă rezultatele pacienților la testele pentru ADN HBV sunt pozitive în orice moment după răspunsul inițial, trebuie avută în vedere modificarea tratamentului. Tratamentul optim trebuie stabilit pe baza testării rezistenței.

Durata tratamentului

Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului, după cum urmează:

- La pacienții cu AgHBe pozitiv fără ciroză, tratamentul trebuie administrat pentru cel puțin 6-12 luni după ce conversia serologică AgHBe (pierderea de AgHBe și pierderea ADN-ului HBV cu detectare anti-HBe) este confirmată sau până la conversia serologică AgHBs sau apariția semnelor de pierdere a eficacității. Concentrațiile serice ale ALT și ale ADN-ului HBV trebuie urmărite în mod regulat după întreruperea tratamentului pentru a detecta orice recidivă virală târzie.
- La pacienții cu AgHBe negativ fără ciroză, tratamentul trebuie administrat cel puțin până la conversia serologică AgHBs sau până când apar semne de pierdere a eficacității. În cazul tratamentului prelungit pentru mai mult de 2 ani, se recomandă reevaluarea periodică pentru a se confirma faptul că o continuare a tratamentului selectat rămâne adecvată pentru pacient.

Doze omise

Dacă o doză este omisă, pacientul poate lua doza omisă numai cu minimum 4 ore înainte de următoarea doză programată. Doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Nu sunt disponibile date care să susțină recomandarea unor doze specifice pacienților cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu este necesară modificarea dozei recomandate de telbivudină la pacienții al căror clearance al creatininei este ≥ 50 ml/min. Se impune modificarea dozei la pacienții cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min, inclusiv la cei cu boli renale în stadiul final (BRSF) cu hemodializă. Se recomandă o reducere a dozei zilnice de Sebivo soluție orală, după cum se detaliază în Tabelul 1 de mai jos. Dacă nu este posibilă utilizarea soluției orale, ar putea să se utilizeze Sebivo comprimate filmate ca alternativă, iar dozarea trebuie ajustată prin creșterea intervalului de timp dintre doze, după cum se detaliază în Tabelul 1.

Tabelul 1 Modificarea schemei de administrare a dozelor de Sebivo la pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Telbivudină 20 mg/ml soluție orală Modificarea dozei zilnice	Telbivudină 600 mg comprimate filmate Modificare alternativă** a dozei cu intervale de administrare a dozei crescute
> 50	600 mg (30 ml) o dată pe zi	600 mg o dată pe zi
30-49	400 mg (20 ml) o dată pe zi	600 mg o dată la fiecare 48 ore
< 30 (nu necesită dializă)	200 mg (10 ml) o dată pe zi	600 mg o dată la fiecare 72 ore
BRSF*	120 mg (6 ml) o dată pe zi	600 mg o dată la fiecare 96 ore

* Boli renale în stadiul final

** În cazul în care nu este posibilă utilizarea soluției orale

Modificările propuse ale dozei se bazează pe extrapolare și este posibil să nu fie optime. Nu s-au evaluat clinic siguranța și eficacitatea acestor recomandări cu privire la modificarea administrării dozelor. Prin urmare se recomandă o monitorizare clinică atentă în cazul acestor pacienți.

Pacienți cu boli renale în stadiul final

În cazul pacienților cu BRSF, Sebivo trebuie administrat după hemodializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară modificarea dozei recomandate de Sebivo la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sebivo la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Sebivo se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Asocierea de telbivudină și interferon alfa pegilat sau standard (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Exacerbările acute severe ale hepatitei cronice B sunt relativ frecvente și se caracterizează prin creșterea temporară a ALT plasmatică. Ulterior înțierii tratamentului antiviral, valoarea ALT plasmatică poate crește la anumiți pacienți, în timp ce valoarea serică a ADN-ului HBV scade (vezi pct. 4.8). În medie, au trecut 4–5 săptămâni până la apariția unei exacerbări la pacienții tratați cu telbivudină. În total, creșterile bruște ALT au fost mai frecvente la pacienții cu AgHBe pozitiv decât la pacienții cu AgHBe negativ. În cazul pacienților cu boli hepatice compensate, această creștere a concentrației ALT plasmatică nu este însoțită, în general, de o concentrație crescută a bilirubinei serice sau de alte semne de decompensare hepatică. Este posibil ca riscul decompensării hepatice – și a unei exacerbări ulterioare a hepatitei – să fie crescut la pacienții cu ciroză. Prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

De asemenea, s-au raportat exacerbări ale hepatitei la pacienții care au terminat tratamentul împotriva hepatitei B. Creșterile bruște ale ALT ulterioare tratamentului sunt asociate în mod normal cu o creștere a concentrațiilor plasmatică ale ADN-ului HBV și s-a dovedit că majoritatea acestor cazuri sunt individuale. Cu toate acestea, s-au raportat, de asemenea, exacerbări ulterioare tratamentului ale bolii severe – și uneori fatale. Prin urmare, funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale regulate prin urmărirea clinică și de laborator timp de cel puțin 6 luni ulterior întreruperii tratamentului utilizat pentru combaterea hepatitei B.

Acidoză lactică

Au fost raportate cazuri rare de acidoză lactică după punerea pe piață. Deseori, cazurile au fost secundare altor afecțiuni grave (de exemplu, rabdomioliză) și/sau asociate cu reacții musculare (de exemplu, miopatie, miozită). În situațiile în care au fost secundare altor afecțiuni, unele cazuri au fost asociate și cu pancreatită, insuficiență hepatică/steatoză hepatică și insuficiență renală. În unele cazuri, au fost raportate rezultate letale când acidoza lactică a fost secundară rabdomiolizei. Pacienții trebuie urmăriți cu atenție.

Trebuie întrerupt tratamentul cu telbivudină atunci când apare acidoza metabolică/lactică de etiologie necunoscută. Simptomele digestive benigne, cum ar fi greață, vărsături și dureri abdominale, pot fi semne ale dezvoltării acidozei lactice.

Reacții musculare

S-au raportat cazuri de miopatie și mialgie în cazul utilizării telbivudinei la câteva săptămâni sau luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de rabdomioliză după punerea pe piață a telbivudinei (vezi pct.4.8).

Trebuie avută în vedere miopatia, definită ca dureri musculare persistente inexplicabile și/sau slăbiciune musculară, indiferent de gradul de creștere a concentrațiilor creatinkinazei (CK), la pacienții cu mialgii extinse inexplicabile, sensibilitate musculară, slăbiciune musculară sau miozită (definită ca miopatie cu dovezi histologice de leziune musculară). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze prompt orice durere musculară, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă persistentă. Dacă oricare dintre aceste simptome sunt raportate, trebuie realizată o examinare detaliată a musculaturii pentru a evalua activitatea musculară. Tratamentul cu telbivudină trebuie întrerupt dacă se diagnostichează miopatia.

Nu se știe dacă riscul de miopatie pe durata tratamentului cu telbivudină crește prin administrarea concomitentă a altor medicamente asociate cu miopatia (de exemplu statine, fibrati sau ciclosporină). Medicii care au în vedere tratamentul concomitent cu alte medicamente asociate cu miopatia trebuie să analizeze cu atenție potențialele riscuri și beneficii și trebuie să monitorizeze pacienții în vederea depistării oricăror semne sau simptome care sugerează miopatia.

Neuropatie periferică

Neuropatia periferică a fost raportată mai puțin frecvent la pacienții tratați cu telbivudină. Dacă este suspectată neuropatia periferică, tratamentul cu telbivudină trebuie reevaluat (vezi pct. 4.8).

În cadrul unui studiu, a fost observat un risc crescut de apariție a neuropatiei periferice atunci când telbivudina și interferonul alfa-2a pegilat au fost administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Acest risc crescut nu poate fi exclus pentru alte tipuri de interferon alfa (pegilat sau standard). În plus, în prezent, nu s-a stabilit beneficiul acestei asocieri de telbivudină cu interferon alfa (pegilat sau standard). Ca urmare, combinația de telbivudină și interferon alfa pegilat sau standard este contraindicată (vezi pct. 4.5).

Funcția renală

Telbivudina se elimină, în primul rând, prin excreție renală, prin urmare, se recomandă modificarea intervalului de administrare a dozelor la pacienții cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min, inclusiv la pacienții cu hemodializă. Nu s-a evaluat clinic eficacitatea modificării intervalului de administrare a dozelor. Prin urmare, trebuie monitorizat cu atenție răspunsul virologic la pacienții cu frecvență de administrare crescută (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2).

Pacienții cu ciroză fără decompensare

Datorită datelor disponibile limitate (aproximativ 3% din pacienții înrolați au avut ciroză), telbivudina trebuie utilizată cu deosebită atenție la pacienții cirofici. Acești pacienți trebuie atent monitorizați în timpul tratamentului și după ce tratamentul a fost întrerupt în ceea ce privește parametrii clinici, biochimici și virologici asociați hepatitei B.

Pacienții cu ciroză cu decompensare

Nu există date adecvate privind eficacitatea și siguranța la pacienții cu ciroză decompensată.

Pacienții cu expunere anterioară la analogi nucleozidici/nucleotidici

In vitro, telbivudina nu a fost activă împotriva tulpinilor HBV care prezintă mutațiile rtM204V/rtL180M sau rtM204I (vezi pct. 5.1). Telbivudina în monoterapie nu este o opțiune pentru pacienții diagnosticați ca infectați cu virusul hepatitei B rezistentă la lamivudină. Există probabilitatea ca pacienții care nu răspund virologic la lamivudină la peste 24 săptămâni de tratament să nu beneficieze de pe urma monoterapiei cu telbivudină. În prezent, nu există date clinice pentru a evalua în mod corespunzător beneficiile și riscurile trecerii la tratamentul cu telbivudină pentru pacienții tratați cu lamivudină care ating un nivel complet de supresie virală după tratamentul cu lamivudină.

Nu există date despre tratamentul cu telbivudină în cazul pacienților cu infecție diagnosticată cu virusul hepatitei B rezistentă la adefovir care prezintă mutații singulare rtN236T sau A181V. Rezultatele ale testelor efectuate pe celule au indicat că substituția A181V care asociază rezistența la adefovir a determinat o scădere de 1,5 până la aproximativ 4 ori a sensibilității la telbivudină.

Pacienți cu transplant de ficat

Nu se cunosc siguranța și eficacitatea telbivudinei la pacienții cu transplant hepatic.

Vârstnici

Studiile clinice cu telbivudină nu au inclus un număr suficient de pacienții cu vârsta ≥ 65 ani pentru a determina dacă aceștia răspund diferit față de subiecții mai tineri. În general, Sebivo trebuie prescris cu prudență pacienților în vârstă, din cauza frecvenței mai mari a funcției renale diminuate datorate unei boli asociate sau utilizării concomitente a altor medicamente.

Alte grupe speciale de pacienți

Sebivo nu a fost studiat la pacienții cu hepatita B și infecție concomitentă cu alt virus (de exemplu, pacienți cu infecție concomitentă cu virusul imunodeficienței umane [HIV], virusul hepatitei C [VHC] sau virusul hepatitei D [VHD]).

Generalități

Pacienții trebuie săturiți că tratamentul cu Sebivo nu a demonstrat că reduce riscul transmiterii altor persoane a virusului HBV prin contact sexual sau contaminare prin sânge.

Nu se recomandă utilizarea telbivudinei cu lamivudină deoarece, într-un studiu de fază II, răspunsul la tratament observat în cazul tratamentului concomitent cu telbivudină și lamivudină a fost mai scăzut decât în cazul telbivudinei administrate în monoterapie.

În prezent, nu există date privind eficacitatea și siguranța în ceea ce privește asocierea altor medicamente antivirale cu telbivudina.

Excipienți

Sebivo soluție orală conține sodiu aproximativ 47 mg per doză de 600 mg (30 ml), fapt care trebuie luat în considerare la pacienții care urmează un regim hiposodat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece telbivudina se elimină, în primul rând, prin excreție renală, administrarea concomitentă de Sebivo împreună cu alte substanțe care afectează funcția renală (cum sunt aminoglicozidele, diureticele de ansă, compușii cu platină, vancomicina, amfotericina B) poate afecta concentrațiile plasmatiche ale telbivudinei și/sau ale substanței administrate concomitent. Asocierea telbivudinei cu aceste medicamente trebuie administrată cu precauție. Farmacocinetica la starea de echilibru a telbivudinei a rămas aceeași în urma administrării de doze multiple în asociere cu lamivudină, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarat, ciclosporină sau interferon alfa-2a pegilat. În plus, telbivudina nu modifică farmacocinetica lamivudinei, adefovirului dipivoxil, tenofovirului disoproxil fumarat sau ciclosporinei. Nu s-a putut ajunge la nicio concluzie definitivă cu privire la efectele telbivudinei asupra proprietăților farmacocinetice ale interferonului pegilat, din cauza variabilității ridicate interindividuale a concentrațiilor de interferon alfa-2a pegilat. Un studiu clinic ce investighează asocierea dintre telbivudină, 600 mg pe zi și interferon alfa-2a pegilat, 180 micrograme o dată pe săptămână în administrare subcutanată, indică faptul că această asociere este asociată cu un risc crescut de apariție a neuropatiei periferice. Mecanismul acestor evenimente adverse nu este cunoscut (vezi pct. 4.4). Asocierea de telbivudină și orice medicament care conține interferon alfa este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Telbivudina nu este un substrat, inhibitor sau inductor al sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP450) (vezi pct. 5.2). Prin urmare, potențialul interacțiunilor medicamentoase mediate de CYP450, care includ Sebivo, este scăzut.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Studiile la femelele gestante de șobolan și iepure au demonstrat că telbivudina traversează placentă. Studiile la femelele gestante de iepure au demonstrat un travaliu prematur și/sau avort, ca rezultat secundar al toxicității materne. Datele clinice limitate (mai puțin de 300 rezultate ale sarcinilor) după expunerea la telbivudină în primul trimestru de sarcină nu indică toxicitate care duce la apariția de malformații și un volum mare de date (peste 1000 rezultate ale sarcinilor) după expunerea la telbivudină în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu indică toxicitate fetală/neonatală.

Sebivo trebuie utilizat în perioada sarcinii doar dacă beneficiul matern este mai mare decât riscul potențial asupra fătului.

Literatura de specialitate evidențiază faptul că expunerea la telbivudină în al doilea și/sau al treilea trimestru de sarcină reduce riscul de transmitere a HBV de la mamă la făt dacă telbivudina este administrată concomitent cu imunoglobulină antihepatită B și vaccin antihepatitic B.

Alăptarea

La șobolan, telbivudina se excretă în lapte. Nu se știe dacă telbivudina se excretă în laptele matern la om. Femelele nu trebuie să alăpteze dacă li se administrează Sebivo.

Fertilitatea

Nu există informații clinice despre efectele telbivudinei asupra fertilității la masculi sau la femele. În studiile de toxicologie asupra funcției de reproducere la animale adulte, fertilitatea a fost ușor redusă la administrarea de telbivudină, atât la femelele de șobolani, cât și la masculi. Reacțiile adverse asupra fertilității au fost mai grave în cadrul unui studiu separat la animalele tinere unde la ambele sexe li s-a administrat telbivudină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sebivo are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează, în mod esențial, pe două studii NV-02B-007 (GLOBE) și NV-02B-015 în care 1699 pacienți cu hepatită cronică B au primit tratament dublu-orb cu telbivudina 600 mg/zi (n = 847) sau cu lamivudină (n = 852) timp de 104 săptămâni.

În studiile clinice cu durată de 104 săptămâni, reacțiile adverse raportate au fost clasificate ca fiind de obicei, ca fiind cu gravitate redusă sau moderată. Cele mai frecvente reacții adverse au inclus valori sanguine crescute ale creatininkinazei de gradul 3 sau 4 (6,8%), oboseală (4,4%), dureri de cap (3,0%) și greață (2,6%).

Reacțiile adverse prezentate sub formă tabelară

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse, utilizând clasificarea MedDRA pe aparat, sisteme și organe și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse

Tulburări metabolice și de nutriție	
Rare*	Acidoză lactică
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeală, cefalee
Mai puțin frecvente	Neuropatie periferică, disgeuzie, hipoestezie, parestezie, sciatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Diaree, creșterea lipazei sanguine, greață, dureri abdominale
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Eruptions cutanate tranzitorii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	Miopatie/miozită, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, dorsalgie, spasm muscular, durere la nivelul gâtului, durere în flanc
Rare*	Rabdomioliză

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Stare generală de rău
Investigații diagnostice	
Frecvente	Valori crescute ale creatin fosfokinazei, valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale amilazei
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale aspartat aminotransferazei

* Această reacție adversă a fost identificată prin supravegherea de după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice controlate. Categoria de frecvență a fost estimată dintr-un calcul statistic pe baza numărului total de pacienți expuși la telbivudină în cadrul studiilor clinice (n = 8914).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creșterea valorii concentrației serice a creatinkinazei

În analiza centralizată din cadrul NV-02B-007 (GLOBE) și NV-02B-015, la 10 săptămâni s-au produs creșteri ale CK de gradul 3 sau 4 (> 7x LSVN) în cazul a 12,6% din pacienții tratați cu telbivudină (n = 847) și în cazul a 4,0% din pacienții tratați cu lamivudină (n = 846). Cele mai multe creșteri ale valorilor CK au fost asimptomatice, iar valorile CK au scăzut în general, la următoarea vizită, în cazul în care tratamentul a fost continuat.

Creșteri bruște ale ALT

Incidența creșterilor bruște ale alaninaminotransferazei (ALT) în timpul tratamentului în cazul celor două grupuri de tratament conform definiției AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (creșteri ale ALT > 2 x valoarea inițială și > 10 x LSVN) este prezentată în Tabelul 3.

Tabelul 3 Rezumatul creșterilor bruște ale ALT în timpul tratamentului – Centralizarea datelor din studiile NV-02B-007 (GLOBE) și NV-02B-015

Creșterea bruscă a ALT: Creștere a ALT > 2 x valoarea inițială și > 10 x LSVN	Lamivudină n/N (%)	Telbivudină n/N (%)
General	67/852 (7,9)	41/847 (4,8)
Din momentul inițial până în săptămâna 24	25/852 (2,9)	25/847 (3,0)
Din săptămâna 24 până la sfârșitul studiului	44/837 (5,3)	17/834 (2,0)

Se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Exacerbări ale hepatitei B după întreruperea tratamentului

S-au raportat exacerbări acute severe ale hepatitei B la pacienții care au întrerupt tratamentul anti-hepatită B care a inclus telbivudină (vezi pct. 4.4).

Incidența creșterilor bruște post-terapeutice ale alanin aminotransferazei (ALT) în cadrul celor două brațe de tratament este prezentată în Tabelul 4.

Tabelul 4 Rezumatul creșterilor bruște post-terapeutice ale ALT – Centralizarea datelor din studiile NV-02B-007 (GLOBE) și NV-02B-015

	Lamivudină	Telbivudină
Creșterea bruscă a ALT	n/N (%)	n/N (%)
Creștere a ALT > 2 x valoarea inițială și > 10 x LSVN	10/180 (5,6)	9/154 (5,8)

Rezultatele la 208 săptămâni

După 104 săptămâni de tratament cu telbivudină, 78% dintre pacienții (530/680) din cadrul studiului NV-02B-007 (GLOBE) și 82% (137/167) dintre pacienții din cadrul studiului NV-02B-015 au fost înrolați într-un studiu extins CLDT600A2303 (vezi pct. 5.1) pentru a continua tratamentul timp de până la 208 săptămâni. Siguranța pe termen lung a fost evaluată la o populație de 650 pacienți, incluzând 518 pacienți din studiul NV-02B-007 (GLOBE) și 137 din NV-02B-015. Profilul general de siguranță din analiza centralizată până la săptămâna 104 și la 208 săptămâni a fost similar. Creșterile CK de gradul 3 sau 4 au apărut *de novo* la 15,9% dintre pacienții tratați cu telbivudină timp de 208 săptămâni. Majoritatea creșterilor CK de gradul 3 sau 4 au fost asimptomatice și tranzitorii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații în legătură cu supradozajul intenționat cu telbivudină, dar i s-a administrat unui subiect o supradoză neintenționată, care a fost asimptomatică. Dozele testate de până la 1800 mg/zi, de trei ori mai mari decât doza zilnică recomandată, au fost bine tolerate. Nu s-a determinat o doză maximă tolerată de telbivudină. În cazul unui supradozaj, Sebivo trebuie întrerupt și trebuie aplicat tratament general adecvat de susținere, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale cu uz sistemic, inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai revers transcriptazei, codul ATC: J05AF11

Mecanism de acțiune

Telbivudina este un analog sintetic al nucleozidului timidină cu acțiune împotriva polimerazei ADN-ului HBV. Este fosforilat eficient de kinazele celulare la forma activă trifosfat, care are un timp de înjumătățire intracelulară de 14 ore. Telbivudina-5'-trifosfat inhibă polimeraza ADN-ului HBV (revers transcriptaza) prin concurența cu substratul natural, timidină 5'-trifosfat. Incorporarea telbivudinei-5'-trifosfat în ADN-ul viral determină întreruperea lanțului ADN, ce are drept rezultat inhibarea replicării virusului HBV.

Efecte farmacodinamice

Telbivudina este un inhibitor al sintezei atât a răsucirii principale HBV ($EC_{50} = 0,4-1,3 \mu M$), cât și a răsucirii secundare ($EC_{50} = 0,12-0,24 \mu M$), și prezintă o preferință distinctă pentru inhibarea producerii răsucirii secundare. Prin contrast, telbivudina-5'-trifosfat în concentrații de până la $100 \mu M$ nu a inhibat polimerazele celulare ale ADN-ului α , β , sau γ . În cadrul determinărilor privind legătura de structura mitocondrială, activitatea și conținutul ADN-ului, telbivudina nu a avut un efect toxic apreciabil în concentrații de până la $10 \mu M$ și nu a crescut producția de acid lactic *in vitro*.

Activitatea *in vitro* antivirală a telbivudinei a fost evaluată în linia de celule a hepatomului uman care exprimă virusul HBV 2.2.15. Concentrația de telbivudină care a inhibat efectiv 50% din sinteza virală (EC_{50}) a fost de aproximativ $0,2 \mu M$. Activitatea antivirală a telbivudinei este specifică virusului hepatitei B și hepadnavirusurilor asemănătoare. *In vitro*, telbivudina nu a fost activă împotriva HIV. Absența activității telbivudinei împotriva HIV nu a fost evaluată în studii clinice. Au fost raportate scăderi tranzitorii ale ARN HIV-1 la un număr mic de pacienți după administrarea telbivudinei în absența tratamentului antiretroviral. Nu a fost determinată semnificația clinică a acestor scăderi.

Experiență clinică

S-au stabilit siguranța și eficacitatea pe termen lung (104 săptămâni) a tratamentului cu Sebivo în cadrul a două studii clinice cu control activ care au inclus 1699 pacienți cu hepatită cronică B (NV-02B-007 GLOBE și NV-02B-015).

Studiul NV-02B-007 (GLOBE)

Studiul NV-02B-007 (GLOBE) este un studiu randomizat, dublu-orb, multinațional, de fază III în ceea ce privește telbivudina în comparație cu lamivudina pentru o perioadă de tratament de 104 săptămâni la 1367 pacienți cu hepatită cronică B cu AgHBe pozitiv și cu AgHBe negativ care nu au știut că li se administrează nucleozid. Majoritatea populației înrolate a fost asiatică. Cele mai frecvente genotipuri HBV au fost B (26%) și C (51%). Un mic număr (un total de 98) de pacienți caucazieni au fost tratați cu telbivudină. Analiza datelor principale s-a desfășurat după ce toți pacienții au ajuns în săptămâna 52.

Pacienți cu AgHBe pozitiv: Vârsta medie a pacienților a fost de 32 ani, 74% au fost bărbați, 82% au fost asiatici, 12% au fost caucazieni și 6% au efectuat anterior tratament cu alfa-interferon.

Pacienți cu AgHBe negativ: Vârsta medie a pacienților a fost de 43 ani, 79% au fost bărbați, 65% au fost asiatici, 23% au fost caucazieni și 11% au efectuat anterior tratament cu alfa-interferon.

Rezultatele clinice la săptămâna 52

S-au evaluat separat criteriile finale de evaluare a eficacității clinice și virologice în cazul populațiilor de pacienți cu AgHBe pozitiv și cu AgHBe negativ. Criteriul final principal de evaluare a răspunsului terapeutic a reprezentat un criteriu final de evaluare serologic complex care necesită suprimarea ADN-ului HBV la $< 5 \log_{10}$ copii/ml în asocierie fie cu scăderea AgHBe plasmatic, fie cu normalizarea ALT. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus răspunsul histologic, normalizarea ALT și diverse determinări ale eficacității antivirale.

Indiferent de caracteristicile inițiale, majoritatea pacienților cărora li s-a administrat Sebivo au prezentat răspunsuri histologice, virologice, biochimice și serologice la tratament. Valorile inițiale ALT $> 2x$ LSVN și valoarea inițială a ADN-ului HBV $< 9 \log_{10}$ copii/ml au fost asociate cu rate crescute de conversie serologică AgHBe la pacienții cu AgHBe pozitiv. Pacienții care au dobândit concentrații ale ADN-ului HBV $< 3 \log_{10}$ copii/ml până în săptămâna 24 au avut răspunsuri optime la tratament; în mod contrar, pacienții cu concentrații ale ADN-ului HBV $> 4 \log_{10}$ copii/ml la săptămâna 24 săptămâni au înregistrat rezultate mai puțin favorabile în săptămâna 52.

La pacienții cu AgHBe pozitiv, telbivudina a fost superioară lamivudinei în ceea ce privește răspunsul terapeutic (75,3% comparativ cu 67,0% respondenți; $p = 0,0047$). La pacienții cu AgHBe negativ, telbivudina nu a fost inferioară lamivudinei (75,2% și 77,2% respondenți; $p = 0,9187$). Rasa caucaziană a fost asociată cu un răspuns la tratament mai scăzut în cazul ambelor medicamente antiviral utilizate în studiul NV-02B-007 (GLOBE); cu toate acestea, populația de pacienți caucazieni a fost foarte redusă ($n = 98$).

În săptămâna 24, 203 subiecți cu AgHBe pozitiv și 177 subiecți cu AgHBe negativ au atins valori nedetectabile ale ADN-ului HBV. Din acei subiecți cu AgHBe pozitiv, 95% au atins o valoare nedetectabilă a ADN-ului HBV, 39% au atins conversia serologică AgHBe, 90% au atins normalizarea ALT în săptămâna 52 și 0,5% au prezentat rezistență în săptămâna 48. În mod similar, din acei subiecți cu AgHBe negativ, 96% au atins o valoare nedetectabilă a ADN-ului HBV, 79% au atins normalizarea ALT în săptămâna 52 și 0% au prezentat rezistență în săptămâna 48.

Medicamentul nu mai este autorizat

Măsurile selectate ale rezultatelor virologice, biochimice și serologice sunt prezentate în Tabelul 5, iar răspunsul histologic, în Tabelul 6.

Tabelul 5 Criteriile finale de evaluare virologică, biochimică și serologică în săptămâna 52 în cadrul studiului NV-02B-007 (GLOBE)

Parametrul de răspuns	AgHBe pozitiv (n = 921)		AgHBe negativ (n = 446)	
	Telbivudină 600 mg (n = 458)	Lamivudină 100 mg (n = 463)	Telbivudină 600 mg (n = 222)	Lamivudină 100 mg (n = 224)
Reducerea medie a ADN-ului față de valoarea inițială (\log_{10} copii/ml) \pm ESM ^{1,2,3}	-6,45 (0,11)*	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13)*	-4,40 (0,13)
% Pacienți cu ADN HBV nedetectabil prin PCR	60%*	40%	88%*	71%
Normalizare ALT ⁴	77%	75%	74%	79%
Conversie serologică AgHBe ⁴	23%	22%	-	-
Pierdere AgHBe ⁵	26%	23%	-	-

¹ ESM: Eroarea standard a mediei

² Determinarea PCR Roche COBAS Amplicor® (limita inferioară a cuantificării \leq 300 copii/ml).

³ AgHBe pozitiv n = 443 și 444, AgHBe negativ n = 219 și 217, atât pentru grupul căruia i se administrează telbivudină cât și, respectiv, pentru grupul căruia i se administrează lamivudină. Diferența între populații se datorează ieșirii pacienților din studiu și lipsei determinării ADN-ului HBV în săptămâna 52.

⁴ AgHBe pozitiv n = 440 și 446, AgHBe negativ n = 203 și 207, pentru grupul căruia i se administrează telbivudină și, respectiv, pentru grupul căruia i se administrează lamivudină. Normalizare ALT evaluată doar la pacienții cu ALT > LSVN la momentul inițial.

⁵ n = 432 și 442, pentru grupul căruia i se administrează telbivudină și, respectiv, pentru grupul căruia i se administrează lamivudină. Conversia serologică și pierderea AgHBe evaluate doar la pacienții cu AgHBe detectabil la momentul inițial.

*p < 0,0001

Medicamentul nu mai este autorizat

Tabelul 6 Ameliorarea histologică și modificarea Scorului Fibrozei Ishak în săptămâna 52 în cadrul studiului NV-02B-007 (GLOBE)

	AgHBe pozitiv (n = 921)		AgHBe negativ (n = 446)	
	Telbivudină 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudină 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudină 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudină 100 mg (n = 207) ¹
Răspuns histologic²				
Ameliorare	71%*	61%	71%	70%
Nicio ameliorare	17%	24%	21%	24%
Scorul Fibrozei Ishak³				
Ameliorare	42%	47%	49%	45%
Nicio schimbare	39%	32%	34%	43%
Agravare	8%	7%	9%	5%
Lipsa biopsiei din săptămâna 52	12%	15%	9%	7%

¹ Pacienți cu ≥ 0 doză de medicament de studiu, cu biopsii ale ficatului evaluabile la momentul inițial și cu un scor al Indexului Activității Histologice (IAH) Knodell pentru momentul inițial > 3 .

² Răspuns histologic definit ca o reducere cu ≥ 2 puncte a Scorului Necroinflamator Knodell față de momentul inițial, fără înrăutățirea Scorului Fibrozei Knodell.

³ În cazul Scorului Fibrozei Ishak, ameliorarea măsurată ca o reducere cu ≥ 1 punct a Scorului Fibrozei Ishak din momentul inițial până în săptămâna 52.

*p = 0,0024

Rezultatele clinice la săptămâna 104

În general, rezultatele clinice la săptămâna 104 obținute la pacienții tratați cu telbivudină au corespuns cu cele obținute la săptămâna 52, demonstrând durabilitatea eficacității răspunsului terapeutic la pacienții tratați cu telbivudină ca urmare a continuării tratamentului.

La pacienții cu AgHBe pozitiv, răspunsul terapeutic (63% față de 48%; $p < 0,0001$) și principalele criterii finale secundare de evaluare (reducerea medie \log_{10} a ADN HBV: -5,74 față de -4,42; $p < 0,0001$, prezența nedetectabilă a ADN HBV: 56% față de 39%; $p < 0,0001$ și normalizarea ALT de 70% față de 62%) au demonstrat o diferență crescândă la săptămâna 104 între telbivudină, respectiv, lamivudină. De asemenea, pentru telbivudină s-a observat o tendință spre rate mai mari de dispariție a AgHBe (35% față de 29%) și de seroconversie (30% față de 25%). Mai mult decât atât, în subgrupul de pacienți cu valori inițiale de ALT $\geq 2x$ LSVN (320), în săptămâna 104 s-au obținut seroconversii ale AgHBe într-o proporție semnificativ mai mare la pacienții tratați cu telbivudină decât la cei tratați cu lamivudină (36% față de, respectiv, 28%).

La pacienții cu AgHBe negativ, diferențele de răspuns terapeutic (78% față de 66%) și principalele criterii finale secundare de evaluare (reducerea medie \log_{10} a ADN HBV: -5,00 față de -4,17 și prezența nedetectabilă a ADN HBV: 82% față de 57%; $p < 0,0001$) au fost superioare pentru telbivudină până la săptămâna 104. Ratele de normalizare a ALT (78% față de 70%) au continuat să fie mai mari până în săptămâna 104.

Predictibilitatea la săptămâna 24

La săptămâna 24, la subiecții tratați cu telbivudină, s-au obținut valori nedecelabile ale ADN HBV la 203 subiecți cu AgHBe pozitiv (44%) și la 177 subiecți cu AgHBe nedetectabil (80%).

Atât pentru pacienții cu AgHBe pozitiv cât și negativ, rezultatele la 24 săptămâni ale determinării ADN HBV au fost un predictor pentru evoluția terapeutică favorabilă pe termen lung. Pacienții tratați cu telbivudină la care s-a obținut rezultat ADN HBV nedetectabil prin PCR la săptămâna 24 au prezentat cele mai mari rate de obținere a ADN HBV nedetectabil și de seroconversie a AgHBe (la pacienții cu AgHBe pozitiv) și cele mai scăzute rate generale de reactivare virală până la săptămâna 104.

Rezultatele evoluției la săptămâna 104, evaluate pe baza valorii ADN HBV la săptămâna 24, atât pentru pacienții cu AgHBe pozitiv, cât și pentru pacienții cu AgHBe negativ, sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7 Criteriile finale principale de evaluare a eficacității la săptămâna 104 în funcție de ADN HBV la săptămâna 24, pacienți tratați cu telbivudină în cadrul studiului NV-02B-007 (GLOBE)

ADN HBV la săptămâna 24	Evoluția criteriilor finale principale de evaluare a eficacității la săptămâna 104 în funcție de ADN HBV la săptămâna 24				
	Răspuns terapeutic n/N (%)	ADN HBV nedetectabil n/N (%)	Seroconversie AgHbe n/N (%)	Normalizare ALT n/N (%)	Reactivare virală* n/N (%)
Ag Hbe pozitiv					
< 300 copii/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 copii/ml până la < 3 log ₁₀ copii/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥ 3 log ₁₀ copii/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
Ag Hbe negativ					
< 300 copii/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 copii/ml până la < 3 log ₁₀ copii/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥ 3 log ₁₀ copii/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = nu este cazul

* Reactivare virală: modificare de „1 log peste valoarea nadir” definiție evaluată la săptămâna 104

Studiul NV-02B-015

Rezultatele de eficacitate și de siguranță ale studiului NV-02B-007 (GLOBE) au fost confirmate în studiul NV-02B-015. Acesta este un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb de administrare a telbivudinei în doză unică zilnică de 600 mg comparativ cu administrarea lamivudinei în doză unică zilnică de 100 mg pentru o perioadă de tratament de 104 săptămâni, efectuat la 332 pacienți chinezi, cu hepatită cronică B, cu AgHBe pozitiv și cu Ag Hbe negativ, care nu au fost tratați anterior cu nucleozide.

Studiul CLDT600A2303 - Rezultate clinice pentru o perioadă de 208 săptămâni

Studiul CLDT600A2303 a fost un studiu extins, deschis, cu durata de 104 săptămâni, la pacienți cu hepatită B cronică, compensată, care au fost anterior tratați cu telbivudină timp de 2 ani, incluzând pacienți din studiile NV-02B-007 (GLOBE) și NV-02B-015, și a oferit date privind eficacitatea și siguranța după 156 și 208 săptămâni de tratament continuu cu telbivudină. Pacienții cu ADN HBV nedetectabil în săptămâna 24 au avut rezultate mai bune în săptămânile 156 și 208 (Tabelul 8).

Tabelul 8 Analiza eficacității la datele centralizate din studiile NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 și CLDT600A2303

	Săptămâna 52	Săptămâna 104	Săptămâna 156	Săptămâna 208
Pacienți cu AgHBe pozitiv (n = 293*)				
ADN HBV nedetectabil menținut (< 300 copii/ml)	70,3% (206/293)	77,3% (218/282)	75,0% (198/264)	76,2% (163/214)
ADN HBV nedetectabil menținut (< 300 copii/ml) cu ADN HBV nedetectabil în săptămâna 24	99,4% (161/162)	94,9% (150/158)	86,7% (130/150)	87,9% (109/124)
Rate cumulate de seroconversie AgHBe (%)	27,6% (81/293)	41,6% (122/293)	48,5% (142/293)	53,2% (156/293)
Rate cumulate de seroconversie AgHBe la pacienții cu ADN HBV nedetectabil în săptămâna 24 (%)	40,1% (65/162)	52,5% (85/162)	59,3% (96/162)	65,4% (106/162)
Normalizarea valorilor ALT menținută	81,4% (228/280)	87,5% (237/271)	82,9% (209/252)	86,4% (178/106)
Pacienți cu AgHBe negativ (n = 209*)				
ADN HBV nedetectabil menținut (< 300 copii/ml)	95,2% (199/209)	96,5% (195/202)	84,7% (160/189)	86,0% (141/164)
ADN HBV nedetectabil menținut (< 300 copi/ml) cu ADN HBV nedetectabil în săptămâna 24	97,8% (175/179)	96,5% (166/172)	86,7% (143/165)	87,5% (126/144)
Normalizarea valorilor ALT menținută	80,3% (151/188)	89,0% (161/181)	83,5% (142/170)	89,6% (129/144)

* Populația fără rezistență virală prezentă la intrarea în studiul CLDT600A2303 a constat în 502 pacienți (293 pacienți cu AgHBe pozitiv și 209 pacienți cu HBeAg negativ).

Studiul CLDT600ACN04E1 - Impactul tratamentului asupra histologiei hepatice

În studiul CLDT600ACN04E1, 57 de pacienți cu biopsii hepatice pereche disponibile la momentul inițial și după un tratament cu durată medie de 260,8 săptămâni au fost evaluați cu privire la modificările ale histologiei hepatice (38 de pacienți cu AgHBe pozitiv și 19 pacienți cu AgHBe negativ).

Scorul Knodell mediu necroinflamator de 7,6 (DS 2,9) la momentul inițial s-a îmbunătățit ($p < 0,0001$) la 1,4 (DS 0,9), cu o modificare medie de -6,3 (DS 2,8). Scorul Knodell necroinflamator ≤ 3 (fără necroinflamație sau necroinflamație minimă) s-a observat la 98,2% (56/57) dintre pacienți.

- Scorul Fibrozei Ishak mediu de 2,2 (DS 1,1) la momentul inițial s-a îmbunătățit ($p < 0,0001$) la 0,9 (DS 1,0) cu o modificare medie de -1,3 (DS 1,3). Scorul Fibrozei Ishak ≤ 1 (fără fibroză sau fibroză minimă) s-a observat la 84,2% (48/57) dintre pacienți.

Modificările scorurilor Knodell necroinflamator și Ishak au fost similare pentru pacienții cu AgHBe pozitiv și AgHBe negativ.

CLDT600A2303 - Persistența răspunsurilor AgHBe în lipsa tratamentului

Studiul CLDT600A2303 a inclus pacienți cu AgHBe pozitiv din studiile NV-02B-007 (GLOBE) sau NV-02B-015 pentru monitorizare în absența tratamentului. Acești pacienți au finalizat ≥ 52 săptămâni de tratament cu telbivudină și au prezentat o reducere a AgHBe pe parcursul a ≥ 24 săptămâni cu ADN HBV $< 5 \log_{10}$ copii/ml la ultima vizită în timpul administrării tratamentului. Durata mediană a tratamentului a fost de 104 săptămâni. După o perioadă mediană de monitorizare de 120 săptămâni în absența tratamentului, majoritatea pacienților cu AgHBe pozitiv tratați cu telbivudină au prezentat o reducere susținută a AgHBe (83,3%; 25/30) și o seroconversie susținută a AgHBe (79,2%; 19/24). Pacienții cu seroconversie a AgHBe au prezentat un ADN HBV mediu de $3,3 \log_{10}$ copii/ml; 73,7% au prezentat un ADN HBV $< 4 \log_{10}$ copii/ml.

Rezistență clinică

Testarea rezistenței genotipice a fost efectuată în studiul NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) la pacienți cu rebound virusologic (creștere confirmată $\geq 1 \log_{10}$ copii/ml ADN HBV față de cea mai mică valoare detectată).

În săptămâna 48, 5% (23/458) dintre pacienții cu AgHBe-pozitiv și respectiv 2% (5/222) cu AgHBe negativ, au prezentat rebound virusologic cu mutații detectabile ale rezistenței HBV.

Studiile NV-02B-007 (GLOBE) și CLDT600A2303 - ratele cumulate ale rezistenței genotipice

Analiza originală privind rezistența cumulată genotipică în săptămâna 104 și 208 s-a bazat pe populația ITT și a inclus toți pacienții care au continuat tratamentul până la 4 ani, indiferent de valorile serice ale ADN HBV. Din 680 de pacienți tratați cu telbivudină, care au fost incluși inițial în studiul pivot NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76%) au fost incluși în studiul CLDT600A2303 pentru continuarea tratamentului cu telbivudină până la 208 săptămâni. Dintre acești 517 pacienți, 159 pacienți (AgHBe pozitiv=135, AgHBe negativ=24) au prezentat un ADN HBV detectabil.

Ratele genotipice cumulative ale rezistenței la telbivudină confirmată genotipic la săptămâna 104 au fost de 25,1% (115/458) la pacienții cu AgHBe pozitiv și de 10,8% (24/222) la pacienții cu AgHBe negativ.

În cadrul populației generale ITT, ratele cumulate ale rezistenței în anul 4 pentru pacienții AgHBe pozitivi și AgHBe negativi, au fost de 40,8% (131/321), respectiv 18,9% (37/196).

Ratele cumulate ale rezistenței genotipice au fost evaluate, de asemenea, prin aplicarea unui model matematic în care au fost incluși în vedere numai pacienții cu ADN HBV nedetectabil la începutul anului respectiv. Ratele cumulate ale rezistenței la anul 4 au fost 22,3% pentru pacienții cu AgHBe pozitiv și 16,0% pentru pacienții cu AgHBe negativ în cadrul acestei analize.

În ceea ce privește pacienții cu recidivă virologică până în săptămâna 104 în cadrul studiului NV-02B-007 (GLOBE), rata de rezistență a fost mai redusă la pacienții cu ADN HBV < 300 copii/ml în săptămâna 24 decât la pacienții cu ADN HBV ≥ 300 copii/ml în săptămâna 24. La pacienții cu AgHBe pozitiv cu ADN HBV < 300 copii/ml în săptămâna 24, rezistența a fost de 1% (3/203) după 8 săptămâni și de 9% (18/203) în săptămâna 104, în timp ce la pacienții cu ADN HBV > 300 copii/ml, rezistența a fost de 8% (20/247) după 48 săptămâni și de 39% (97/247) în săptămâna 104. La pacienții cu AgHBe negativ cu ADN HBV < 300 copii/ml în săptămâna 24, rezistența a fost de 0% (0/177) după 48 săptămâni și de 5% (9/177) în săptămâna 104, în timp ce la pacienții cu ADN HBV ≥ 300 copii/ml, rezistența a fost de 11% (5/44) după 48 săptămâni și de 34% (15/44) în săptămâna 104.

Modelul mutațiilor genotipice și rezistența încrucișată

Analiza genotipică a 203 perechi de mostre evaluabile cu ADN HBV ≥ 1000 copii/ml în săptămâna 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) a demonstrat că mutația principală asociată cu rezistența la telbivudină a fost rtM240I, adeseori asociată cu mutațiile rtL180M și rtL80I/V și, mai puțin frecvent, cu rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I și rtA200V. Factorii inițiali asociați cu rezistență genotipică la medicament au inclus: tratamentul cu lamivudină, valori inițiale mai mari ale ADN HBV, valori mai mici ale concentrației serice a ALT și greutate corporală/IMC crescut. Parametrii de răspuns sub tratament la săptămâna 24 care au fost predictibili pentru apariția tulpinii virale rezistente la tratament la săptămâna 104 au fost ADN HBV > 300 copii/ml și creșterea ALT serice.

Analiza genotipică a 50 de izolate HBV provenite de la pacienții tratați cu telbivudină în săptămâna 208 (CLDT600A2303) a evidențiat un profil de rezistență similar celui raportat în săptămâna 104. Conversiile la poziția 80, 180 și pozițiile polimorfe 91, 229 au fost întotdeauna detectate în secvențele care au prezentat mutația M204I care conferă rezistența genotipică. Aceste mutații sunt cel mai probabil mutații compensatorii. O mutație izolată rtM204V și două mutații rtM204I/V/M au fost raportate la pacienții tratați cu telbivudină care au prezentat o rezoluție virală până în săptămâna 208. Nu a fost raportată nicio mutație nouă.

S-a observat rezistență încrucișată la analogii nucleozid HBV (vezi pct. 4.4). În cadrul evaluărilor pe bază de celule, tulpinile HBV rezistente la lamivudină care au conținut mutația rtM204I, fie mutația dublă rtL180M/rtM204V au prezentat o sensibilitate redusă de ≥ 1000 ori la telbivudină. HBV-ul cu substituțiile rtN236T sau rtA181 asociate rezistenței la adefovir a prezentat o modificare de 0,3, respectiv, de 4 ori a sensibilității la telbivudină în culturile celulare (vezi pct. 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-au evaluat caracteristicile farmacocinetice ale dozei individuale și multiple de telbivudină la subiecții sănătoși și la pacienții cu hepatită cronică B. Proprietățile farmacocinetice ale telbivudinei nu au fost determinate în cazul dozei recomandate de 600 mg la pacienții cu hepatită B cronică. Cu toate acestea, proprietățile farmacocinetice ale telbivudinei sunt similare la ambele populații.

Absorbție

După administrarea orală a unei doze individuale de 600 mg telbivudină unor subiecți sănătoși ($n = 42$), concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de telbivudină a fost $3,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ (medie \pm DS) și a apărut ca mediană la aproximativ 3,0 ore ulterior administrării dozei. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) a telbivudinei a fost de $28,0 \pm 8,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (medie \pm DS). Variabilitatea de la un subiect la altul (CV%) în cazul determinărilor expunerilor sistemice (C_{max} , ASC) a fost, în general, de aproximativ 30%. Comprimatele filmate ce conțin telbivudină 600 mg sunt bioechivalente cu 30 ml de telbivudină soluție orală (20 mg/ml).

Efectul alimentelor asupra absorbției orale

Absorbția telbivudinei și expunerea nu au fost afectate atunci când s-a administrat o doză individuală de 600 mg cu alimente.

Distribuție

In vitro, legarea telbivudinei de proteinele plasmatică umane este scăzută (3,3%).

Metabolizare

Nu s-au detectat metaboliți ai telbivudinei după administrarea ^{14}C -telbivudinei la oameni. Telbivudina nu este un substrat, inhibitor sau inductor al sistemului de enzime ale citocromului P450 (CYP450).

Eliminare

După atingerea concentrației maxime, dispoziția plasmatică a telbivudinei a scăzut într-un mod biexponențial cu un timp terminal de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) de $41,8 \pm 11,8$ ore. Telbivudina se elimină, în principal, prin excreția urinară a substanței nemodificate. Clearance-ul renal al telbivudinei se apropie de rata normală de filtrare glomerulară, sugerând faptul că filtrarea reprezintă mecanismul principal al excreției. Aproximativ 42% din doză se regăsește în urină după 7 zile de la administrarea unei doze orale individuale de 600 mg telbivudină. Deoarece excreția renală reprezintă principala cale de eliminare, pacienții cu disfuncție renală moderată și severă, ca și cei hemodializați necesită o modificare a intervalului de administrare a dozelor (vezi pct. 4.2).

Linearitate/Non-linearitate

Proprietățile farmacocinetice ale telbivudinei sunt proporționale cu doza în intervalul 25 și 1800 mg. S-a realizat starea de echilibru după 5 până la 7 zile de administrare zilnică cu o acumulare aproximativă de 1,5 ori în expunerea sistemică, sugerând un timp efectiv de înjumătățire a acumulării de aproximativ 15 ore. Ulterior administrării o dată pe zi a 600 mg telbivudină, starea de echilibru în plasmă a fost de aproximativ 0,2-0,3 $\mu\text{g/ml}$.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Nu există diferențe semnificative legate de sex în ceea ce privește proprietățile farmacocinetice ale telbivudinei.

Rasă

Nu există diferențe semnificative legate de rasă în ceea ce privește proprietățile farmacocinetice ale telbivudinei.

Copii și adolescenți sau vârstnici (cu vârsta de 6 ani și peste)

Nu au fost desfășurate studii farmacocinetice la pacienți copii și adolescenți sau vârstnici.

Insuficiență renală

Au fost evaluate proprietățile farmacocinetice ale unei doze individuale de telbivudină (200, 400 și 600 mg) la pacienți (fără hepatită cronică B) cu grade diferite de insuficiență renală (evaluate pe baza clearance-ului creatininei). Pe baza rezultatelor prezentate în Tabelul 9, se recomandă modificarea intervalului de administrare a dozelor telbivudinei la pacienții cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Tabelul 9 Parametri farmacocinetici (mede \pm DS) ai telbivudinei la pacienți cu grade diferite ale funcției renale

	Funcția renală (clearance-ul creatininei în ml/min)				
	Normală (> 80) (n = 8) 600 mg	Ușoară (50-80) (n = 8) 600 mg	Moderată (30-49) (n = 8) 400 mg	Severă (< 30) (n = 6) 200 mg	BRSF/ Hemodializă (n = 6) 200 mg
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$3,4 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$
$ASC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$28,5 \pm 9,6$	$32,5 \pm 10,1$	$36,0 \pm 13,2$	$32,5 \pm 13,2$	$67,4 \pm 36,9$
CL_{RENAL} (ml/min)	$126,7 \pm 48,3$	$83,3 \pm 20,0$	$43,3 \pm 20,0$	$11,7 \pm 6,7$	-

Pacienții cu insuficiență renală, care efectuează hemodializă

Hemodializa (până la 4 ore) reduce expunerea sistemică la telbivudină cu aproximativ 23%. După modificarea intervalului de administrare a dozelor conform clearance-ului creatininei, nu este necesară nicio modificare suplimentară a dozelor în timpul hemodializei de rutină (vezi pct. 4.2). Telbivudina trebuie administrată după hemodializă.

Insuficiență hepatică

Au fost studiate proprietățile farmacocinetice ale telbivudinei la pacienți (fără hepatită cronică B) cu grade diferite de insuficiență hepatică și la unii pacienți cu boală hepatică decompensată. Nu s-au înregistrat modificări semnificative ale proprietăților farmacocinetice ale telbivudinei la subiecții cu insuficiență hepatică, în comparație cu cele întâlnite la subiecții care nu prezentau insuficiență hepatică. Rezultatele acestor studii indică faptul că nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Telbivudina nu a prezentat un potențial carcinogen. Nu s-au observat semne ale unui efect toxic direct al telbivudinei în cadrul testelor standard de toxicologie asupra funcției de reproducere. La iepure, dozele de telbivudină care asigură valori ale expunerii de 37 ori mai mari decât cele observate la om la doză terapeutică (600 mg) au fost asociate unei incidențe crescute ale avortului și nașterii premature. Acest efect a fost considerat secundar toxicității materne.

Fertilitatea a fost evaluată în studii convenționale efectuate la șobolani adulți și ca parte a unui studiu de toxicologie juvenilă.

La șobolani adulți, fertilitatea a fost redusă când atât șobolani masculi, cât și șobolani femele au fost tratați cu telbivudină la doze de 500 sau 1000 mg/kg și zi (indice mai mic al fertilității față de controalele concomitente). Nu au existat anomalii ale morfologiei sau funcției spermei, iar testiculele și ovarele nu au indicat nimic remarcabil în raport de vedere histologic.

Nu au fost observate dovezi privind afectarea fertilității în alte studii când atât șobolani masculi, cât și șobolani femele au fost tratați cu doze de până la 2000 mg/kg și zi și împerecheați cu șobolani netratați (valori ale expunerii sistemice de aproximativ 6-14 ori mai mari decât cele obținute la om).

În studiul de toxicologie juvenilă, șobolani au fost tratați din ziua 14 până în ziua 70 post-partum și au fost împerecheați cu șobolani cărora li s-a administrat același tratament (fără împerechere între frați). Fertilitatea a fost redusă la perechile tratate cu ≥ 1000 mg/kg și zi conform scăderii indicilor de fertilitate și împerechere și reducerii ratei de concepție. Cu toate acestea, parametri ovarieni și uterini ai femelelor care au fost împerecheate cu succes nu au fost afectați.

Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) privind efectele asupra parametrilor de fertilitate sau împerechere s-a ridicat la 250 mg/kg și zi, asigurând valori ale expunerii de 2,5 până la 28 ori mai mari decât cele obținute la om cu funcție renală normală la doză terapeutică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid benzoic (E210)
Zaharină sodică
Aromă de fructul pasiunii
Hidroxid de sodiu
Acid citric anhidru
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

A se utiliza în decurs de 2 luni de la deschiderea flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună de 300 ml cu închidere de sigurață pentru copii, incluzând un disc de sigilare din polietilenă și un inel de garanție, precum și un capac dozator din polipropilenă cu gradații în relief de la 5 la 30 ml în incremente de 5 ml și seringă din polipropilenă pentru administrare orală cu gradații de la 1 ml la 10 ml în incremente de 0,5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europe (UK) Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/388/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 aprilie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 decembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIETĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sebivo 600 mg comprimate filmate
telbivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un comprimat conține telbivudină 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A nu se mesteca, rupe sau sfărâma comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ACHIEȘTEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/388/001 28 comprimate filmate
EU/1/07/388/002 98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sebivo 600 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

CC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sebivo 600 mg comprimate filmate
telbivudină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIA PLIANTĂ ȘI ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sebivo 20 mg/ml soluție orală
telbivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține telbivudină 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține sodiu. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală

1 flacon ce conține 300 ml de soluție orală [numai cutia pliantă]
1 capac + 1 seringă pentru administrare orală [numai cutia pliantă]

300 ml [numai eticheta flaconului]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în decurs de 2 luni de la deschiderea flaconului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIȘTA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIȘTA

EU/1/07/388/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sebivo 20 mg/ml [doar cutia pliantă]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL [numai cutia pliantă]

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE [numai cutia pliantă]

PC:
SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Sebivo 600 mg comprimate filmate Telbivudină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sebivo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sebivo
3. Cum să utilizați Sebivo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sebivo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Sebivo și pentru ce se utilizează

Sebivo conține substanța activă, telbivudină. Sebivo aparține unui grup de medicamente numit medicamente antivirale, care se utilizează pentru tratarea infecțiilor produse de virusuri.

Sebivo se utilizează în tratarea adulților cu hepatită cronică B. Începerea tratamentului cu Sebivo trebuie avută în vedere numai când nu este posibil sau nu este adecvat să se utilizeze un medicament alternativ, la care este mai puțin probabil ca virusul hepatitei B să dezvolte rezistență. Medicul dumneavoastră va decide ce tratament este mai adecvat pentru dumneavoastră.

Hepatita B este provocată de infecția cu virusul hepatitei B, care se înmulțește în ficat și provoacă leziuni ale ficatului. Tratamentul cu Sebivo reduce cantitatea virusului hepatitei B din corp prin blocarea dezvoltării acestuia, având ca rezultat reducerea leziunilor ficatului și ameliorarea funcției hepatice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sebivo

Nu utilizați Sebivo

- dacă sunteți alergic la telbivudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
 - dacă sunteți tratat cu interferon alfa pegilat sau standard (vezi „Utilizarea altor medicamente”).
- Dacă vi se aplică acest lucru, **nu utilizați Sebivo. Discutați cu medicul dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Sebivo, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți sau ați avut probleme ale rinichilor. Medicul dumneavoastră poate solicita analize de laborator pentru a verifica dacă rinichii dumneavoastră funcționează adecvat înaintea și în timpul tratamentului. În funcție de rezultatele acestor teste, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să modificați schema de administrare, mai precis cât de des utilizați Sebivo.
- dacă aveți ciroză a ficatului (o afecțiune gravă care determină „cicatrizarea” ficatului). În acest caz, va fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze cu o mai mare atenție.
- dacă vi s-a efectuat un transplant de ficat.
- dacă utilizați orice medicamente care pot provoca probleme musculare (discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur).
- dacă sunteți infectat cu HIV, cu virusul hepatitei C sau cu virusul hepatitei D sau sunteți tratat cu orice medicamente antivirale.

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, **informați-l pe medicul dumneavoastră înainte de administrarea Sebivo.**

În timpul tratamentului cu Sebivo:

- Sebivo poate cauza slăbiciune musculară sau dureri musculare (miopatie) inexplicabile, persistente. Simptomele musculare pot avansa și deveni grave, uneori ducând la distrucție musculară (rabdmioliză), care poate cauza afectare renală.
- Mai puțin frecvent, Sebivo poate induce senzații de amorțire, furnicături, durere și/sau arsuri la nivelul brațelor și/sau picioarelor (neuropatie periferică).

Dacă prezentați oricare din aceste simptome în timpul tratamentului cu Sebivo, **informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.**

Alte reacții adverse la acest tip de medicament

Sebivo poate provoca un exces de acid lactic în sânge (acidoză lactică), care este, de obicei, asociat cu creșterea în dimensiuni a ficatului (hepatomegalie). Acidoza letală se produce mai frecvent la femei, în special dacă sunt supraponderale. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate în timp ce vi se administrează Sebivo. Dacă prezentați dureri musculare, dureri la nivelul stomacului severe și persistente cu greață și varsături, dificultăți la respirație severe și persistente, oboseală sau disconfort la nivelul abdomenului atunci când utilizați Sebivo, **informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.**

Unele persoane pot prezenta simptome severe de hepatită atunci când încetează utilizarea unor medicamente precum Sebivo. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea de sănătate și vă va efectua analize de sânge periodice pentru a vă verifica funcția hepatică, după ce încetați tratamentul cu Sebivo. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în legătură cu orice simptome noi sau neobișnuite pe care le observați după încetarea tratamentului (a se vedea „Dacă încetați să utilizați Sebivo” de la pct. 3 al acestui prospect).

Aveți grijă să nu infectați alte persoane

Chiar dacă utilizați Sebivo, puteți infecta alte persoane cu virusul hepatitei B (HBV) prin contact sexual sau expunere la sânge contaminat sau la alte lichide din organism. Dacă aveți contact sexual cu un partener care nu este imunizat împotriva hepatitei B, utilizați întotdeauna prezervative și evitați orice schimb de lichide din organism. Nu dați niciodată acele dumneavoastră altor persoane. Nu dați altora articole personale care ar putea prezenta pe ele sânge sau alte lichide din organism, precum periute de dinți sau lame de ras. Este disponibil un vaccin pentru prevenirea infectării cu HBV.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Sebivo la copii și adolescenți.

Sebivo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Medicul dumneavoastră sau farmacistul trebuie să știe despre alte medicamente, deoarece anumite medicamente v-ar putea afecta rinichii iar Sebivo părăsește organismul, în principal trecând prin rinichi în urină.

Nu luați Sebivo dacă utilizați interferon alfa pegilat sau standard (vezi „Nu utilizați Sebivo”) deoarece combinația dintre aceste medicamente poate crește riscul apariției neuropatiei periferice (amorteală, senzație de furnicături și/sau senzație de arsură la nivelul brațelor și/sau picioarelor). Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vi se administrează interferon.

Sarcina și alăptarea

- Nu utilizați Sebivo în timpul sarcinii decât dacă vi-l recomandă medicul dumneavoastră. Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscul potențial al administrării de Sebivo în perioada sarcinii.
- Dacă aveți hepatită B și rămâneți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră în legătură cu modul cel mai eficient în care vă puteți proteja copilul. Sebivo poate reduce riscul de transmitere al virusului hepatitei B la copilul dumneavoastră nenăscut dacă este administrat concomitent cu imunoglobulina antihepatită B și vaccin antihepatitic B.
- Nu alăptați în timpul tratamentului cu Sebivo. Informați-vă medicul dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Sebivo are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți amețit în timp ce luați acest medicament, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje.

3. Cum să utilizați Sebivo

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât Sebivo trebuie să luați

Doza recomandată este de un comprimat de 600 mg o dată pe zi. Luați comprimatul la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente. Înghițiți-l întreg cu puțină apă. Nu îl mestecați, rupeți în bucăți sau zdrobiți.

Poate fi necesar să utilizați Sebivo mai rar dacă aveți probleme ale rinichilor. Informați-vă medicul dacă aveți, sau ați avut anterior, probleme ale rinichilor.

Cât timp se administrează Sebivo

Continuați administrarea de Sebivo în fiecare zi, atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră. Nu modificați doza sau nu întrerupeți utilizarea Sebivo fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Acest medicament este destinat tratamentului pe termen lung, care poate avea o durată de luni sau ani. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza boala în mod regulat, pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit.

Dacă utilizați mai mult Sebivo decât trebuie

Dacă ați luat prea mult Sebivo, sau dacă altcineva vă ia din greșală comprimatele, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau mergeți la spital pentru recomandări. Luați cutia cu dumneavoastră și arătați-o medicului.

Dacă uitați să utilizați Sebivo

- Dacă uitați să utilizați Sebivo, luați-l imediat ce vă amintiți și luați apoi doza următoare la timpul convenit.
- Cu toate acestea, dacă mai sunt 4 ore până la doza următoare, treceți peste doza pe care nu ați luat-o și luați doza următoare la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Aceasta poate crește șansele de apariție a reacțiilor adverse nedorite. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur în privința a ceea ce trebuie să faceți.

Dacă încetați să utilizați Sebivo

Încetarea tratamentului cu Sebivo poate atrage după sine o agravare a infecției dumneavoastră cu virusul hepatitei B, și anume progresia bolii și valori anormale ale testelor de laborator (creșterea încărcăturii virale, creșterea valorilor serice ale ALT). Nu încetați administrarea de Sebivo decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. În timpul administrării Sebivo, aveți grijă să nu rămâneți fără Sebivo.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea de sănătate și vă va efectua analize sanguine periodice, pentru a vă examina ficatul după încetarea tratamentului cu Sebivo, deoarece infecția dumneavoastră cu virusul hepatitei B se poate agrava sau poate deveni foarte severă după încetarea tratamentului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră despre orice simptome noi sau neobișnuite pe care le observați după încetarea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse ar putea fi grave:

- Slăbiciune musculară sau dureri musculare persistente
- Senzație de amorțire, furnicături, durere și/sau arsuri la nivelul brațelor și/sau picioarelor

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, **informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.**

Sebivo poate provoca, de asemenea, alte reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Amețeli, dureri de cap
- Tuse
- Diaree, senzație de rău (greață), durere la nivelul stomacului (durere abdominală)
- Erupecii pe piele
- Extenuare (oboseală)
- Rezultate ale analizelor de sânge care prezintă valori crescute ale unora dintre enzimele hepatice (de exemplu, ALT, AST), ale amilazei, lipazei sau creatin kinazei.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Dureri ale articulațiilor
- Slăbiciune musculară sau dureri musculare persistente (mică mișcare miozită), crampe musculare
- Durere de spate, la nivelul gâtului și în părțile laterale ale abdomenului
- Amorțea, furnicături, durere și/sau senzație de arsură la nivelul brațelor și/sau picioarelor sau în jurul gurii
- Durere în porțiunea inferioară a spatelui sau la nivelul șoldului, care se poate extinde la nivelul piciorului (sciatică)
- Modificări ale gustului
- Stare generală de rău (maleză)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Exces de acid lactic în sânge (acidoză lactică)
- Distrucție musculară (rabdomicoliză)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Sebivo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este distrus sau prezintă semne de deschidere anterioară.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sebivo

- Substanța activă este telbivudină. Fiecare comprimat conține telbivudină 600 mg.
- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină; povidonă; amidon glicolat de sodiu; dioxid de siliciu coloidal anhidru; stearat de magneziu; hipromeloză; dioxid de titan (E171); talc; macrogol.

Cum arată Sebivo și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Sebivo sunt albe până la galben pal, ovale, inscripționate cu „LDT” pe una din fețe.

Comprimatele filmate de Sebivo sunt disponibile în cutii cu 28 sau 98 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 18 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 2 5775 111

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 070

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Sebivo 20 mg/ml soluție orală Telbivudină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi paragraful 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sebivo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sebivo
3. Cum să utilizați Sebivo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sebivo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Sebivo și pentru ce se utilizează

Sebivo conține substanța activă, telbivudină. Sebivo aparține unui grup de medicamente numit medicamente antivirale, care se utilizează pentru tratarea infecțiilor produse de virusuri.

Sebivo se utilizează în tratarea adulților cu hepatită cronică B. Începerea tratamentului cu Sebivo trebuie avută în vedere numai când nu este posibil sau nu este adecvat să se utilizeze un medicament alternativ, la care este mai puțin probabil ca virusul hepatitei B să dezvolte rezistență. Medicul dumneavoastră va decide ce tratament este mai adecvat pentru dumneavoastră.

Hepatita B este provocată de infectarea cu virusul hepatitei B, care se înmulțește în ficat și provoacă leziuni ale ficatului. Tratamentul cu Sebivo reduce cantitatea virusului hepatitei B din corp prin blocarea dezvoltării acestuia, având ca rezultat reducerea leziunilor ficatului și ameliorarea funcției hepatice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sebivo

Nu utilizați Sebivo

- dacă sunteți alergic la telbivudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
 - dacă sunteți tratat cu interferon alfa pegilat sau standard (vezi „Utilizarea altor medicamente”).
- Dacă vi se aplică acest lucru, **nu utilizați Sebivo. Discutați cu medicul dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Sebivo, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți sau ați avut probleme ale rinichilor. Medicul dumneavoastră poate solicita analize de laborator pentru a verifica dacă rinichii dumneavoastră funcționează adecvat înaintea și în timpul tratamentului. În funcție de rezultatele acestor teste, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să modificați schema de administrare, mai precis cât de des utilizați Sebivo.
- dacă aveți ciroză a ficatului (o afecțiune gravă care determină „cicatrizarea” ficatului). În acest caz, va fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze cu o mai mare atenție.
- dacă vi s-a efectuat un transplant de ficat.
- dacă utilizați orice medicamente care pot provoca probleme musculare (discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur).
- dacă sunteți infectat cu HIV, cu virusul hepatitei C sau cu virusul hepatitei D sau sunteți tratat cu orice medicamente antivirale.

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, **informați-l pe medicul dumneavoastră înainte de administrarea Sebivo.**

În timpul tratamentului cu Sebivo:

- Sebivo poate cauza slăbiciune musculară sau dureri musculare (miopatie) inexplicabile persistente. Simptomele musculare pot avansa și deveni grave, uneori conducând la distrucție musculară (rabdmioliză) care poate cauza afectare renală.
- Mai puțin frecvent, Sebivo poate induce senzații de amorțire, furnicături, durere și/sau arsuri la nivelul brațelor și/sau picioarelor (neuropatie periferică).

Dacă prezentați oricare din aceste simptome în timpul tratamentului cu Sebivo, **informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.**

Alte reacții adverse la acest tip de medicament

Sebivo poate provoca un exces de acid lactic în sânge (acidoză lactică), care, de obicei, este asociată cu creșterea în dimensiuni a ficatului (hepatomegalie). Acidoza lactică este o reacție adversă rară, dar gravă, care, ocazional, poate fi letală. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate în timp ce vi se administrează Sebivo. Dacă prezentați dureri musculare, dureri la nivelul stomacului severe și persistente cu greață și varsături, dificultăți la respirație severe și persistente, oboseală sau disconfort la nivelul abdomenului atunci când utilizați Sebivo, **informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.**

Unele persoane pot prezenta simptome severe de hepatită atunci când încetează utilizarea unor medicamente precum Sebivo. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea de sănătate și vă va efectua analize de sânge periodice pentru a vă verifica funcția hepatică după ce încetați tratamentul cu Sebivo. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în legătură cu orice simptome noi sau neobișnuite pe care le observați după încetarea tratamentului (a se vedea „Dacă încetați să utilizați Sebivo” de la pct. 3 al acestui prospect).

Aveți grijă să nu infectați alte persoane

Chiar dacă utilizați Sebivo, puteți infecta alte persoane cu virusul hepatitei B (HBV) prin contact sexual sau expunere la sânge contaminat sau la alte lichide din organism. Dacă aveți contact sexual cu un partener care nu este imunizat împotriva hepatitei B, utilizați întotdeauna prezervative și evitați orice schimb de lichide din organism. Nu dați niciodată acele dumneavoastră altor persoane. Nu dați altora articole personale care ar putea prezenta pe ele sânge sau alte lichide din organism, precum periute de dinți sau lame de ras. Este disponibil un vaccin pentru prevenirea infectării cu HBV.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Sebivo la copii și adolescenți.

Sebivo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Medicul dumneavoastră sau farmacistul trebuie să știe despre alte medicamente, deoarece anumite medicamente v-ar putea afecta rinichii iar Sebivo părăsește organismul, în principal trecând prin rinichi în urină.

Nu luați Sebivo dacă utilizați interferon alfa pegilat sau standard (vezi „Nu utilizați Sebivo”) deoarece combinația dintre aceste medicamente poate crește riscul apariției neuropatiei periferice (amorteală, senzație de furnicături și/sau senzație de arsură la nivelul brațelor și/sau picioarelor). Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vi se administrează interferon.

Sarcina și alăptarea

- Nu utilizați Sebivo în timpul sarcinii decât dacă vi-l recomandă medicul dumneavoastră. Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscul potențial al administrării de Sebivo în perioada sarcinii.
- Dacă aveți hepatită B și rămâneți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră în legătură cu modul cel mai eficient în care vă puteți proteja copilul. Sebivo poate reduce riscul de transmitere al virusului hepatitei B la copilul dumneavoastră nenăscut dacă este administrat concomitent cu imunoglobulina antihepatită B și vaccin antihepatitic B.
- Nu alăptați în timpul tratamentului cu Sebivo. Informați-vă medicul dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Sebivo are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți amețit în timp ce luați acest medicament, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje.

Sebivo conține sodiu

Sebivo soluție orală conține sodiu aproximativ 47 mg la doza de 600 mg (30 ml). Dacă urmați un regim hiposodat, cereți sfatul medicului dumneavoastră.

3. Cum să utilizați Sebivo

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât Sebivo trebuie să luați

Doza recomandată este de 30 ml de soluție orală (600 mg telbivudină) o dată pe zi. Luați Sebivo la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Poate fi utilizat cu sau fără alimente.

Pentru instrucțiuni complete privind modul de administrare a Sebivo, vezi secțiunea „Instrucțiuni de utilizare” de la finele acestui prospect.

Îndepărtați capacul dozator și deschideți flaconul. Turnați încet și cu grijă soluția din flacon în capacul dozator până când atingeți cantitatea prescrisă. Înghițiți imediat întregul conținut al capacului dozator.

Dacă nu puteți măsura precis cantitatea prescrisă folosind numai dozatorul, folosiți seringă pentru administrare orală. Instrucțiunile detaliate privind modul de utilizare a acesteia sunt prezentate în secțiunea „Instrucțiuni de utilizare”.

Doza dumneavoastră poate fi redusă dacă aveți probleme ale rinichilor. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreodată probleme ale rinichilor.

Cât timp se administrează Sebivo

Continuați administrarea de Sebivo în fiecare zi atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră. Nu modificați doza sau nu întrerupeți utilizarea Sebivo fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Acest medicament este destinat tratamentului pe termen lung, care poate avea o durată de luni sau ani. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza boala în mod regulat, pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit.

Dacă utilizați mai mult Sebivo decât trebuie

Dacă ați luat prea mult Sebivo, sau dacă cineva vă ia din greșală soluția orală, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau mergeți la spital pentru recomandări. Luați cutia cu dumneavoastră și arătați-o medicului.

Dacă uitați să utilizați Sebivo

- Dacă uitați să utilizați Sebivo, luați-l imediat ce vă amintiți și luați apoi doza următoare la timpul convenit.
- Cu toate acestea, dacă mai sunt 4 ore până la doza următoare, treceți peste doza pe care nu ați luat-o și luați doza următoare la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Aceasta poate crește șansele de apariție a reacțiilor adverse nedorite. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur în privința a ceea ce trebuie să faceți.

Dacă încetați să utilizați Sebivo

Încetarea tratamentului cu Sebivo poate atrage după sine o agravare a infecției dumneavoastră cu virusul hepatitei B, și anume progresia bolii și valori anormale ale testelor de laborator (creșterea încărcăturii virale, creșterea valorilor serice ale ALT). Nu încetați administrarea de Sebivo decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. În timpul administrării Sebivo, aveți grijă să nu rămâneți fără Sebivo.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea de sănătate și vă va efectua analize sanguine periodice, pentru a vă examina ficatul după încetarea tratamentului cu Sebivo deoarece infecția dumneavoastră cu virusul hepatitei B se poate agrava sau poate deveni foarte severă după încetarea tratamentului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră despre orice simptome noi sau neobișnuite pe care le observați după încetarea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse ar putea fi grave:

- Slăbiciune musculară sau dureri musculare persistente
- Senzație de amorțire, furnicături, durere și/sau arsuri la nivelul brațelor și/sau picioarelor

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, **informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.**

Sebivo poate provoca de asemenea alte reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Amețeli, dureri de cap
- Tuse
- Diaree, senzație de rău (greață), durere la nivelul stomacului (durere abdominală)
- Erupecii pe piele
- Extenuare (oboseală)
- Rezultate ale analizelor de sânge care prezintă valori crescute ale unora dintre enzimele hepatice (de exemplu, ALT, AST), ale amilazei, lipazei sau creatin kinazei

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Dureri ale articulațiilor
- Slăbiciune musculară sau dureri musculare persistente (miopatie/miozită), crampe musculare
- Durere de spate, la nivelul gâtului și în părțile laterale ale abdomenului
- Amorțeală, furnicături, durere și/sau senzație de arsură la nivelul brațelor și/sau picioarelor sau în jurul gurii
- Durere în porțiunea inferioară a spatelui sau la nivelul șoldului care se poate extinde la nivelul piciorului (sciatică)
- Modificări ale gustului
- Stare generală de rău (maleză)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Exces de acid lactic în sânge (acidoză lactică)
- Distrucție musculară (rabdmioliză)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Sebivo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela.

A se utiliza în decurs de 2 luni de la deschiderea flaconului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sebivo

- Substanța activă este telbivudină. 30 ml de soluție orală conțin telbivudină 600 mg.
- Celelalte componente sunt: acid benzoic, zaharină sodică, aromă de fructe pasiunii, hidroxid de sodiu, acid citric anhidru, apă.

Cum arată Sebivo și conținutul ambalajului

Sebivo 20 mg/ml soluție orală este furnizat sub formă de 300 ml de soluție limpede, incoloră până la galben pal într-un flacon din sticlă brună cu închidere de siguranță pentru copii din polipropilenă de culoare albă, incluzând un disc de sigilare din polietilenă și un mel de garanție. Cutia conține un capac dozator pentru dozare orală din polipropilenă cu gradații în relief de la 5 la 30 ml în incremente de 5 ml și o seringă din polipropilenă cu gradații de la 1 ml la 10 ml în incremente de 0,5 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Marea Britanie

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

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 11

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

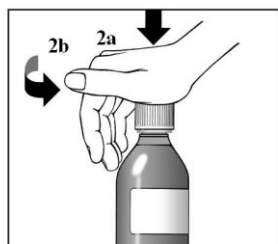
INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni pentru a ști cum să utilizați soluția corect.

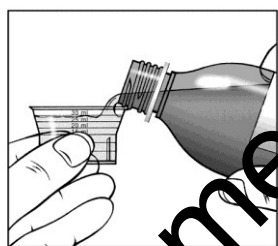


1. Flacon cu soluție orală.
2. Dop filetat cu dispozitiv de siguranță pentru copii, cu inel de garanție. Închideți întotdeauna flaconul cu dopul acestuia după utilizare.
3. Capac dozator pentru dozare orală pentru măsurarea dozei. Întotdeauna puneți capacul dozator înapoi deasupra dopului flaconului după utilizare și curățare.
4. Seringă pentru administrare orală pentru măsurarea dozelor care nu pot fi măsurate cu capacul dozator.

Prepararea unei doze de medicament cu ajutorul capacului dozator

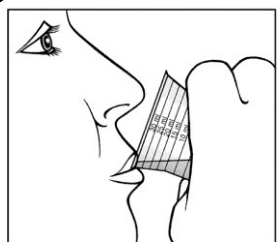


1. Îndepărtați capacul dozator.
2. Simultan, apăsați (2a) și rotiți spre stânga dopul cu dispozitiv de siguranță pentru copii (2b) pentru a deschide flaconul.

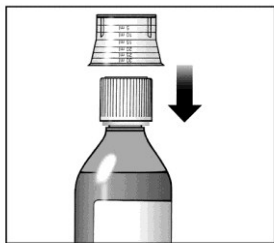


3. Înainte de a turna soluție în capac, vă rugăm să verificați poziția gradației corespunzătoare pentru a evita orice pierdere sau vărsare potențială. Ținând capacul la nivelul ochilor, turnați cu atenție și încet cantitatea prescrisă de soluție din flacon în capacul dozator până când soluția ajunge în partea de sus a gradației corespunzătoare.

Notă: În cazul în care cantitatea turnată în capac depășește doza necesară, aruncați soluția în exces în chiuvetă. Nu o turnați la loc în flacon.

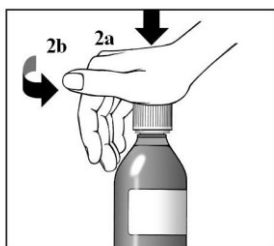


4. Beți soluția sau administrați-o pacientului imediat.
5. Închideți flaconul reînșurubând strâns dopul flaconului.

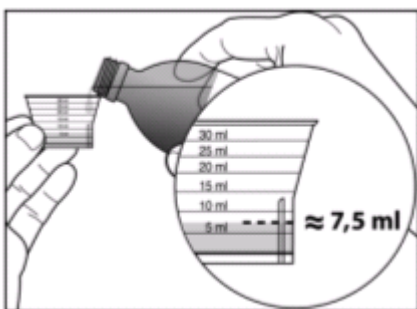


6. Clătiți imediat capacul dozator cu apă.
7. Îndepărtați apa din capacul dozator, ștergeți-l cu un șervețel curat și așezați-l la loc deasupra dopului flaconului.

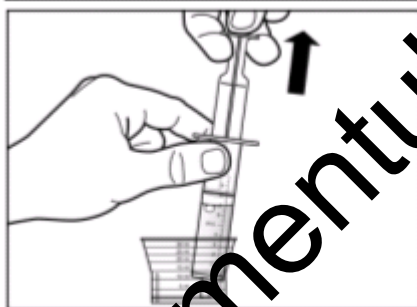
Prepararea unei doze de 6 ml de medicament cu ajutorul seringii de administrare orală



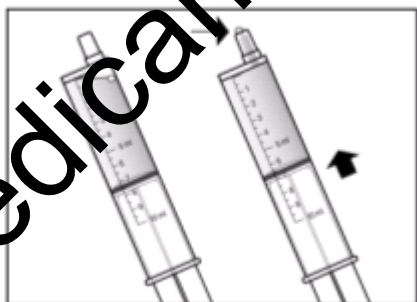
1. Îndepărtați capacul dozator.
2. Simultan, apăsați (2a) și rotiți spre stânga capul cu dispozitiv de siguranță pentru copii (2b) pentru a deschide flaconul.



3. Înainte de a turna soluție în capac, vă rugăm să verificați poziția gradajilor de 5 ml și 10 ml pentru a evita orice posibilă pierdere sau vărsare. Ținând capacul la nivelul ochilor, turnați cu atenție și încet cantitatea prescrisă de soluție din flacon în capacul dozator până când soluția ajunge la jumătatea distanței dintre gradația de 5 ml și cea de 10 ml.

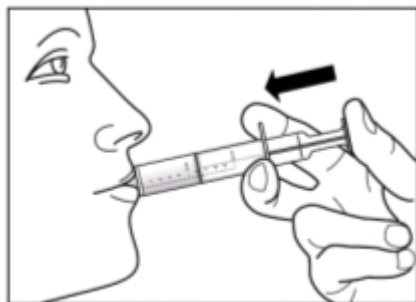
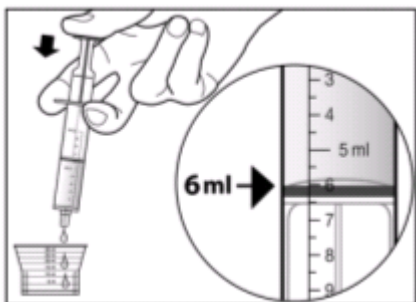


4. Trageți toată soluția din capac în seringă.



5. Întoarceți seringă în poziție verticală și înclinați-o ușor astfel încât bulele de aer să se ridice la suprafață.
6. Apăsați cu grijă pistonul și scoateți aerul până din seringă iese o picătură de soluție.

Medicamentul nu mai este autorizat



7. Țineți seringă deasupra capacului.
8. Apăsați pistonul lent și cu atenție până soluția atinge gradația de 6 ml.

9. Înghițiți imediat soluția direct din seringă.
10. Aruncați la chiuvetă soluția rămasă în capac. Nu o puneți înapoi în flacon pentru că ar putea avea un efect de contaminare.
11. Închideți bine flaconul.
12. Clătiți capacul și seringă cu apă curată.
13. Uscați capacul cu un servetel curat și puneți-l înapoi pe flacon.
14. Lăsați seringă să se usuce și depozitați-o cu flaconul.

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS pentru telbivudină, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Pe baza unei revizuri cumulate depuse de DAPP cu acest RPAS, a fost raportat un total de 96 cazuri de acidoză lactică la administrarea telbivudinei, inclusiv 54 cazuri ca reacție secundară unei afecțiuni existente grave, cum este rabdomioliza sau miopatia, și 26 cazuri fără o cauză primară evidentă, deși au fost asociate deseori creșteri ale valorilor CPK. Mai mult, un caz de acidoză lactică refractară severă din literatura de specialitate a fost raportat în perioada de revizuire la un pacient care utiliza telbivudină în monoterapie și pentru care nu a fost raportată o afecțiune gravă preexistentă. În cadrul revizurii cumulate, au fost înregistrate șapte cazuri letale de acidoză lactică, inclusiv șase cazuri de acidoză lactică raportată ca simptom sau secundară rabdomiolizei. Per total, se confirmă faptul că rămâne dificil de a stabili în mod ferm dacă acidoza lactică determină reacții musculare sau dacă este determinată de afectarea musculară.

Pe baza dovezilor disponibile, PRAC a considerat că RCP al telbivudinei trebuie actualizat pentru a sublinia avertizarea existentă la pct. 4.4 din RCP privind acidoza lactică, mai ales subliniind rezultatul cu potențial letal al acidozei lactice induse de telbivudină în contextul rabdomiolizei, și pentru a elimina informațiile actuale de la pct. 4.8 din RCP, conform cărora acidoza lactică a fost raportată la administrarea telbivudinei numai ca eveniment secundar (dat fiind că acest lucru nu este întotdeauna valabil).

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS revizuit, PRAC a considerat că sunt necesare modificările aduse informațiilor privind medicamentele care conțin telbivudină.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru telbivudină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține telbivudină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață.