



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3585

BUENOS AIRES, 18 JUN 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001813-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

S. Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SEBIVO / TELBIVUDINE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg - SOLUCION ORAL 20 mg/ml; aprobada por Certificado N° 53.634.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

MA
CN
Q
Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

3585

Que a fojas 410 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

J ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SEBIVO / TELBIVUDINE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg - SOLUCION ORAL 20 mg/ml; aprobada por Certificado Nº 53.634 y Disposición Nº 1368/07, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 47 a 124 (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) y de fojas 125 a 214 (SOLUCION ORAL).

RA
CZ
O ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1368/07 los prospectos autorizados por las fojas 47 a 72 y 125 a 154, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3 5 8 5**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.634 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001813-12-1

DISPOSICION Nº

3 5 8 5

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

DA
CS
9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3585**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.634 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SEBIVO / TELBIVUDINE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg - SOLUCION ORAL 20 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1368/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018892-06-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3417/11.- Anexo de Disposición N° 3310/10.-	Prospectos de fs. 47 a 124 (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) y de fojas 125 a 214 (SOLUCION ORAL), corresponde desglosar de fs. 47 a 72 y de fs. 125 a 154.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
53.634 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**18 JUN 2012**.....del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-001813-12-1

DISPOSICIÓN N°

3585

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

RA.

3585 ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

SEBIVO®

TELBIVUDINE

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Suiza

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Telbivudine 600 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, povidona, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, dióxido de titanio, polietilenglicol 4000, talco, hipromelosa c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral para uso sistémico.

Código ATC: J05AF11

INDICACIONES

Sebivo® está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes que presentan signos de replicación viral e inflamación hepática activa.

Esta indicación se basa en las respuestas virológicas, serológicas, bioquímicas e histológicas obtenidas en pacientes adultos con hepatitis B crónica HBeAg positiva y HBeAg-negativa.

Los siguientes puntos deberían ser considerados cuando se inicia la terapia con Sebivo® [53]:

- Para pacientes con HBeAg-positivo, el tratamiento con Sebivo® solo debería iniciarse en pacientes con valores basales ADN VHB $< 9 \log_{10}$ copias/mL y valores basales de ALT $\geq 2 \times$ LSN.
- Para pacientes con HBeAg-negativo, el tratamiento con Sebivo® solo debería iniciarse en pacientes con valores basales ADN VHB $< 7 \log_{10}$ copias/mL.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Telbivudine es un análogo nucleósido sintético de la timidina, con actividad contra la ADN-polimerasa del virus de la hepatitis B (VHB). Tras ser fosforilada eficientemente por quinasas celulares se convierte en el trifosfato activo, cuya vida media intracelular es de 14 horas. Telbivudine-5'-trifosfato inhibe la ADN-polimerasa (transcriptasa reversa) del VHB al competir con el sustrato natural, la timidina-5'-trifosfato. Cuando telbivudine-5'-trifosfato se incorpora al ADN viral pone fin a la cadena de ADN e inhibe la replicación del VHB. Telbivudine inhibe la síntesis de ambas cadenas del VHB, con preferencia por la segunda ($CE_{50}=0,4-1,3 \mu M$ y $CE_{50}=0,12-0,24 \mu M$, para la primera y segunda cadena, respectivamente). En cambio, telbivudine-5'-trifosfato, en concentraciones de hasta $100 \mu M$, no inhibe las ADN polimerasas celulares humanas α , β ó γ . En ensayos relacionados con el contenido de ADN y la función y

Novartis Argentina S.A.
Farm. Else Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



estructura de las mitocondrias humanas telbivudine no ejerció efectos tóxicos apreciables en concentraciones de hasta 10 μ M, ni aumentó la síntesis de ácido láctico *in vitro*.

Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de telbivudine en la línea celular 2.2.15 de hepatoma humano que expresaba el VHB, y en hepatocitos primarios de patos infectados por el virus de la hepatitis B del pato. La concentración de telbivudine capaz de inhibir eficazmente el 50 % de la síntesis viral (CE_{50}) en ambos sistemas fue de 0,2 μ M aproximadamente. La actividad antiviral de telbivudine es específica del virus de la hepatitis B y de los hepadnavirus relacionados. No se detectó actividad alguna contra diversos virus de genoma ARN y ADN, como el virus de la inmunodeficiencia humana VIH de tipo 1 (CE_{50} >200 μ M), ni se evaluó su falta de actividad contra el VIH en los ensayos clínicos.

En estudios de 4 y 12 semanas de duración realizados en marmotas (*Marmota monax*) infectadas por hepadnavirus, un importante modelo animal para estudiar el VHB, telbivudine redujo significativamente las concentraciones de ADN viral. En un plazo de 28 días, tras administrar dosis orales de 10 mg/Kg/día, las concentraciones plasmáticas de ADN viral disminuyeron unos 8 $\log_{10}$ hasta ser indetectables (<300 copias/mL por PCR). Tras interrumpir la administración de telbivudine, recrudeció nuevamente la carga viral en el curso de cuatro semanas. Cuando se administraron dosis reducidas de telbivudine por vía oral (1 mg/Kg/día) a marmotas durante 12 semanas, se observó una reducción de la carga viral de por lo menos 6 $\log_{10}$ en todos los animales tratados con telbivudine.

Resistencia *in vitro*

Se evaluó la actividad de telbivudine en ensayos celulares frente a diversas variantes genómicas de VHB asociadas con resistencia a lamivudina y adefovir en pacientes con infección por el VHB. El mutante M204V constituye un intermedio clave en la aparición de la cepa L180M/M204V resistente a lamivudina. En cepas de VHB resistentes a lamivudina portadoras de la mutación M204I o de la mutación doble L180M/M204V la sensibilidad fenotípica a telbivudine es por lo menos unas 1049 veces menor.

En los cultivos celulares, telbivudine presenta actividad dos veces mayor contra virus de la hepatitis B que contenían la mutación N236T y una actividad normal contra virus de la hepatitis B portadores de la mutación A181T, la forma más frecuente de resistencia a adefovir que se observa en los pacientes con infección por el VHB.

En los pacientes con infección por el VIH-1, los análogos nucleósidos, como la lamivudina y el entecavir, pueden generar cepas de VIH farmacorresistentes (M184V) por mutación en la región YMDD. Telbivudine no presenta actividad contra el VIH-1 en cultivos celulares. Su ausencia de actividad contra el VIH no ha sido evaluada en los ensayos clínicos.

Experiencia clínica

La seguridad y la eficacia de Sebivo® fueron evaluadas durante 104 semanas en 2 ensayos clínicos controlados con un fármaco de referencia en los que participaron 1699 pacientes con hepatitis B crónica (GLOBE 007 y NV-02B-015). Los pacientes del estudio eran de 16 años de edad o mayores, padecían de hepatitis B crónica, presentaban signos de infección por el VHB con replicación viral (HBsAg positivos, HBeAg-positivos o HBeAg-negativos, ADN de VHB detectable por PCR), concentraciones elevadas de ALT iguales o más de 1,3 veces superiores al límite superior de lo normal (LSN) e inflamación crónica en la biopsia de hígado compatible con una hepatitis crónica de origen viral.

Estudio GLOBE 007

El estudio GLOBE 007 fue un ensayo de fase III, multinacional, aleatorizado, doble ciego, en el que se compararon los efectos de 600 mg diarios de telbivudine frente a 100 mg diarios

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Co-Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

Apoderada

delamivudina por un período de tratamiento de hasta 104 semanas en 1367 pacientes HBeAg-positivos y HBeAg-negativos con hepatitis B crónica que nunca antes habían recibido terapia nucleosídica. El análisis principal de datos se llevó a cabo cuando todos los pacientes cumplieron las 52 semanas de tratamiento.

Pacientes HBeAg-positivos: la edad media fue de 32 años, el 74% sexo masculino, el 82% raza asiática, el 12% raza blanca y el 6% había recibido tratamiento previo con interferón α . Al inicio, los pacientes presentaban una media de puntuaciones Knodell de actividad necroinflamatoria ≥ 7 , la media de concentraciones plasmáticas de ADN de VHB, determinada por el ensayo de PCR COBAS Amplicor® de Roche, era de 9,52 $\log_{10}$ copias/mL, y la media de concentraciones plasmáticas de ALT cerca de 153 UI/litro. Las muestras de biopsia hepática anterior y posterior fueron adecuadas en el 86% de los pacientes.

Pacientes HBeAg-negativos: la edad media fue de 43 años, el 79% sexo masculino, el 65% raza asiática, el 23% raza blanca y el 11% había recibido tratamiento previo con interferón α . Al inicio, los pacientes presentaban una media de puntuaciones Knodell de actividad necroinflamatoria ≥ 7 , la media de concentraciones plasmáticas de ADN de VHB, determinada por el ensayo de PCR COBAS Amplicor® de Roche, era de 7,54 $\log_{10}$ copias/mL, y la media de concentraciones plasmáticas de ALT cerca de 140 UI/litro. Las muestras de biopsia hepática anterior y posterior fueron adecuadas en el 92% de los pacientes.

GLOBE 007-Resultados clínicos a la semana 52

Los criterios de eficacia clínicos y virológicos se evaluaron por separado en las poblaciones de pacientes HBeAg-positivos y HBeAg-negativos del estudio 007. El criterio principal de respuesta terapéutica al cabo de 52 semanas es una variable serológica compuesta que exige la supresión del ADN de VHB a $< 5 \log_{10}$ copias/mL, además de la ausencia de HBeAg plasmático o la normalización de la ALT. Los criterios secundarios fueron la respuesta histológica, la normalización de ALT y diversas variables de eficacia antiviral.

En pacientes HBeAg-positivos, telbivudine fue superior a la lamivudina en cuanto a la respuesta terapéutica (75,3% frente al 67,0% de respuesta; $p=0,0047$). En pacientes HBeAg-negativos, telbivudine no resultó inferior a la lamivudina (75,2% frente a 77,2% de respuesta; $p=0,6187$).

La tabla 1 muestra los criterios de valoración virológicos, bioquímicos y serológicos elegidos. En ambas poblaciones de pacientes HBeAg-positivos y HBeAg-negativos, telbivudine fue superior a la lamivudina en cuanto a la eficacia antiviral, a juzgar por la supresión del ADN de VHB. Telbivudine logró una mayor reducción de carga viral que la lamivudina y eso solamente al cabo de 12 semanas en los pacientes HBeAg-positivos ($p=0,0157$) y de 8 semanas en los pacientes HBeAg-negativos ($p=0,0242$).

RA
CS
Tabla 1. Criterios de valoración virológicos, bioquímicos y serológicos a la semana 52 (estudio GLOBE 007)

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gré. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Parámetro de respuesta	HBeAg-positivos (n = 921)		HBeAg-negativos (n = 446)	
	Telbivudina 600 mg (n = 458)	Lamivudina 100 mg (n = 463)	Telbivudina 600 mg (n = 222)	Lamivudina 100 mg (n = 224)
Reducción de ADN de VHB desde el inicio (log ₁₀ copias/ml) (Media $\pm$ EEM) ^{1,2}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
Pacientes ADN-VHB-negativos por PCR (en %)	60 %*	40 %	88 %*	71 %
Normalización de ALT ³	77 %	75 %	74 %	79 %
Seroconversión de HBeAg ⁴	23 %	22 %	ND	ND
Ausencia de HBeAg ⁴	26 %	23 %	ND	ND

¹ Ensayo de PCR COBAS Amplicor® de Roche (límite inferior de cuantificación[LIC] $\leq$ 300 copias/mL).

² HBeAg-positivos: n = 443 y 444, HBeAg-negativos: n = 219 y 219, en ambos grupos de telbivudine y lamivudina, respectivamente. Las diferencias de población se deben a que se excluyeron las observaciones posteriores a la interrupción del tratamiento debido a la eficacia e instauración de medicamentos contra el VHB que no eran los de estudio.

³ HBeAg-positivos: n = 440 y 446, HBeAg-negativos: n = 203 y 207, en ambos grupos de telbivudine y lamivudina, respectivamente. Se evaluó la normalización de ALT solamente en los pacientes con ALT > LSN al inicio.

⁴ n = 432 y 442, en los grupos de telbivudine y lamivudina, respectivamente. Se evaluó la seroconversión y la ausencia de HBeAg solamente en los pacientes con cantidades detectables de HBeAg al inicio. *p <0,0001.

Respecto al criterio secundario de respuesta histológica, telbivudine fue superior a la lamivudina en los pacientes HBeAg-positivos, como indica la tabla 2. En los pacientes HBeAg-negativos, telbivudine no fue estadísticamente inferior a la lamivudina aplicando el mismo criterio.

Tabla 2. Mejoría histológica y cambio de puntuación en la escala de fibrosis de Ishak a la semana 52 (estudio GLOBE 007).

	HBeAg-positivos (n = 921)		HBeAg-negativos (n = 446)	
	Telbivudina 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudina 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudina 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudina 100 mg (n = 207) ¹
Respuesta histológica²				
Mejoría	71 %*	61 %	71 %	70 %
Ausencia de mejoría	17 %	24 %	21 %	24 %
Puntuación en la escala de fibrosis de Ishak³				
Mejoría	42 %	47 %	49 %	45 %
Sin cambios	39 %	32 %	34 %	43 %
Deterioro	8 %	7 %	9 %	5 %
Biopsia ausente a la semana 52	12 %	15 %	9 %	7 %

¹ Pacientes que recibieron más de una dosis del fármaco de estudio, con biopsias hepáticas iniciales evaluables y puntuación inicial del índice de actividad histológica de Knodell (puntuación HAI) >3

² La respuesta histológica se definió como una disminución igual o superior a dos puntos en la puntuación de actividad necroinflamatoria de Knodell con respecto al valor inicial, sin deterioro de la puntuación de fibrosis de Knodell.

³ En la puntuación de fibrosis de Ishak, la mejoría se definió como una reducción igual o superior a un punto en la puntuación de fibrosis de Ishak con respecto al inicio a la semana 52.

*p = 0,0024.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orsola
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

GLOBE 007-Resultados clínicos a la semana 104

Por lo general, en el grupo de telbivudine los resultados clínicos a la semana 104 coincidieron con los de la semana 52, lo cual demuestra la constancia de las respuestas de eficacia en ese grupo con la continuidad del tratamiento.

Entre los pacientes HBeAg-positivos, la respuesta terapéutica (63% frente a 48%; $p < 0,0001$) y las variables secundarias más importantes (reducción media del ADN de VHB [en $\log_{10}$]: -5,74 frente a -4,42, $p < 0,0001$; negatividad por PCR: 56% frente a 39%, $p < 0,0001$; y normalización de ALT media: 70% frente a 62%) revelaron una amplia diferencia entre la telbivudine y la lamivudina a la semana 104, respectivamente. Se observaron asimismo porcentajes de desaparición de HBeAg (35% frente a 29%) y de seroconversión (30% frente a 25%) proporcionalmente mayores con la telbivudine, respectivamente. Los pacientes aptos para recibir interferón (cribado: ALT $\geq 2 \times \text{LSN}$; $n=320$) respondieron al tratamiento con telbivudine mejor que la población general de pacientes HBeAg-positivos en todas las categorías, y hubo una significativamente mayor proporción de pacientes que logró la seroconversión del HBeAg a la semana 104 en el grupo de telbivudine que en el grupo de lamivudina (36% frente a 28%, respectivamente). Los porcentajes de seroconversión persistían 52 semanas después del tratamiento en la mayoría de los pacientes HBeAg-positivos que interrumpieron la terapia por motivos de eficacia.

Entre los pacientes HBeAg-negativos, la diferencia de respuesta terapéutica (78% frente a 66%) y las variables secundarias más importantes (reducción media del ADN de VHB [en $\log_{10}$]: -5,00 frente a -4,17, y la negatividad por PCR: 82% frente a 57%; $p < 0,0001$) fueron sistemáticamente altas en el grupo de telbivudine a la semana 104. Los porcentajes de normalización de ALT (78% frente a 70%) siguieron siendo proporcionalmente mayores a la semana 104.

Entre los pacientes cuyas concentraciones de ADN de HBV no eran detectables o cuyas cifras de ALT se habían normalizado al cabo de 24 semanas se observaron con mayor frecuencia seroconversiones de antígeno *e*, concentraciones no detectables de ADN de HBV, normalizaciones de ALT y una minimización de la resistencia al cabo de uno o dos años.

Estudio NV-02B-015

El estudio NV-02B-015 fue un ensayo clínico de fase III, con aleatorización y doble ciego, en el que se comparó la telbivudine (600 mg al día) con la lamivudina (100 mg al día) durante un período terapéutico de 104 semanas en 332 pacientes chinos HBeAg-positivos y HBeAg-negativos afectados de hepatitis B crónica que nunca habían recibido un tratamiento nucleosídico. El criterio principal de eficacia fue la reducción de la concentración plasmática del ADN de VHB al cabo de 52 semanas (reducción [en $\log_{10}$ de copias/mL] de la concentración plasmática de ADN de VHB con respecto a los valores iniciales). La respuesta terapéutica fue un criterio de valoración secundario.

ESTUDIO NV-02B-015-Resultados a la semana 52

Los resultados virológicos, bioquímicos y serológicos seleccionados se muestran en la Tabla 3. Los resultados de Eficacia del estudio NV-02B-015 son consistentes con los del estudio GLOBE 007 en la semana 52.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orusa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Tabla 3 Criterios virológicos, bioquímicos y serológicos y respuesta terapéutica a la semana 52 (NV-02B-015)

Parámetro de respuesta	HBeAg-positivos (n= 290)		HBeAg-negativos (n=42)	
	Telbivudine 600 mg (n=147)	Lamivudina 100 mg (n=143)	Telbivudine 600 mg (n=20)	Lamivudina 100 mg (n=22)
Reducción del ADN de VHB respecto al inicio (log ₁₀ de copias/mL) (media $\pm$ EEM) ^{1,2}	-6,33 (0,18)	-5,49 (0,18)	-5,49 (0,40)	-4,81 (0,38)
Porcentaje de pacientes sin ADN de VHB, por RCP	67 %*	38 %	85 %	77 %
Normalización de ALT ²	87 %	75 %	100 %	78 %
Seroconversión de HBeAg ³	25 %	18 %	ND	ND
Desaparición de HBeAg ³	31 %	20 %	ND	ND
Respuesta terapéutica	85 %*	62 %	100 %	82 %

1 Ensayo COBAS Amplicor® de Roche (LLOQ $\leq$ 300 copias/mL).
2 n= 142 y 135, en los grupos tratados con telbivudine y lamivudina, respectivamente. Se evaluó la normalización de ALT solamente en los pacientes cuyas cifras de ALT eran mayores que el límite superior de la normalidad al inicio.
3 n = 138 en ambos grupos de telbivudine y lamivudina. Se evaluó la seroconversión y la desaparición de HBeAg solamente en los pacientes cuyas concentraciones de HBeAg eran detectables al inicio.
* p < 0,0001

Estudio NV-02B-015-Resultados clínicos a la semana 104

Entre los pacientes HBeAg-positivos, los resultados respecto a la respuesta terapéutica (66% frente a 41%; $p < 0,0001$), la reducción media de la concentración de ADN de VHB en log₁₀ (-5,47 frente a -3,97; $p = 0,0001$), la negatividad por PCR (58% frente a 34%; $p < 0,0001$), la normalización de ALT (73% frente a 59%), la desaparición de HBeAg (40% frente a 28%) y la seroconversión de HBeAg (29% frente a 20%) fueron siempre mejores con telbivudine.

Pese al pequeño número de pacientes HBeAg-negativos del estudio (n=42), los resultados obtenidos a la semana 104 siguen siendo favorables a telbivudine (respuesta terapéutica: 90% frente a 68%, reducción media de la concentración de ADN de VHB en log₁₀: -5,59 frente a -4,20, negatividad por PCR: 90% frente a 68%, y normalización de ALT: 95% frente a 78%).

Estudio CLDT600A2303- Resultados Clínicos hasta la semana 208 [53, 54, 55]

El estudio CLDT600A2303 es una extensión del estudio abierto de 104 semanas hasta 208 semanas de tratamiento continuo con telbivudine en pacientes que fueron previamente tratados en los estudios GLOBE 007 y NV-02B-015. Se analizó un subgrupo de 502 pacientes (293 HBeAg-positivo y 209 HBeAg-negativo, excluyendo aquellos con rebrote viral y resistencia genotípica confirmada al comienzo del estudio CLDT600A2303). En la semana 156 y 208, la mayoría de los pacientes mantuvieron niveles de ADN de VHB indetectables (< 300 copias/ml) y valores normales de ALT.

Pacientes con niveles ADN de VHB indetectables en la semana 24 tuvieron mejores resultados en las semanas 156 y 208. (Tabla 4).

En 293 pacientes HBeAg-positivos la tasa de seroconversión acumulada de HBeAg aumentó con la duración del tratamiento: 27.6% en la semana 52, 41.6% en la semana 104, 48.5% en la semana 156 y 53.2% en la semana 208. Se observaron tasas mayores de seroconversión en pacientes HBeAg- positivos que habían alcanzado niveles de ADN de VHB en la semana 24(

ORIGINAL



40.1% en la semana 52, 52.5% en la semana 108, 59.3% en la semana 156 y 65.4% en la semana 208) (Tabla 4)

Tabla 4-Criterios de corte virológicos, bioquímicos y serológicos hasta la semana 208 (CLDT600A2303)

	Semana 52	Semana 104	Semana 156	Semana 208
Pacientes HBeAg-positivo (N=293)				
ADN de VHB indetectable mantenido (<300 copias/ml)	70.3%	77.3%	75.0%	76.2%
ADN de VHB indetectable mantenido (<300 copias/ml) con ADN de VHB indetectable en la semana 24 (n= 162)	99.4%	94.9%	86.7%	87.9%
Tasas de serconversión acumulada de HBeAg	27.6 %	41.6 %	48.5%	53.2%
Tasas de seroconversión acumulada en pacientes con ADN de VHB indetectable en la semana 24 (n= 162)	40.1 %	52.5 %	59.3%	65.4%
Normalización de ALT mantenida	81.4 %*	87.5 %	82.9 %	86.4 %
Pacientes HBeAg-negativo (N=209*)				
ADN de VHB indetectable mantenido (<300 copias/ml)	95.2%	96.5%	84.7%	86.0%
ADN de VHB indetectable mantenido (<300 copias/ml) con ADN de VHB indetectable en la semana 24 (n= 179)	97.8%	96.5%	86.7%	87.5%
Normalización de ALT mantenida	80.3%	89.0%	83.5%	89.6%

Respuesta histológica del hígado- Estudio CLDT600ACN04E1 [53,54,55]

En el estudio CLDT600ACN04E1, 57 pacientes con biopsias de hígado bilaterales en estado basal y después de 5 años de tratamiento con telbivudine fueron evaluados por daños en el tejido del hígado. La necroinflamación Knodell y los valores de fibrosis Ishak mostraron una mejora estadísticamente significativa versus el estado basal (Tabla 5). Después del tratamiento el 98.2% de los pacientes no tuvieron o tuvieron una mínima necroinflamación en el hígado (valor de necroinflamación Knodell ≤ 3), y 84.2% de los pacientes no tuvieron o tuvieron mínima fibrosis de hígado (valor de fibrosis Ishak ≤ 1).

Tabla 5- Mejora histológica en pacientes después de 5 años de tratamiento con Telbivudine

N=57	Media del Estado Basal	Post Tratamiento	Reducción de la media del estado basal al post tratamiento	P
Valor de necroinflamación Knodell	7.6 (2.9)	1.4 (0.9)	6.3 (2.8)	≤ 0.0001
Valor de fibrosis Ishak	2.2 (1.1)	0.9 (1.0)	1.3 (1.3)	≤ 0.0001

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Grise
Co-Directora Técnica - M.N. 15.111
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

3585

ORIGINAL



Durabilidad de la respuesta sin tratamiento- CLDT600A2303 [53, 54]

El estudio CLDT600A2303 incluyó seguimiento sin tratamiento hasta 59 pacientes HBe Ag positivos de los estudios GLOBE 007 y NV-02B-015. Estos pacientes habían completado ≥ 52 semanas de tratamiento con telbivudine, y habían mostrado pérdida de HBeAg por ≥ 24 semanas con ADN de VHB $< 5 \log_{10}$ copias/ml en la última visita durante el tratamiento. El promedio de la duración del tratamiento fue 104 semanas

Después de un seguimiento sin tratamiento de una mediana de 120 semanas, la mayoría de los pacientes mostraron pérdida sostenida de HBeAg (83.3%), y seroconversión sostenida de HBeAg (79.2%). Pacientes con seroconversión sostenida de HBeAg tuvieron una media de ADN de VHB de $3.3 \log_{10}$ copias/ml; y 73.7% tuvieron ADN de VHB $< 4 \log_{10}$ copias/ml.

Tasa de Filtrado Glomerular (TFG)- Estudios GLOBE 007 y CLDT600A2303 [53, 54]

El análisis de la tasa de filtrado glomerular de GLOBE 007 y CLDT600A2303 no mostró toxicidad renal con el tratamiento con telbivudine.

La función renal mejoró rápidamente durante las 104 semanas de tratamiento (Tabla 6)

Particularmente la mayoría de los pacientes (72.3%) con TFG basal entre 60 y 90 mL/min cambiaron a >90 mL/min/1.73 m². La mejora en la función renal continuó con un aumento promedio de 14.9 mL/min/1.73 m² a las 208 semanas vs el estado basal.

Tabla 6-Mejora en la TFG en pacientes con tratamiento con telbivudine

Duración del Tratamiento	Estudio		Número de Pacientes	Media EB TFG (MDRD)	Cambio de TFG desde el EB	% de pacientes con TFG basal con un cambio de 60-90mL/min a >90 mL/min
1 año	GLOBE 007	LTD	680	98.3	5.1 ^a	61.7% (n=256)
		LAM	687	99.8	-1.0 ^a	-
2 años	GLOBE 007	LDT	680	98.3	6.7 ^a	72.3% (n=256)
		LAM	687	99.8	-1.8 ^a	-
4 años		LDT	511	95 ^b	14.9	

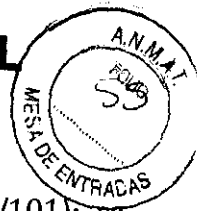
^a Ultimo cambio promedio, Telbivudine (LDT) vs Lamivudina (LAM), P <0,0001

^b Basado en 655 pacientes con valores basales de TFG disponibles

Monitoreo del ADN de VHB en la semana 24- Estudio CLDT600A2410 [53,54, 56]

El estudio CLDT600A2410 evaluó la adición de tenofovir 300 mg una vez al día a pacientes con HBeAg positivo con telbivudine 600 mg una vez al día.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elise Orive
Co-Directora Técnica - TEL: 15.575
Cta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



En la semana 24, el ADN de VHB fue indetectable en 54% de los pacientes (55/101); se continuó con la monoterapia con telbivudine en estos pacientes. En los 46 pacientes remanentes, se agregó tenofovir a telbivudine en la semana 24.

En la semana 52, 93% (94/101) tuvieron ADN de VHB indetectable, 38% seroconversión de HBeAg, y 6% pérdida de HBsAg. En la semana 52 el ADN de VHB fue indetectable en todos los 55 pacientes que continuaron con la monoterapia con telbivudine. El agregado de tenofovir a la monoterapia con telbivudine en 46 pacientes con ADN de VHB detectable en la semana 24 resultó en un nuevo descenso en el ADN de VHB de 1.71 log₁₀ copias/ml. En la población total (n=101), no se ha reportado rebrote viral (1 log arriba nadir) o resistencia durante las 52 semanas.

De los 46/101 pacientes con ADN de VHB detectable en la semana 24, 12/46 pacientes tuvieron ADN de VHB basal < 9 log₁₀ copias/m. Todos los 12 pacientes lograron niveles de ADN de VHB indetectable en la semana 52.

Estudio NV-02B-018

El estudio NV-02B-018 es un ensayo clínico de fase IIIb, con aleatorización y sin ciego, multicéntrico, en el que se comparó telbivudine (600 mg una vez al día) con el adefovir (en forma de dipivoxilo, 10 mg una vez al día) durante un período terapéutico de 52 semanas en 135 sujetos adultos con hepatitis B crónica compensada HBeAg-positiva. El criterio de valoración principal fue la reducción de la concentración plasmática de ADN de VHB con respecto al inicio a la semana 24 (se hizo una segunda comparación a la semana 52).

Los pacientes tenían 32 años de edad en promedio, el 76% eran varones, el 92%, asiáticos, el 4%, blancos y el 1% había recibido previamente un tratamiento con interferón α . Al inicio, el 95% de los sujetos padecía hepatitis B crónica confirmada por diagnóstico desde hacía 9 años o más, la concentración plasmática de ADN de VHB determinada mediante el ensayo de PCR COBAS Amplicor® de Roche era 9,67 log₁₀ de copias/mL y la concentración plasmática media de ALT igual a 173 UI/litro.

A la semana 24, la reducción media de la concentración plasmática de ADN de VHB respecto al inicio era de -6,29 log₁₀ de copias/mL con telbivudine (n=45) y de -4,92 log₁₀ de copias/mL con el adefovir (en forma de dipivoxilo) (n=90).

Resistencia clínica

Tasas de resistencia genotípica [53,54]

Datos del año 1 y 2 del estudio 007 GLOBE considerando las características basales de la subpoblación y el ADN del VHB en la semana 24, y excluyendo pacientes con ADN de VHB detectable al comienzo del año 2.

Tasas de resistencia genotípica acumuladas fueron evaluadas en pacientes del estudio 007 GLOBE (n=680) por factores basales (ADN de VHB < 9 log₁₀ copias/ml y ALT $\geq$ 2x LSN para HBeAg positivo; ADN de VHB < 7 log₁₀ copias/ml para HBeAg negativo) donde solo los pacientes con ADN de VHB indetectable en la semana 24 y a comienzo del año 2 fueron incluidos. En la semana 52, las tasas de resistencia fueron 0% para ambos pacientes HBeAg-

positivo y HBeAg-negativo; en la semana 104, las tasas de resistencia fueron 1.8% para pacientes HBeAg-positivo y 2.4% para pacientes HBeAg-negativo. (Tabla 7)

Tabla 7: Respuestas de Eficacia y tasas de resistencia en las semanas 52 y 104 para factores basales y respuestas durante el tratamiento en la semana 24 (007 GLOBE)

	HBeAg-positivo ¹	HBeAg-negativo ²
Año 1/semana 52	n = 57	N = 86
ADN de VHB sérico indetectable	96.5%	97.7%
Seroconversión de HBeAg	39.6%	-
Resistencia Genotípica	0%	0%
Año 2/semana 104³	n = 55	n = 84
ADN de VHB sérico indetectable	90.9%	92.9%
Seroconversión de HBeAg	53.2%	-
Resistencia Genotípica acumulada	1.8%	2.4%

¹ Los pacientes HBeAg positivo con ADN de HBV basal < 9 log₁₀ copias/ml, ALT basal ≥ 2x LSN, y ADN de HBV indetectable en la semana 24 del tratamiento.

² Pacientes con HBeAg negativo con ADN de HBV basal < 7 log₁₀ copias/ml y ADN de HBV indetectable en la semana 24.

³ Incluye pacientes con ADN de HBV indetectable al comienzo del año 2.

Información de 4 años de CLDT600A2303- Subpoblación excluyendo pacientes con ADN de HBV detectable al comienzo de años 2, 3 y 4.

Se calcularon las tasas de resistencia genotípica acumulada hasta 208 semanas para el estudio CLDT600A230, excluyendo pacientes con ADN de HBV detectable al comienzo de los años 2, 3 y 4. La tasa de resistencia acumulada general al año 4 fue 20.0% en la población general. (n=310); 22.3 en % en pacientes HBeAg positivo y 16.0% en pacientes HBeAg negativo.

Esta información retrospectiva fue confirmada en un estudio prospectivo CLDT600A2410 en 101 pacientes (ver. 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Monitoreo de ADN de HBV en la semana 24- Estudio CLDT600A2410).

Patrón de mutación genotípica.

A la semana 104 del estudio GLOBE 007), el 55,7% (255/458) de los pacientes HBeAg-positivos sin tratamiento previo y el 82,0% (182/222) de los pacientes HBeAg-negativos sin tratamiento previo que recibieron 600 mg diarios de telbivudine no presentaban concentraciones plasmáticas detectables de ADN de VHB (<300 copias/mL). El análisis genotípico de 203 muestras apareadas evaluables que presentaban una concentración de ADN de VHB igual o superior a 1000 copias/mL indicó que la mutación principal de resistencia a telbivudine era rtM204I, frecuentemente asociada con las mutaciones rtL180M y rtL80I/V y rara vez con las de tipo rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I y rtA209V. Los factores iniciales asociados con la aparición de genotipos farmacoresistentes eran: tratamiento con lamivudina, concentración inicial superior de ADN de VHB, concentración plasmática inicial inferior de

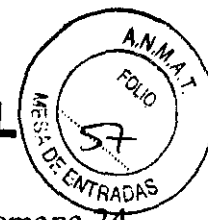
Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orsola

Co-Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asesor. Regulatorios

Apodada



ALT y peso corporal elevado/IMC. Los parámetros de respuesta terapéutica que a la semana 24 permitieron predecir la aparición de virus farmacorresistentes a la semana 104 eran la concentración de ADN de VHB superior a 300 copias/mL y la elevación de la ALT plasmática. [15,17,34,39, 42].

El análisis genotípico de los pacientes tratados con telbivudine en la semana 208 (CLDT600A2303) no mostraron nueva mutación. [53,54].

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre análogos nucleósidos anti-VHB. En los ensayos celulares, las cepas de VHB resistentes a la lamivudina que contenían la mutación rtM204I o la doble mutación rtL180M/rtM204V presentaban una sensibilidad 1000 veces menor a telbivudine (o más de 1000 veces menor). Los VHB portadores de sustituciones asociadas con resistencia al adefovir en rtN236T y A181V presentaban una sensibilidad a telbivudine 0,5 y 1,0 veces menor, respectivamente, en los cultivos celulares. Asimismo en cultivos celulares, la sustitución en rtA194T se asociaba con una sensibilidad unas 0,99 veces menor a telbivudine.

Elevaciones transitorias de ALT

En el estudio GLOBE 007, la incidencia de elevaciones transitorias de alanina-aminotransferasa (ALT) fue similar en los grupos de telbivudine y lamivudina durante los primeros seis meses de tratamiento, pero disminuyó después de la semana 24 en el grupo de telbivudine (ver "REACCIONES ADVERSAS", tabla N° 6).

Toxicidad cardiaca

No hubo indicios de cardiotoxicidad debida a telbivudine. En un modelo de hERG *in vitro*, telbivudine dio resultados negativos en concentraciones de 10000 μ M. En un estudio clínico de la prolongación del intervalo QTc en individuos sanos, telbivudine no afectó los intervalos QT ni otros parámetros electrocardiográficos tras dosis diarias múltiples de hasta 1800 mg.

Datos de toxicidad preclínica

Carcinogenicidad

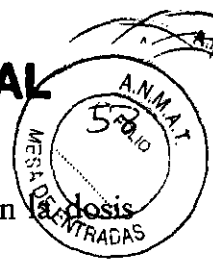
Telbivudine carece de potencial carcinogénico. Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo tras la administración oral de telbivudine dieron resultados negativos en los ratones y ratas cuya exposición fue unas 14 veces superior a la que se logra en los seres humanos con la dosis terapéutica de 600 mg/día.

Genotoxicidad

No hubo indicios de genotoxicidad en pruebas *in vitro* o *in vivo*. Telbivudine no fue mutagénica en el ensayo de retromutación bacteriana de Ames en cepas de *S. typhimurium* y *E. coli*, con o sin activación metabólica. Telbivudine no fue clastogénica en ensayos de mutaciones génicas en células de mamífero (por ejemplo, cultivos de linfocitos humanos), ni tampoco en un ensayo de transformación con células de ovario de hámster chino, con o sin activación metabólica. Además, telbivudine dio resultados negativos en un ensayo de micronúcleos en ratones (*in vivo*).

Toxicidad reproductiva

Los estudios de toxicidad reproductiva no evidenciaron una disminución de la fecundidad cuando ratas macho o hembra fueron tratadas con telbivudine hasta dosis de 2000 mg/Kg/día



(exposición sistémica 14 veces superior a la que se alcanza en los seres humanos con la dosis terapéutica) y apareados con ratas no tratadas.

Un estudio separado indicó una reducción en la fertilidad cuando ratas macho y hembra fueron tratadas con dosis de telbivudine de 500 ó 1000 mg/Kg/día. Se observó un índice de fertilidad inferior en las ratas tratadas con 500 (el 76%) ó 1000 (el 72%) mg/Kg/día cuando se las comparó con controles concurrentes (el 92%). No se presentaron anormalidades en la morfología o en la función del espermatozoides ni cambios histológicamente notables en los testículos y ovarios.

La fertilidad fue evaluada como parte de un estudio de toxicología juvenil en el cual las ratas tratadas a partir del día 14 hasta el día 70 fueron apareadas con ratas de otras camadas que recibieron el mismo tratamiento. La media de días de apareamiento fue ligeramente más alto en el grupo de 1000 y 2000 mg/Kg/día. Los índices de fertilidad fueron reducidos con 1000 mg/Kg (el 40%) y 2000 mg/Kg/día (el 50%) comparado con el 80% en el grupo de control. En este estudio, el índice de apareamiento y la tasa de concepción fueron ligeramente reducidos. Sin embargo, los parámetros ováricos y uterinos de aquellos apareamientos satisfactorios de las hembras no fueron afectados por la administración de telbivudine. No hubo ningún efecto sobre los parámetros de fertilidad o apareamiento con dosis de 250 mg/Kg/día, donde la exposición era 2,5 a 2,8 veces superior a la exposición alcanzada en humanos a dosis terapéuticas.

Telbivudine no es teratogénica, ni produjo efectos adversos en los fetos o embriones en desarrollo en los estudios preclínicos. Los estudios en ratas y conejas preñadas demuestran que telbivudine atraviesa la placenta. Los estudios de toxicidad en el desarrollo no revelaron signos de daño fetal en ratas y conejos con dosis de hasta 1000 mg/Kg/día, lo cual equivale a un grado de exposición de 6 a 37 veces superior al de los seres humanos que reciben la dosis terapéutica (600 mg/Kg/día).

Toxicidad cardiaca

No hubo indicios de cardiotoxicidad debido a telbivudine. En un modelo de hERG *in vitro*, telbivudine dio resultados negativos en concentraciones de 10000 μ M.

Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética de telbivudine tras dosis únicas y múltiples en individuos sanos y pacientes con hepatitis B crónica. La farmacocinética de Sebivo® fue similar en ambas poblaciones.

Absorción y biodisponibilidad

Tras la administración oral de 600 mg de telbivudine una vez al día en voluntarios sanos ($n=12$), la concentración plasmática máxima en el estado de equilibrio ($C_{\max}$) fue de $3,69 \pm 1,25$ μ g/mL (media $\pm$ DE) y se alcanzó después de 1 a 4 horas (mediana 2,0 horas), el AUC fue de $26,1 \pm 7,2$ μ g·h/mL (media $\pm$ DE) y las concentraciones plasmáticas mínimas de aproximadamente 0,2-0,3 μ g/mL. El estado de equilibrio se alcanzó después de aproximadamente 5 a 7 días de administración una vez al día con una acumulación de ~1,5 veces, lo cual sugiere una vida media efectiva de ~15 horas.

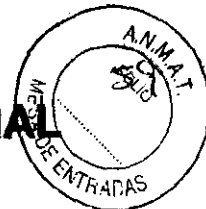
Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

La administración de una dosis única de 600 mg con alimentos no afecta la absorción de telbivudine ni la exposición a telbivudine.

Novartis Argentina S.A.
Firm: Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Dir. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

3585

ORIGINAL



Distribución

In vitro, la unión de telbivudine a proteínas del plasma humano es reducida (3,3%). Tras la administración oral, el volumen aparente de distribución es mayor que el volumen hídrico total del cuerpo, signo de una distribución amplia de telbivudine en los tejidos. Telbivudine se distribuye equitativamente entre el plasma y las células sanguíneas.

Biotransformación

No se han detectado metabolitos de telbivudine tras la administración de ^{14}C -telbivudine en los seres humanos. Telbivudine no es sustrato, inhibidor ni inductor del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450) (ver "Interacciones").

Eliminación

Una vez alcanzada la concentración máxima, la disposición plasmática de telbivudine disminuye de forma exponencial con una vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de 40-49 horas.

Telbivudine se elimina básicamente por vía renal en forma de droga inalterada. La depuración renal de telbivudine es parecida a la tasa de filtración glomerular normal, lo cual indica que el modo de excreción mayoritario es la difusión pasiva. Alrededor del 42% de la dosis se recupera en la orina en un plazo de 7 días tras la administración de una dosis única de 600 mg de telbivudine por vía oral. Como el fármaco se excreta básicamente por vía renal, se debe adaptar el intervalo de administración en los pacientes con disfunción renal leve o moderada y en los pacientes en hemodiálisis (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION").

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

Sexo

No existen diferencias significativas entre varones y mujeres en la farmacocinética de telbivudine.

Raza

No existen diferencias significativas entre razas en la farmacocinética de telbivudine.

Pediatría y geriatría

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en individuos pediátricos o de edad avanzada.

Insuficiencia renal

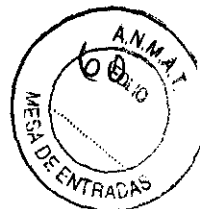
Se evaluó la farmacocinética de telbivudine tras dosis únicas en pacientes (sin hepatitis B crónica) que presentaban grados diversos de insuficiencia renal (a juzgar por la depuración de creatinina). Según los resultados que se indican en la tabla 8, se recomienda adaptar el intervalo de administración de telbivudine en los pacientes cuya depuración de creatinina sea <50 mL/min (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION").

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos (media $\pm$ DE) de telbivudine en individuos con grados diversos de insuficiencia renal

	Función renal (depuración de creatinina en mL/min)				
	Normal (>80) (n=8) 600 mg	Leve (50–80) (n=8) 600 mg	Moderada (30–49) (n=8) 400 mg	Grave (<30) (n=6) 200 mg	ERT/ hemodiálisis (n=6) 200 mg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$3,4 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$28,5 \pm 9,6$	$32,5 \pm 10,1$	$36,0 \pm 13,2$	$32,5 \pm 13,2$	$67,4 \pm 36,9$
$\text{Dep}_{\text{RENAL}}$ (l/h)	$7,6 \pm 2,9$	$5,0 \pm 1,2$	$2,6 \pm 1,2$	$0,7 \pm 0,4$	

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orusa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Cte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL



Pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis

La hemodiálisis (de hasta 4 horas) reduce la exposición sistémica de telbivudine en un 23% aproximadamente. Una vez ajustado el intervalo de administración a causa de la depuración de creatinina, no es necesario efectuar ninguna modificación posológica adicional en la hemodiálisis habitual (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION"). Telbivudine debe administrarse después de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Se ha estudiado la farmacocinética de telbivudine tras la administración de una dosis única de 600 mg en pacientes (sin hepatitis B crónica) que presentaban grados diversos de insuficiencia hepática. No se observaron diferencias en la farmacocinética de telbivudine entre los individuos con y sin insuficiencia hepática. Los resultados de dichos estudios indican que no es necesario ajustar la posología en pacientes con insuficiencia hepática (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Adultos

La dosis recomendada de Sebivo® para el tratamiento de la hepatitis B crónica es 600 mg una vez al día, administrada por vía oral, con o sin alimentos.

Debido al riesgo de las tasas más altas de resistencia que pueden llegar a desarrollar con tratamiento a largo plazo en pacientes con supresión viral incompleta, el tratamiento debería ser iniciado después que se cumplan los criterios de ADN de VHB basales. (Ver sección Indicaciones) [53].

Monitoreo y duración del tratamiento

La respuesta durante el tratamiento en la semana 24 ha mostrado ser predictiva de una respuesta a largo plazo (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Los niveles de ADN de VHB deberían ser monitoreados a las 24 semanas del tratamiento para asegurar la supresión viral completa (ADN de VHB menor que 300 copias/mL). Un tratamiento alternativo debería ser iniciado para pacientes que tienen ADN de VHB detectable después de 24 semanas de tratamiento.

ADN de VHB debería ser monitoreado cada 6 meses para asegurar una respuesta continua. Si los pacientes son ADN de VHB positivo en cualquier momento después de la respuesta inicial, se debería sustituir por un tratamiento alternativo. El tratamiento óptimo debería ser guiado por la prueba de resistencia. [53,54].

No se ha establecido cuál es la duración óptima de tratamiento.

Insuficiencia renal

Sebivo® puede utilizarse para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis recomendada de telbivudine en los pacientes cuya depuración (*clearance*) de creatinina es ≥ 50 mL/min. Es necesario ajustar el intervalo de administración en los pacientes cuya depuración de creatinina es < 50 mL/min, incluidos los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis, como se indica a continuación.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Tabla 9. Adaptación del intervalo de administración de Sebivo® en pacientes con insuficiencia renal

Depuración de creatinina (ml/min)	Dosis de Sebivo
≥50	600 mg una vez al día
30 – 49	600 mg una vez cada 48 horas
<30 (no requiere diálisis)	600 mg una vez cada 72 horas
ERT*	600 mg una vez cada 96 horas

* Enfermedad renal terminal.

Pacientes con ERT

En los pacientes con ERT, Sebivo® debe administrarse tras la hemodiálisis (ver "Farmacocinética").

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis recomendada de Sebivo® en los pacientes con insuficiencia hepática (ver "Farmacocinética").

Pacientes pediátricos (menores de 16 años de edad)

No se han realizado estudios en niños menores de 16 años de edad. Así pues, mientras no se disponga de más información, no se recomienda el uso pediátrico de Sebivo®.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se dispone de datos que justifiquen una recomendación posológica específica en los pacientes mayores de 65 años (ver "ADVERTENCIAS")

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a telbivudine o a cualquier excipiente.

Combinación de telbivudine, en dosis de 600 mg al día, con interferón α -2a pegilado, en dosis de 180 μ g una vez a la semana. (Ver "ADVERTENCIAS" e "Interacciones").

ADVERTENCIAS

En pacientes que interrumpieron el tratamiento contra la hepatitis B se han notificado exacerbaciones agudas graves de dicha enfermedad. Se debe vigilar atentamente la función hepática, con seguimiento en el laboratorio y clínico, durante por lo menos un año en los pacientes que han interrumpido el tratamiento contra la hepatitis B. Si las circunstancias lo permiten, tal vez se justifique reanudar luego el tratamiento.

Exacerbación de hepatitis

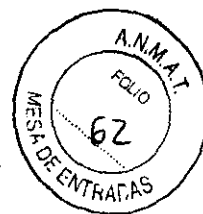
Las exacerbaciones espontáneas de hepatitis B crónica son relativamente frecuentes, y se caracterizan por la elevación transitoria del ALT sérico. Siguiendo el comienzo del tratamiento antiviral, el ALT sérico puede elevarse en algunos pacientes mientras que los niveles de ADN HBV disminuyen (Ver "EFECTOS ADVERSOS").

En promedio, transcurrieron 4-5 semanas antes de que ocurriera una exacerbación en pacientes tratados con telbivudine. En pacientes con enfermedad del hígado compensada, esta elevación del ALT sérico generalmente no es acompañada de niveles elevados de bilirrubina sérica por descompensación hepática.

El riesgo de descompensación hepática, y de exacerbación de hepatitis subsecuente, puede ser alto en pacientes con cirrosis. Estos pacientes deben por ello ser monitoreados atentamente.

3565

ORIGINAL



Exacerbaciones de hepatitis han sido también informadas en pacientes que habían finalizado el tratamiento de hepatitis B. Las exacerbaciones post-tratamiento están normalmente asociadas con aumento de ADN HBV, y la mayoría de esos casos han demostrado ser limitantes para la vida. Sin embargo, también hubo informes de exacerbaciones severas, y a veces fatales. No hay todavía datos disponibles acerca de la telbivudine.

En pacientes vírgenes de tratamiento con nucleósido para la hepatitis B con medicamentos similares, el tiempo medio a exacerbación fue aproximadamente medio año después del tratamiento. La mayoría de estas exacerbaciones fueron informadas en pacientes HBeAg negativos. Los parámetros clínicos y de laboratorio de la función del hígado deben ser monitoreados repetidamente por lo menos un año después de la discontinuación del tratamiento de la hepatitis B. Donde sea apropiado, la reanudación del tratamiento de la hepatitis B puede ser beneficiosa.

Se han registrado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, a veces fatales, con el uso de análogos nucleósidos o nucleótidos, solos (en monoterapia) o en combinación con antirretrovirales.

Se han notificado casos de miopatía varias semanas a varios meses después de empezar el tratamiento con telbivudine. Con otros medicamentos de esta categoría también se ha notificado miopatía. Se han reportado casos aislados de rabdomiolisis durante la fase de post marketing de telbivudine (ver "REACCIONES ADVERSAS: experiencia post marketing").

Se ha comunicado mialgia no complicada en pacientes tratados con telbivudine (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En cualquier paciente que presente mialgias difusas inexplicadas, sensibilidad muscular anormal o adinamia, debe considerarse la posibilidad de una miopatía caracterizada por dolores musculares inexplicados y persistentes o adinamia independientemente de la magnitud de la elevación de las concentraciones de creatina-cinasa (CK). En los pacientes que han presentado miopatía con la telbivudine, la magnitud y la cronología de las elevaciones de CK no han mostrado una tendencia uniforme. Tampoco se conocen los factores de predisposición al desarrollo de miopatía en los pacientes que han recibido telbivudine. Debe advertirse a los pacientes que señalen inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad musculares inexplicados. Si se confirma el diagnóstico de miopatía, debe suspenderse el tratamiento con telbivudine.

No se sabe si aumenta el riesgo de miopatía cuando los medicamentos de esta clase se coadministran con otros medicamentos que se asocian con miopatía. Al contemplar la coadministración de telbivudine con otros fármacos asociados con miopatía, el médico debe sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar a los pacientes para detectar posibles signos o síntomas inexplicados de mialgia, sensibilidad muscular o adinamia.

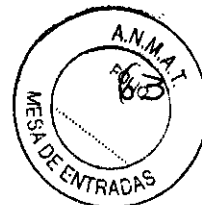
En un estudio, se ha observado riesgo aumentado de desarrollo de neuropatía periférica con la combinación de 600 mg de telbivudine diarios con 180 µg de interferón alfa 2a pegilado una vez por semana, en comparación con telbivudine sola o solo 180 µg de interferón alfa 2a pegilado una vez por semana (Ver "CONTRAINDICACIONES" e "Interacciones").

Este riesgo no puede ser excluido para otros regímenes de dosificación de interferón alfa 2a pegilado y otros interferones alfa (pegilados o estándar). El beneficio potencial de esta terapia de combinación todavía debe ser establecido. (Ver "CONTRAINDICACIONES")

Función renal

Telbivudine se elimina principalmente por vía renal; por consiguiente, se aconseja adaptar el intervalo de administración en los pacientes cuya depuración de creatinina es <50 mL/min, incluidos los pacientes en hemodiálisis (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orús
Co-Directora Técnica - M.N. - S 576
Dir. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



ADMINISTRACION”).

Además, la coadministración de Sebivo® con sustancias que afectan la función renal puede alterar las concentraciones plasmáticas de telbivudine o de la sustancia coadministrada (ver “Interacciones”).

Pacientes con infección por VHB resistente a los antirretrovirales

No se han realizado estudios adecuados ni suficientemente controlados del tratamiento con telbivudine en pacientes con infección comprobada por el virus de la hepatitis B resistente a lamivudina. *In vitro*, telbivudine no es activa contra cepas víricas de la hepatitis B (VHB portadoras de las mutaciones rtM204V/rtL180M o rtM204I (ver “CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES”).

No se han realizado estudios adecuados ni suficientemente controlados del tratamiento de telbivudine en pacientes con infección comprobada por el virus de la hepatitis B resistente a adefovir. Los VHB portadores de las sustituciones rtN236T y rtA181V asociadas con resistencia al adefovir siguen siendo completamente sensibles a telbivudine en los cultivos celulares (la sensibilidad es 0,5 ó 1,0 veces menor, respectivamente).

Receptores de trasplante hepático

Se desconoce la eficacia y la seguridad de telbivudine en los receptores de trasplante hepático. En el estado estacionario, la administración de dosis múltiples de telbivudine asociada con ciclosporina no altera la farmacocinética de telbivudine. Cuando sea necesario proporcionar tratamiento con telbivudine a un receptor de trasplante hepático que ha recibido o está recibiendo tratamiento inmunosupresor capaz de afectar la función renal, como la ciclosporina o el tacrolimus, se debe vigilar la función renal antes y durante el tratamiento con Sebivo® (ver “Interacciones”).

Poblaciones especiales

No se han investigado los efectos de Sebivo® en pacientes con el virus de la hepatitis B, coinfectados (es decir, en pacientes con coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], de la hepatitis C [VHC] o de la hepatitis D [VHD]).

Pacientes con cirrosis descompensada

La eficacia y seguridad en pacientes con cirrosis descompensada no ha sido establecida.

Uso en ancianos

Los estudios clínicos de telbivudine no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años como para determinar si éstos responden en forma distinta de los individuos más jóvenes. Como regla general, habida cuenta de la mayor frecuencia de insuficiencia renal debido a la enfermedad concomitante o al uso simultáneo de otros medicamentos, se debe ejercer cautela a la hora de prescribir Sebivo® a pacientes de edad avanzada.

Información para los pacientes

Se debe informar a los pacientes que el tratamiento con Sebivo® no reduce el riesgo de contagio de VHB a otras personas por contacto sexual o contaminación sanguínea.

PRECAUCIONES

Interacciones

Dado que telbivudine se elimina principalmente por vía renal, la coadministración de Sebivo® con sustancias que afectan la función renal puede alterar las concentraciones plasmáticas de telbivudine o de la sustancia coadministrada.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Of. de Asuntos Regulatorios
Apodada

In vitro, en concentraciones hasta doce veces mayores que las utilizadas en seres humanos, telbivudine no inhibe el metabolismo mediado por las siguientes isoenzimas del citocromo P450 de microsomas hepáticos humanos, que son parcialmente responsables del metabolismo humano de fármacos: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Telbivudine no induce las isoenzimas del citocromo P450 en los animales. Basándose en lo anterior y en la conocida vía de eliminación de telbivudine, es baja la probabilidad de que ocurran interacciones mediadas por el CYP450 entre Sebivo® y otros medicamentos.

La farmacocinética de telbivudine en el estado estacionario no se alteró tras la administración de dosis múltiples en asociación con lamivudina, adefovir dipivoxil, ciclosporina, interferón alfa 2a pegilado o tenofovir (en forma de disoproxil fumarato) (ver "ADVERTENCIAS"). Telbivudine tampoco altera la farmacocinética de lamivudina, adefovir (en forma de dipivoxilo), ciclosporina o tenofovir (en forma de disoproxil fumarato). A causa de la gran variabilidad interindividual de las concentraciones de interferón α 2a pegilado, no se ha podido sacar ninguna conclusión con respecto al efecto que ejerce telbivudine en la farmacocinética de dicho fármaco (ver "ADVERTENCIAS").

En un estudio piloto para investigar la combinación de telbivudine, 600 mg/día, con interferón alfa-2a, peguilado, 180 μ g una vez por semana administrado en forma subcutánea, indica que esta combinación se asocia con un incremento del riesgo de desarrollo de neuropatía periférica (ver "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS").

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a telbivudine durante el embarazo. Los estudios en animales no evidencian efectos nocivos directos ni indirectos en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo posnatal (ver "Datos de toxicidad preclínica"). Sebivo® se utilizará en el embarazo únicamente si los beneficios para la madre justifican los posibles riesgos para el feto.

No existen datos acerca de los efectos de telbivudine sobre la transmisión materno infantil del VHB. Por consiguiente, se deben efectuar intervenciones adecuadas para evitar que el neonato contraiga infección por el VHB.

Mujeres en edad de procrear

Ningún requisito en especial.

Lactancia

Telbivudine se excreta en la leche de las ratas; no se sabe si pasa a la leche humana. Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Sebivo®.

Fecundidad

No existen datos clínicos acerca de los efectos de telbivudine sobre la fecundidad masculina o femenina. En los estudios de toxicidad en la reproducción, la fecundidad fue ligeramente reducida cuando ratas macho y hembra recibieron telbivudine a exposiciones sistémicas 2,5 veces mayores que las que se alcanzan en los seres humanos con la dosis terapéutica (ver "Datos de toxicidad preclínica").

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que presenten fatiga o vértigo durante el tratamiento con Sebivo® no deben conducir vehículos ni utilizar máquinas.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orusa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Cte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



REACCIONES ADVERSAS

Cerca de 1500 personas recibieron tratamiento en dosis de 600 mg diarios de telbivudine en los estudios clínicos. El análisis de reacciones adversas se basa principalmente en dos estudios (GLOBE 007 y NV-02B-015), donde 1699 pacientes con hepatitis B crónica recibieron tratamiento con 600 mg/día de telbivudine (n=847) o lamivudina (n=852), en doble ciego, durante 104 semanas. En dichos estudios, se observó un perfil de seguridad similar con ambos fármacos.

En todos los estudios clínicos de 104 semanas, telbivudine fue, en general, bien tolerada; la mayoría de los eventos adversos resultaron de gravedad leve o moderada. En los estudios GLOBE 007 y NV-02B-015) se registró un porcentaje de interrupción del tratamiento por causa de eventos adversos, progresión de la enfermedad clínica o falta de eficacia de 1,5% con telbivudine y 4,1% con la lamivudina.

La tabla 10 enumera las reacciones adversas que acontecieron en los estudios de 104 semanas de tratamiento en los estudios GLOBE 007 y NV-02B-015, ordenadas por órgano o sistema y frecuencia, aplicando la convención siguiente:

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 10. Reacciones adversas en pacientes con hepatitis B crónica tratados con 600 mg de telbivudine (registradas en los estudios de 104 semanas GLOBE 007 y NV- 02B-015).

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, cefalea.
Infrecuente	Neuropatía periférica
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Aumento de la amilasa sanguínea, diarrea, aumento de la lipasa, náuseas.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de alanina-aminotransferasa.
Infrecuentes	Aumento de aspartato-aminotransferasa.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Exantema.
Trastornos osteomusculares, del tejido conjuntivo y óseos	
Frecuentes	Aumento de la de creatina-fosfoquinasa sanguínea.
Infrecuentes	Miopatía, miositis, artralgia, mialgia.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Frecuentes	Cansancio
Infrecuentes	Malestar general

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orsola
Co-Directora Técnica - Tel. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Aumentos en los valores de concentración de Creatina Quinasa

Se registraron aumentos de la concentración de creatina-quinasa en ambos grupos de tratamiento. No obstante, la mediana de concentraciones de creatina-quinasa era mayor en los pacientes del grupo de telbivudine. En el análisis conjunto de GLOBE 007 y NV02B-015, al cabo de 104 semanas de tratamiento, se observaron aumentos de creatina-quinasa de grado 3 o 4 en el 12,6% de los pacientes tratados con telbivudine (n=847) y en el 4,0% de los pacientes del grupo de lamivudina. La mayoría de los aumentos fueron asintomáticos y, por lo general, las concentraciones de creatina-quinasa tendían a disminuir en la siguiente visita con el tratamiento continuo. Un análisis de los eventos clínicos adversos ocurridos en pacientes cuya concentración de creatina quinasa era elevada no indicó que hubiese diferencias significativas entre los pacientes de uno u otro grupo.

En un estudio abierto realizado en 2,206 pacientes chinos (CLDT600ACN03), se observaron aumentos de creatina-quinasa de grado 3/4 en el 3.1% de los pacientes tratados con telbivudine en la semana 52. [53, 54, 57]

Elevaciones transitorias de ALT La incidencia de elevaciones transitorias de alanina-aminotransferasa (ALT) fue similar en ambos grupos de tratamiento durante los primeros seis meses. Dichas elevaciones ocurrieron con menor frecuencia en ambos grupos después de la semana 24, siendo relativamente menos frecuentes en el grupo de telbivudine (2,0%) que en el de lamivudina (5,3%), como ilustra la tabla 11. Se recomienda la vigilancia periódica de la función hepática durante el tratamiento.

Tabla 11 Resumen de las elevaciones transitorias¹ de ALT por semestre en los estudios GLOBE 007 y NV-02B-015

	Telbivudine 600 mg (n = 847)	Lamivudina 100 mg (n = 852)
Total	4,8 %	7,9 %
Inicio hasta la semana 24	3,0 %	2,9 %
Semana 24 a 52	0,4 %	1,7 %
Semana 52 a 76	0,7 %	2,0 %
Semana 76 a 104	1,3 %	2,0 %
Semana 24 hasta el final del tratamiento	2,0 %	5,3 %

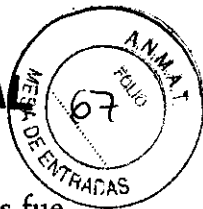
¹Elevaciones intermitentes de la actividad de la aminotransferasa más de diez veces mayores que el límite superior de la normalidad y más del doble que el valor inicial

Resultados a la semana 208

Después de 104 semanas de terapia con telbivudine, 78% de los pacientes (530/680) del estudio GLOBE 007 y 82% (137/167) de los pacientes del estudio NV-02B-015 se inscribieron en la extensión de estudio CLDT600A2303 para continuar con el tratamiento con telbivudine hasta 208 semanas. La población de seguridad prolongada en el estudio CLDT600A2303 consistió en 655 pacientes, incluyendo 518 pacientes del estudio GLOBE 007 y 137 pacientes del estudio NV-02B-015.

3585

ORIGINAL



El perfil global de seguridad del análisis del análisis acumulado hasta 104 y 208 semanas fue similar. Los aumentos en la concentración de creatina-quinasa de grado $\frac{3}{4}$ ocurrieron en 15.9% de pacientes (104/655) tratados con telbivudine en el estudio CLDT600A2303. La mayoría de los aumentos en la concentración de creatina-quinasa de grado $\frac{3}{4}$ fueron asintomáticos (74% de los pacientes sin ninguna reacción adversa relacionada con los músculos) y transientes (97.5% de los episodios duraron una o dos visitas (intervalo de visita 2-12 semanas) y 86.6% de los pacientes tuvieron uno o dos episodios). La mayoría de los aumentos en la concentración de creatina-quinasa (93.2%) fueron resueltas espontáneamente o regresaron a los valores basales. Se reportaron dos casos de miopatía y dos casos de miositosis en los 655 pacientes tratados con telbivudine. [53, 54].

Exacerbaciones de la hepatitis B tras la interrupción del tratamiento

En pacientes que interrumpieron el tratamiento contra la hepatitis B se han notificado exacerbaciones agudas graves de dicha enfermedad. Se tienen datos insuficientes sobre exacerbaciones postterapéuticas de la hepatitis B tras la interrupción del tratamiento con telbivudine (ver "ADVERTENCIAS").

Experiencia post marketing:

Las siguientes reacciones adversas por la medicación han sido identificadas en base a los reportes espontáneos post marketing, que están organizados por clase según sistema de órganos. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia.

Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y del hueso:

Se ha reportado muy raramente rabdomiolisis.

SOBREDOSIFICACION

No se han señalado casos de sobredosis con Sebivo®. Se han tolerado adecuadamente dosis de hasta 1800 mg diarios, tres veces mayores que la dosis diaria recomendada. No se ha determinado la dosis tolerada máxima de telbivudine. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Sebivo® y proporcionar un tratamiento general de apoyo apropiado, según corresponda.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar la medicación.

Conserve este prospecto. Quizás deba volver a leerlo.

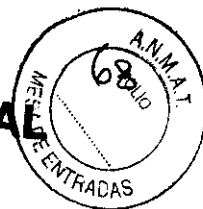
Este medicamento le ha sido prescrito únicamente para usted. No se lo dé a nadie más ni lo use para otras enfermedades.

Si necesita información adicional, consulte con el médico o farmacéutico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orzúa
Co-Directora Técnica - M.N. 5.575
Gle. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

3585

ORIGINAL



¿Qué es y para que se usa Sebivo®?

Sebivo® 600 mg comprimidos recubiertos

Sebivo® es provisto como comprimidos recubiertos. Cada comprimido contiene 600 mg telbivudine. Los comprimidos de Sebivo® son blancos a ligeramente amarillentos, ovalados, recubiertos con "LDT" impreso en un lado.

¿Que es Sebivo®?

Sebivo® pertenece al grupo de medicamentos llamados medicamentos antivirales, los cuales son usados para el tratamiento causado por virus.

¿Para qué se usa Sebivo®?

Sebivo® se usa para tratar adultos con infección crónica por el virus de Hepatitis B.

¿Cómo funciona Sebivo®?

La Hepatitis B es causada por infección con el virus de la Hepatitis B el cual se multiplica en el hígado y causa daño hepático. El tratamiento con Sebivo® reduce la cantidad del virus de la Hepatitis B en el cuerpo mediante el bloqueo de su crecimiento, resultando en un menor daño hepático y una mejora en la función hepática.

Si usted tiene alguna pregunta sobre como funciona Sebivo® o porqué este medicamento le ha sido prescripto, pregúntele a su médico.

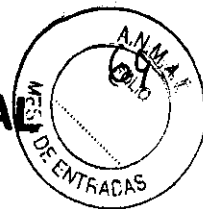
Antes de tomar Sebivo®

Siga todas las instrucciones del medico cuidadosamente. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

No tome Sebivo®

- Si usted es hipersensible (alérgico) a telbivudine o a alguno de los exipientes de Sebivo® listados al comienzo de este prospecto. Si usted piensa que puede ser alérgico, pregúntele a su medico.
- Si usted está siendo tratado con interferon pegilado alfa-2a, 180 microgramos una vez a la semana (vea "Tenga especial cuidado con Sebivo®" y "Cuando este tomando otros medicamentos")
- Si esto le aplica, díglele a su médico sin tomar Sebivo®.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

3585**ORIGINAL**

Tenga especial cuidado con Sebivo®

- Si usted tiene o ha tenido algún problema renal.
- Si usted está tomando algún medicamento que pueda afectar sus riñones. (Ver “Cuando esté tomando otros medicamentos”)
- Si usted ha tenido un trasplante de hígado.
- Si usted está infectado con VIH, hepatitis C o D.
- Si usted esta siendo tratado con otro tipos de interferon alfa (Vea “No tome Sebivo®” y “Cuando esté tomando otros medicamentos junto con Sebivo®”)

Si alguno de estos casos aplica a usted, dígaselo a su medico antes de tomar Sebivo®.

Medicamentos como Sebivo® (un análogo de nucleósido) puede causar exceso de ácido láctico en la sangre (acidosis láctica) y ensanchamiento del hígado (hepatomegalia) con grasa en el hígado (esteatosis). La acidosis láctica es rara pero tiene un efecto collateral serio el cual puede ser fatal. Si usted siente dolor muscular, dolor de estómago con nausea y vómitos, problemas al respirar, o se siente débil o cansado cuando está tomando Sebivo®, llame a su médico inmediatamente.

Sebivo®, como otros medicamentos en esta clase de drogas, puede causar dolor muscular persistente e inexplicable, debilidad muscular o sensibilidad muscular. En casos muy raros, los problemas musculares pueden ser serios incluyendo, rotura muscular (rabdomiolisis) la cual puede resultar en daño renal. Si usted siente dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad dígame a su medico de inmediato. Su médico revisará la condición de sus músculos y le dirá si usted puede continuar tomando Sebivo®.

Sebivo® no reduce el riesgo de infección a otros con el virus de Hepatitis B (VHB) a través del contacto sexual o exposición a sangre contaminada u otros fluidos del cuerpo. Por lo tanto, es importante seguir tomando las precauciones apropiadas para prevenir a otros de la infección con VHB. Nunca compartir agujas. No compartir items personales que puedan tener sangre u otro fluido corporal en ellos, como cepillos de dientes o maquinas de cortar. Una vacuna está disponible para prevenir la infección con VHB.

Puede tomar Sebivo® con comida y bebida

Puede tomar Sebivo® con o sin comida.

Ancianos (65 años y más)

No se recomienda el uso de Sebivo® en chicos menores de 16 años de edad.

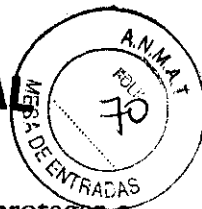
Mujeres embarazadas

No usar Sebivo® durante el embarazo a menos que su doctor lo recomiende. Si usted está embarazada o piensa que lo está, dígaselo a su médico antes de tomar Sebivo®. Su médico discutirá con usted los riesgos potenciales de tomar Sebivo® durante el embarazo.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Eisa Orusa
Co-Directora Técnica - M.N. 13.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Acreditada

358

ORIGINAL



Si usted tiene hepatitis B y queda embarazada, díglele a su médico como usted puede proteger a su bebé. Se desconoce si Sebivo® reduce el riesgo de pasarle su virus de la Hepatitis B a su bebé prematuro.

Lactancia

No amamantar durante el tratamiento con Sebivo®. Díglele a su médico si usted está amamantando.

Conducción y uso de maquinas.

No hay recomendaciones específicas.

Está tomando otros medicamentos junto con Sebivo®?

Por favor díglele a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otro medicamento, incluyendo los medicamentos sin receta.

Sebivo® se elimina del cuerpo primeramente vía los riñones en la orina. Es por esto particularmente importante decirle a su doctor o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente algún medicamento, ya que algunos pueden afectar sus riñones.

No tome Sebivo® si usted está siendo tratado con interferon pegilado alfa-2a, 180 microgramos una vez a la semana (vea "No tome Sebivo®"). Esta combinación puede aumentar el riesgo de desarrollar neuropatía periférica (confusión, hormigueo, y/o sensaciones de quemado en los brazos y/o piernas). Díglele a su médico o farmacéutico si usted está siendo tratado con otros tipos de alfa interferones para la hepatitis crónica B o C.

Como tomo Sebivo®?

Siempre tome Sebivo® exactamente como su médico se lo ha aconsejado. Debería revisar con su médico o farmacéutico si no está seguro.

¿Cuál es la dosis habitual?

Sebivo® 600 mg comprimidos recubiertos

La dosis diaria usual de Sebivo® es un comprimido de 600 mg por día. Tal vez necesite tomar Sebivo® menos frecuentemente si usted tiene problemas en los riñones. Siga las instrucciones de su médico.

Díglele a su médico si usted tiene, o ha tenido algún problema renal.

Cuándo y cómo tomo Sebivo®?

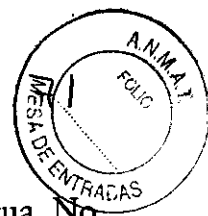
Sebivo® 600 mg comprimidos recubiertos

Tomar un comprimido de Sebivo® 600 mg una vez al día, a la misma hora cada día.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

3585

ORIGINAL



El comprimido puede ser tomado con o sin comida. Trague el comprimido entero con agua. No lo mastique, parta o aplaste el comprimido.

Cuanto tiempo tomo Sebivo®?

No cambie su dosis o pare de tomar Sebivo® sin hablar con su médico. Tome Sebivo® todos los días o como fue prescripto y continúe el tratamiento exactamente como su médico le ha dicho.

Su médico le hará revisiones regulares para asegurarse que Sebivo® está haciendo el efecto deseado.

Sus síntomas de Hepatitis B pueden empeorar o llegar a ser serios si usted para de tomar Sebivo®.

Si ha tomado una dosis mayor de la necesaria

Si usted ha tomado mucho Sebivo®, o si alguien más accidentalmente toma sus comprimidos de Sebivo®, vaya a su doctor o hospital de inmediato. Lleve el paquete con usted y muéstrelo a su médico.

Si se omite una dosis

Si usted se olvida de tomar Sebivo®, tómelo tan pronto como recuerde y luego tome su siguiente dosis en su tiempo normal. De todas formas, si es la hora de su próxima dosis, saltee la dosis que se olvidó y tome la siguiente dosis a la hora normal.

No tome una doble dosis para compensar una dosis olvidada. Esto puede aumentar la chance de que tenga efectos colaterales indeseados. Pregúntele a su médico o farmacéutico si usted no está seguro que hacer.

Efectos cuando se termina el tratamiento con Sebivo®

No se quede sin Sebivo®. No termine de tomar Sebivo® a menos que su médico se lo diga. Su infección por el virus de la Hepatitis B puede empeorar o llegar a ser muy seria cuando deje de tomar Sebivo®. Su médico revisará su estado de salud y le hará análisis de sangre regulares para revisar su hígado después que haya terminado con el tratamiento con Sebivo®. Cuéntele a su médico inmediatamente si tiene algún síntoma nuevo o inusual después de haber finalizado el tratamiento con Sebivo®.

Posibles efectos colaterales

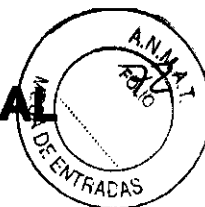
Sebivo® puede causar los siguientes efectos colaterales.

Como otros medicamentos, Sebivo® puede tener efectos colaterales. La mayoría de estos efectos colaterales son casi siempre leves a moderados, y generalmente temporarios.

Comunes (probablemente afectan de 1 a 10 de cada 100 pacientes)

- Mareo, dolor de cabeza
- Diarrea, náusea
- Alergia en la piel
- Fatiga

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elise Grise
Co-Directora Técnica - VON - 5375
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



- Análisis de sangre mostrando niveles elevados de enzimas hepáticas, amilasa, lipasa o creatinina quinasa
- *Infrecuentes (probablemente afectan de 1 a 10 de cada 1000 pacientes)*
- Dolor de mandíbula
- Dolor muscular, debilidad muscular, sensibilidad muscular, miositis (inflamación de los músculos)
- Neuropatía periférica (confusión, hormigueo, y o sensaciones de quemado en los brazos y/o piernas).
- Malestar

Muy raros (probablemente afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes)

En casos muy raros, los problemas musculares pueden ser serios, incluyendo rotura de músculo (rabdomiolisis) los cuales pueden resultar en daño renal. Si usted siente dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, dígame a su médico de inmediato.

Si alguno de estos efectos colaterales persiste o sigue molestando, dígame a su médico.

Si usted nota cualquier otro efecto colateral no mencionado en este prospecto, dígame a su médico o farmacéutico.

Como conservar Sebivo®

- No tomar Sebivo® después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.
- No use ningún envase de Sebivo® que esté dañado o muestre señales de manipulación.
- Conservar en el envase original

PRESENTACION:

Envases conteniendo 7, 14, 28, 56 y 84 comprimidos recubiertos

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse CH-4332, Stein, Suiza

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nro. 53.634

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

Ultima revisión CDS: 1/12/2011

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orzua
Co-Directora Técnica - C.A.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

SEBIVO®**TELBIVUDINE**

Solución oral

Venta bajo receta

Solución Oral: Industria Francesa

FORMULA

Cada mL de solución oral contiene:

Telbivudine..... 20 mg

Excipientes: ácido cítrico anhidro, ácido benzoico, sabor a fruto de la pasionaria (maracuyá), sacarina sódica, hidróxido de sodio, agua purificada..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral para uso sistémico.

Código ATC: J05A F11

INDICACIONES

Sebivo® está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes que presentan signos de replicación viral e inflamación hepática activa.

Esta indicación se basa en las respuestas virológicas, serológicas, bioquímicas e histológicas obtenidas en pacientes adultos con hepatitis B crónica HBeAg positiva y HBeAg-negativa.

Los siguientes puntos deberían ser considerados cuando se inicia la terapia con Sebivo® [53]:

- Para pacientes con HBeAg-positivo, el tratamiento con Sebivo® solo debería iniciarse en pacientes con valores basales ADN VHB $< 9 \log_{10}$ copias/mL y valores basales de ALT $\geq 2 \times$ LSN.
- Para pacientes con HBeAg-negativo, el tratamiento con Sebivo® solo debería iniciarse en pacientes con valores basales ADN VHB $< 7 \log_{10}$ copias/mL.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES***Acción Farmacológica***

Telbivudine es un análogo nucleósido sintético de la timidina, con actividad contra la ADN-polimerasa del virus de la hepatitis B (VHB). Tras ser fosforilada eficientemente por quinasas celulares se convierte en el trifosfato activo, cuya vida media intracelular es de 14 horas. Telbivudine-5'-trifosfato inhibe la ADN-polimerasa (transcriptasa reversa) del VHB al competir con el sustrato natural, la timidina-5'-trifosfato. Cuando telbivudine-5'-trifosfato se incorpora al ADN viral pone fin a la cadena de ADN e inhibe la replicación del VHB. Telbivudine inhibe la síntesis de ambas cadenas del VHB, con preferencia por la segunda ($CE_{50}=0,4-1,3 \mu M$ y $CE_{50}=0,12-0,24 \mu M$, para la primera y segunda cadena, respectivamente). En cambio, telbivudine-5'-trifosfato, en concentraciones de hasta $100 \mu M$, no inhibe las ADN polimerasas celulares humanas α , β o γ . En ensayos relacionados con el contenido de ADN y la función y estructura de las mitocondrias humanas telbivudine no ejerció efectos tóxicos apreciables en concentraciones de hasta $10 \mu M$, ni aumentó la síntesis de ácido láctico *in vitro*.

3585

ORIGINAL



Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de telbivudine en la línea celular 2.2.15 de hepatoma humano que expresaba el VHB, y en hepatocitos primarios de patos infectados por el virus de la hepatitis B del pato. La concentración de telbivudine capaz de inhibir eficazmente el 50% de la síntesis viral (CE_{50}) en ambos sistemas fue de 0,2 μ M aproximadamente. La actividad antiviral de telbivudine es específica del virus de la hepatitis B y de los hepadnavirus relacionados. No se detectó actividad alguna contra diversos virus de genoma ARN y ADN, como el virus de la inmunodeficiencia humana VIH de tipo 1 ($CE_{50} > 200 \mu$ M), ni se evaluó su falta de actividad contra el VIH en los ensayos clínicos.

En estudios de 4 y 12 semanas de duración realizados en marmotas (*Marmota monax*) infectadas por hepadnavirus, un importante modelo animal para estudiar el VHB, telbivudine redujo significativamente las concentraciones de ADN viral. En un plazo de 28 días, tras administrar dosis orales de 10 mg/Kg/día, las concentraciones plasmáticas de ADN viral disminuyeron unos 8 $\log_{10}$ hasta ser indetectables (< 300 copias/mL por PCR). Tras interrumpir la administración de telbivudine, recrudeció nuevamente la carga viral en el curso de cuatro semanas. Cuando se administraron dosis reducidas de telbivudine por vía oral (1 mg/Kg/día) a marmotas durante 12 semanas, se observó una reducción de la carga viral de por lo menos 6 $\log_{10}$ en todos los animales tratados con telbivudine.

Resistencia *in vitro*

Se evaluó la actividad de telbivudine en ensayos celulares frente a diversas variantes genómicas de VHB asociadas con resistencia a lamivudina y adefovir en pacientes con infección por el VHB. El mutante M204V constituye un intermedio clave en la aparición de la cepa L180M/M204V resistente a lamivudina. En cepas de VHB resistentes a lamivudina portadoras de la mutación M204I o de la mutación doble L180M/M204V la sensibilidad fenotípica a telbivudine es por lo menos unas 1049 veces menor.

En los cultivos celulares, telbivudine presenta actividad dos veces mayor contra virus de la hepatitis B que contenían la mutación N236T y una actividad normal contra virus de la hepatitis B portadores de la mutación A181T, la forma más frecuente de resistencia a adefovir que se observa en los pacientes con infección por el VHB.

En los pacientes con infección por el VIH-1, los análogos nucleósidos, como la lamivudina y el entecavir, pueden generar cepas de VIH farmacorresistentes (M184V) por mutación en la región YMDD. Telbivudine no presenta actividad contra el VIH-1 en cultivos celulares. Su ausencia de actividad contra el VIH no ha sido evaluada en los ensayos clínicos.

Experiencia clínica

La seguridad y la eficacia de Sebivo® fueron evaluadas durante 104 semanas en 2 ensayos clínicos controlados con un fármaco de referencia en los que participaron 1699 pacientes con hepatitis B crónica ("GLOBE" 007 y NV-02B-015). Los pacientes del estudio eran de 16 años de edad o mayores, padecían de hepatitis B crónica, presentaban signos de infección por el VHB con replicación viral (HBsAg positivos, HBeAg-positivos o HBeAg-negativos, ADN de VHB detectable por PCR), concentraciones elevadas de ALT iguales o más de 1,3 veces superiores al límite superior de lo normal (LSN) e inflamación crónica en la biopsia de hígado compatible con una hepatitis crónica de origen viral.

Estudio GLOBE 007

El estudio GLOBE 007 fue un ensayo de fase III, multinacional, aleatorizado, doble ciego, en el que se compararon los efectos de 600 mg diarios de telbivudine frente a 100 mg diarios de lamivudina por un período de tratamiento de hasta 104 semanas en 1367 pacientes HBeAg-positivos y HBeAg-negativos con hepatitis B crónica que nunca antes habían recibido terapia

nucleosídica. El análisis principal de datos se llevó a cabo cuando todos los pacientes cumplieron las 52 semanas de tratamiento.

Pacientes HBeAg-positivos: la edad media fue de 32 años, el 74% sexo masculino, el 82% raza asiática, el 12% raza blanca y el 6% había recibido tratamiento previo con interferón α . Al inicio, los pacientes presentaban una media de puntuaciones Knodell de actividad necroinflamatoria ≥ 7 , la media de concentraciones plasmáticas de ADN de VHB, determinada por el ensayo de PCR COBAS Amplicor® de Roche, era de 9,52 $\log_{10}$ copias/mL, y la media de concentraciones plasmáticas de ALT cerca de 153 UI/litro. Las muestras de biopsia hepática anterior y posterior fueron adecuadas en el 86% de los pacientes.

Pacientes HBeAg-negativos: la edad media fue de 43 años, el 79% sexo masculino, el 65% raza asiática, el 23% raza blanca y el 11% había recibido tratamiento previo con interferón α . Al inicio, los pacientes presentaban una media de puntuaciones Knodell de actividad necroinflamatoria ≥ 7 , la media de concentraciones plasmáticas de ADN de VHB, determinada por el ensayo de PCR COBAS Amplicor® de Roche, era de 7,54 $\log_{10}$ copias/mL, y la media de concentraciones plasmáticas de ALT cerca de 140 UI/litro. Las muestras de biopsia hepática anterior y posterior fueron adecuadas en el 92% de los pacientes.

GLOBE 007-Resultados clínicos a la semana 52

Los criterios de eficacia clínicos y virológicos se evaluaron por separado en las poblaciones de pacientes HBeAg-positivos y HBeAg-negativos del estudio 007. El criterio principal de respuesta terapéutica al cabo de 52 semanas es una variable serológica compuesta que exige la supresión del ADN de VHB a $< 5 \log_{10}$ copias/mL, además de la ausencia de HBeAg plasmático o la normalización de la ALT. Los criterios secundarios fueron la respuesta histológica, la normalización de ALT y diversas variables de eficacia antiviral.

En pacientes HBeAg-positivos, telbivudine fue superior a la lamivudina en cuanto a la respuesta terapéutica (75,3% frente al 67,0% de respuesta; $p=0,0047$). En pacientes HBeAg-negativos, telbivudine no resultó inferior a la lamivudina (75,2% frente a 77,2% de respuesta; $p=0,6187$).

La tabla 1 muestra los criterios de valoración virológicos, bioquímicos y serológicos elegidos. En ambas poblaciones de pacientes HBeAg-positivos y HBeAg-negativos, telbivudine fue superior a la lamivudina en cuanto a la eficacia antiviral, a juzgar por la supresión del ADN de VHB. Telbivudine logró una mayor reducción de carga viral que la lamivudina y eso solamente al cabo de 12 semanas en los pacientes HBeAg-positivos ($p=0,0157$) y de 8 semanas en los pacientes HBeAg-negativos ($p=0,0242$).

Tabla 1. Criterios de valoración virológicos, bioquímicos y serológicos a la semana 52 (estudio GLOBE 007)

Parámetro de respuesta	HBeAg-positivos (n = 921)		HBeAg-negativos (n = 446)	
	Telbivudina 600 mg (n = 458)	Lamivudina 100 mg (n = 463)	Telbivudina 600 mg (n = 222)	Lamivudina 100 mg (n = 224)
Reducción de ADN de VHB desde el inicio ($\log_{10}$ copias/ml) (Media $\pm$ EEM) ^{1,2}	-6,45 (0,11) *	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13) *	-4,40 (0,13)
Pacientes ADN-VHB-negativos por PCR (en %)	60 % *	40 %	88 % *	71 %
Normalización de ALT ³	77 %	75 %	74 %	79 %
Seroconversión de HBeAg ⁴	23 %	22 %	ND	ND
Ausencia de HBeAg ⁴	26 %	23 %	ND	ND



1 Ensayo de PCR COBAS Amplicor® de Roche (límite inferior de cuantificación{LIC} ≤ 300 copias/mL).

2 HBeAg-positivos: n = 443 y 444, HBeAg-negativos: n = 219 y 219, en ambos grupos de telbivudine y lamivudina, respectivamente. Las diferencias de población se deben a que se excluyeron las observaciones posteriores a la interrupción del tratamiento debido a la eficacia e instauración de medicamentos contra el VHB que no eran los de estudio.

3 HBeAg-positivos: n = 440 y 446, HBeAg-negativos: n = 203 y 207, en ambos grupos de telbivudine y lamivudina, respectivamente. Se evaluó la normalización de ALT solamente en los pacientes con ALT > LSN al inicio.

4 n = 432 y 442, en los grupos de telbivudine y lamivudina, respectivamente. Se evaluó la seroconversión y la ausencia de HBeAg solamente en los pacientes con cantidades detectables de HBeAg al inicio. *p < 0,0001.

Respecto al criterio secundario de respuesta histológica, telbivudine fue superior a la lamivudina en los pacientes HBeAg-positivos, como indica la tabla 2. En los pacientes HBeAg-negativos, telbivudine no fue estadísticamente inferior a la lamivudina aplicando el mismo criterio.

Tabla 2. Mejoría histológica y cambio de puntuación en la escala de fibrosis de Ishak a la semana 52 (estudio GLOBE 007).

	HBeAg-positivos (n = 921)		HBeAg-negativos (n = 446)	
	Telbivudina 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudina 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudina 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudina 100 mg (n = 207) ¹
Respuesta histológica²				
Mejoría	71 %*	61 %	71 %	70 %
Ausencia de mejoría	17 %	24 %	21 %	24 %
Puntuación en la escala de fibrosis de Ishak³				
Mejoría	42 %	47 %	49 %	45 %
Sin cambios	39 %	32 %	34 %	43 %
Deterioro	8 %	7 %	9 %	5 %
Biopsia ausente a la semana 52	12 %	15 %	9 %	7 %
¹ Pacientes que recibieron más de una dosis del fármaco de estudio, con biopsias hepáticas iniciales evaluables y puntuación inicial del índice de actividad histológica de Knodell (puntuación HAI) >3				
² La respuesta histológica se definió como una disminución igual o superior a dos puntos en la puntuación de actividad necroinflamatoria de Knodell con respecto al valor inicial, sin deterioro de la puntuación de fibrosis de Knodell.				
³ En la puntuación de fibrosis de Ishak, la mejoría se definió como una reducción igual o superior a un punto en la puntuación de fibrosis de Ishak con respecto al inicio a la semana 52.				
*p = 0,0024.				

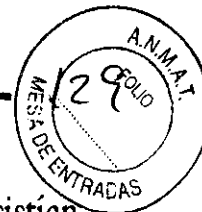
GLOBE 007-Resultados clínicos a la semana 104

Por lo general, en el grupo de telbivudine los resultados clínicos a la semana 104 coincidieron con los de la semana 52, lo cual demuestra la constancia de las respuestas de eficacia en ese grupo con la continuidad del tratamiento.

Entre los pacientes HBeAg-positivos, la respuesta terapéutica (63% frente a 48%; p < 0,0001) y las variables secundarias más importantes (reducción media del ADN de VHB [en log₁₀]: -5,74 frente a -4,42, p < 0,0001; negatividad por RCP: 56% frente a 39%, p < 0,0001; y normalización de ALT media: 70% frente a 62%) revelaron una amplia diferencia entre la telbivudine y la lamivudina a la semana 104, respectivamente. Se observaron asimismo porcentajes de desaparición de HBeAg (35% frente a 29%) y de seroconversión (30% frente a 25 %) proporcionalmente mayores con la telbivudine, respectivamente. Los pacientes aptos para recibir interferón (cribado: ALT $\geq 2 \times$ LSN; n=320) respondieron al tratamiento con telbivudine mejor que la población general de pacientes HBeAg-positivos en todas las categorías, y hubo una significativamente mayor proporción de pacientes que logró la seroconversión del HBeAg a la semana 104 en el grupo de telbivudine que en el grupo de

3585

ORIGINAL



lamivudina (36% frente a 28%, respectivamente). Los porcentajes de seroconversión persistían 52 semanas después del tratamiento en la mayoría de los pacientes HBeAg-positivos que interrumpieron la terapia por motivos de eficacia.

Entre los pacientes HBeAg-negativos, la diferencia de respuesta terapéutica (78% frente a 66 %) y las variables secundarias más importantes (reducción media del ADN de VHB [en $\log_{10}$]: -5,00 frente a -4,17, y la negatividad por RCP: 82% frente a 57%; $p < 0,0001$) fueron sistemáticamente altas en el grupo de telbivudine a la semana 104. Los porcentajes de normalización de ALT (78% frente a 70%) siguieron siendo proporcionalmente mayores a la semana 104.

Entre los pacientes cuyas concentraciones de ADN de HBV no eran detectables o cuyas cifras de ALT se habían normalizado al cabo de 24 semanas se observaron con mayor frecuencia seroconversiones de antígeno e, concentraciones no detectables de ADN de HBV, normalizaciones de ALT y una minimización de la resistencia al cabo de uno o dos años.

Estudio NV-02B-015

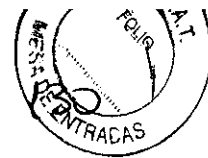
El estudio NV-02B-015 fue un ensayo clínico de fase III, con aleatorización y doble ciego, en el que se comparó la telbivudine (600 mg al día) con la lamivudina (100 mg al día) durante un período terapéutico de 104 semanas en 332 pacientes chinos HBeAg-positivos y HBeAg-negativos afectados de hepatitis B crónica que nunca habían recibido un tratamiento nucleosídico. El criterio principal de eficacia fue la reducción de la concentración plasmática del ADN de VHB al cabo de 52 semanas (reducción [en $\log_{10}$ de copias/mL] de la concentración plasmática de ADN de VHB con respecto a los valores iniciales). La respuesta terapéutica fue un criterio de valoración secundario.

ESTUDIO NV-02B-015-Resultados a la semana 52

Los resultados virológicos, bioquímicos y serológicos seleccionados se muestran en la Tabla 3. Los resultados de Eficacia del estudio NV-02B-015 son consistentes con los del estudio GLOBE 007 en la semana 52.

Tabla 3 Criterios virológicos, bioquímicos y serológicos y respuesta terapéutica a la semana 52 (NV-02B-015)

Parámetro de respuesta	HBeAg-positivos (n= 290)		HBeAg-negativos (n=42)	
	Telbivudine 600 mg (n=147)	Lamivudina 100 mg (n=143)	Telbivudine 600 mg (n=20)	Lamivudina 100 mg (n=22)
Reducción del ADN de VHB respecto al inicio ($\log_{10}$ de copias/mL) (media $\pm$ EEM) ^{1,2}	-6,33 (0,18)	-5,49 (0,18)	-5,49 (0,40)	-4,81 (0,38)
Porcentaje de pacientes sin ADN de VHB, por RCP	67 % *	38 %	85 %	77 %
Normalización de ALT ²	87 %	75 %	100 %	78 %
Seroconversión de HBeAg ³	25 %	18 %	ND	ND
Desaparición de HBeAg ³	31 %	20 %	ND	ND
Respuesta terapéutica	85 % *	62 %	100 %	82 %
1 Ensayo COBAS Amplicor® de Roche (LLOQ$\leq$300 copias/mL). 2 n= 142 y 135, en los grupos tratados con telbivudine y lamivudina, respectivamente. Se evaluó la normalización de ALT solamente en los pacientes cuyas cifras de ALT eran mayores que el límite superior de la normalidad al inicio. 3 n = 138 en ambos grupos de telbivudine y lamivudina. Se evaluó la seroconversión y la desaparición de HBeAg solamente en los pacientes cuyas concentraciones de HBeAg eran detectables al inicio. * $p < 0,0001$				



ORIGINAL

3585

Estudio NV-02B-015-Resultados clínicos a la semana 104

Entre los pacientes HBeAg-positivos, los resultados respecto a la respuesta terapéutica (66% frente a 41%; $p < 0,0001$), la reducción media de la concentración de ADN de VHB en $\log_{10}$ (-5,47 frente a -3,97; $p = 0,0001$), la negatividad por RCP (58% frente a 34%; $p < 0,0001$), la normalización de ALT (73% frente a 59%), la desaparición de HBeAg (40% frente a 28%) y la seroconversión de HBeAg (29% frente a 20%) fueron siempre mejores con telbivudine.

Pese al pequeño número de pacientes HBeAg-negativos del estudio ($n=42$), los resultados obtenidos a la semana 104 siguen siendo favorables a telbivudine (respuesta terapéutica: 90% frente a 68%, reducción media de la concentración de DNA de VHB en $\log_{10}$: -5,59 frente a -4,20, negatividad por RCP: 90% frente a 68%, y normalización de ALT: 95% frente a 78%).

Estudio CLDT600A2303- Resultados Clínicos hasta la semana 208 [53, 54, 55]

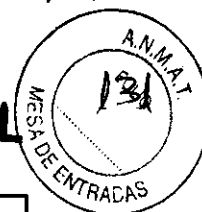
El estudio CLDT600A2303 es una extensión del estudio abierto de 104 semanas hasta 208 semanas de tratamiento continuo con telbivudine en pacientes que fueron previamente tratados en los estudios GLOBE 007 y NV-02B-015. Se analizó un subgrupo de 502 pacientes (293 HBeAg-positivo y 209 HBeAg-negativo, excluyendo aquellos con rebrote viral y resistencia genotípica confirmada al comienzo del estudio CLDT600A2303). En la semana 156 y 208, la mayoría de los pacientes mantuvieron niveles de ADN de VHB indetectables (< 300 copias/ml) y valores normales de ALT.

Pacientes con niveles ADN de VHB indetectables en la semana 24 tuvieron mejores resultados en las semanas 156 y 208. (Tabla 4).

En 293 pacientes HBeAg-positivos la tasa de seroconversión acumulada de HBeAg aumentó con la duración del tratamiento: 27.6% en la semana 52, 41.6% en la semana 104, 48.5% en la semana 156 y 53.2% en la semana 208. Se observaron tasas mayores de seroconversión en pacientes HBeAg- positivos que habían alcanzado niveles de ADN de VHB en la semana 24 (40.1% en la semana 52, 52.5% en la semana 108, 59.3% en la semana 156 y 65.4% en la semana 208) (Tabla 4)

Tabla 4-Criterios de corte virológicos, bioquímicos y serológicos hasta la semana 208 (CLDT600A2303)

	Semana 52	Semana 104	Semana 156	Semana 208
Pacientes HBeAg-positivo (N=293)				
ADN de VHB indetectable mantenido (< 300 copias/ml)	70.3%	77.3%	75.0%	76.2%
ADN de VHB indetectable mantenido (< 300 copias/ml) con ADN de VHB indetectable en la semana 24 ($n= 162$)	99.4%	94.9%	86.7%	87.9%
Tasas de serconversión acumulada de HBeAg	27.6 %	41.6 %	48.5%	53.2%
Tasas de seroconversión acumulada en pacientes con ADN de VHB indetectable en la semana 24 ($n= 162$)	40.1 %	52.5 %	59.3%	65.4%
Normalización de ALT mantenida	81.4 %*	87.5 %	82.9 %	86.4 %
Pacientes HBeAg-negativo (N=209*)				
ADN de VHB indetectable mantenido (< 300 copias/ml)	95.2%	96.5%	84.7%	86.0%
ADN de VHB indetectable mantenido (< 300 copias/ml) con ADN de VHB indetectable en la semana 24 ($n= 179$)	97.8%	96.5%	86.7%	87.5%



Normalización de ALT mantenida	80.3%	89.0%	83.5%	89.6%
--------------------------------	-------	-------	-------	-------

Respuesta histológica del hígado- Estudio CLDT600ACN04E1 [53,54,55]

En el estudio CLDT600ACN04E1, 57 pacientes con biopsias de hígado bilaterales en estado basal y después de 5 años de tratamiento con telbivudine fueron evaluados por daños en el tejido del hígado. La necroinflamación Knodell y los valores de fibrosis Ishak mostraron una mejora estadísticamente significativa versus el estado basal (Tabla 5). Después del tratamiento el 98.2% de los pacientes no tuvieron o tuvieron una mínima necroinflamación en el hígado (valor de necroinflamación Knodell ≤ 3), y 84.2% de los pacientes no tuvieron o tuvieron mínima fibrosis de hígado (valor de fibrosis Ishak ≤ 1).

Tabla 5- Mejora histológica en pacientes después de 5 años de tratamiento con Telbivudine

N=57	Media del Estado Basal	Post Tratamiento	Reducción de la media del estado basal al post tratamiento	P
Valor de necroinflamación Knodell	7.6 (2.9)	1.4 (0.9)	6.3 (2.8)	≤ 0.0001
Valor de fibrosis Ishak	2.2 (1.1)	0.9 (1.0)	1.3 (1.3)	≤ 0.0001

Durabilidad de la respuesta sin tratamiento- CLDT600A2303 [53, 54]

El estudio CLDT600A2303 incluyó seguimiento sin tratamiento hasta 59 pacientes HBe Ag positivos de los estudios GLOBE 007 y NV-02B-015. Estos pacientes habían completado ≥ 52 semanas de tratamiento con telbivudine, y habían mostrado pérdida de HBeAg por ≥ 24 semanas con ADN de VHB $< 5 \log_{10}$ copias/ml en la última visita durante el tratamiento. El promedio de la duración del tratamiento fue 104 semanas

Después de un seguimiento sin tratamiento de una mediana de 120 semanas, la mayoría de los pacientes mostraron pérdida sostenida de HBeAg (83.3%), y seroconversión sostenida de HBeAg (79.2%). Pacientes con seroconversión sostenida de HBeAg tuvieron una media de ADN de VHB de $3.3 \log_{10}$ copias/ml; y 73.7% tuvieron ADN de VHB $< 4 \log_{10}$ copias/ml.

Tasa de Filtrado Glomerular (TFG)- Estudios GLOBE 007 y CLDT600A2303 [53, 54]

El análisis de la tasa de filtrado glomerular de GLOBE 007 y CLDT600A2303 no mostró toxicidad renal con el tratamiento con telbivudine.

La función renal mejoró rápidamente durante las 104 semanas de tratamiento (Tabla 6)

Particularmente la mayoría de los pacientes (72.3%) con TFG basal entre 60 y 90 mL/min cambiaron a >90 mL/min/1.73 m². La mejora en la función renal continuó con un aumento promedio de 14.9 mL/min/1.73 m² a las 208 semanas vs el estado basal.

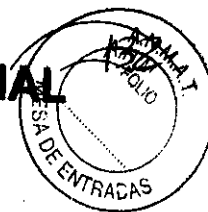


Tabla 6-Mejora en la TFG en pacientes con tratamiento con telbivudine

Duración del Tratamiento	Estudio		Número de Pacientes	Media EB TFG (MDRD)	Cambio de TFG desde el EB	% de pacientes con TFG basal con un cambio de 60-90mL/min a >90mL/min
1 año	GLOBE 007	LTD	680	98.3	5.1 ^a	61.7% (n=256)
		LAM	687	99.8	-1.0 ^a	-
2 años	GLOBE 007	LDT	680	98.3	6.7 ^a	72.3% (n=256)
		LAM	687	99.8	-1.8 ^a	-
4 años		LDT	511	95 ^b	14.9	

^a Ultimo cambio promedio, Telbivudine (LDT) vs Lamivudina (LAM), P <0,0001

^b Basado en 655 pacientes con valores basales de TFG disponibles

Monitoreo del ADN de VHB en la semana 24- Estudio CLDT600A2410 [53,54, 56]

El estudio CLDT600A2410 evaluó la adición de tenofovir 300 mg una vez al día a pacientes con HBeAg positivo con telbivudine 600 mg una vez al día.

En la semana 24, el ADN de VHB fue indetectable en 54% de los pacientes (55/101); se continuó con la monoterapia con telbivudine en estos pacientes. En los 46 pacientes remanentes, se agregó tenofovir a telbivudine en la semana 24.

En la semana 52, 93% (94/101) tuvieron ADN de VHB indetectable, 38% seroconversión de HBeAg, y 6% pérdida de HBsAg. En la semana 52 el ADN de VHB fue indetectable en todos los 55 pacientes que continuaron con la monoterapia con telbivudine. El agregado de tenofovir a la monoterapia con telbivudine en 46 pacientes con ADN de VHB detectable en la semana 24 resultó en un nuevo descenso en el ADN de VHB de 1.71 log₁₀ copias/ml. En la población total (n=101), no se ha reportado rebrote viral (1 log arriba nadir) o resistencia durante las 52 semanas.

De los 46/101 pacientes con ADN de VHB detectable en la semana 24, 12/46 pacientes tuvieron ADN de VHB basal < 9 log₁₀ copias/m. Todos los 12 pacientes lograron niveles de ADN de VHB indetectable en la semana 52.

Estudio NV-02B-018

El estudio NV-02B-018 es un ensayo clínico de fase IIIb, con aleatorización y sin ciego, multicéntrico, en el que se comparó telbivudine (600 mg una vez al día) con el adefovir (en forma de dipivoxilo, 10 mg una vez al día) durante un periodo terapéutico de 52 semanas en 135 sujetos adultos con hepatitis B crónica compensada HBeAg-positiva. El criterio de valoración principal fue la reducción de la concentración plasmática de ADN de VHB con respecto al inicio a la semana 24 (se hizo una segunda comparación a la semana 52).

Los pacientes tenían 32 años de edad en promedio, el 76% eran varones, el 92%, asiáticos, el 4%, blancos y el 1% había recibido previamente un tratamiento con interferón α. Al inicio, el 95% de los sujetos padecía hepatitis B crónica confirmada por diagnóstico desde hacía 9 años o más, la concentración plasmática de ADN de VHB determinada mediante el ensayo de RCP

Novartis Argentina S.A.

Form. Elsa Drose

Co-Directora Técnica: A.M. 15.575

Gte. de Asesor. Regulatorios

Aprobada

COBAS Amplicor® de Roche era 9,67 log₁₀ de copias/mL y la concentración plasmática media de ALT igual a 173 UI/litro.

A la semana 24, la reducción media de la concentración plasmática de ADN de VHB respecto al inicio era de -6,29 log₁₀ de copias/mL con telbivudine (n=45) y de -4,92 log₁₀ de copias/mL con el adefovir (en forma de dipivoxilo) (n=90).

Resistencia clínica

Tasas de resistencia genotípica [53,54]

Datos del año 1 y 2 del estudio 007 GLOBE considerando las características basales de la subpoblación y el ADN del VHB en la semana 24, y excluyendo pacientes con ADN de VHB detectable al comienzo del año 2.

Tasas de resistencia genotípica acumuladas fueron evaluadas en pacientes del estudio 007 GLOBE (n=680) por factores basales (ADN de VHB < 9 log₁₀ copias/ml y ALT ≥ 2x LSN para HBeAg positivo; ADN de VHB < 7 log₁₀ copias/ml para HBeAg negativo) donde solo los pacientes con ADN de VHB indetectable en la semana 24 y a comienzo del año 2 fueron incluidos. En la semana 52, las tasas de resistencia fueron 0% para ambos pacientes HBeAg-positivo y HBeAg-negativo; en la semana 104, las tasas de resistencia fueron 1.8% para pacientes HBeAg-positivo y 2.4% para pacientes HBeAg-negativo. (Tabla 7)

Tabla 7: Respuestas de Eficacia y tasas de resistencia en las semanas 52 y 104 para factores basales y respuestas durante el tratamiento en la semana 24 (007 GLOBE)

	HBeAg-positivo ¹	HBeAg-negativo ²
Año 1/semana 52	n = 57	N = 86
ADN de VHB sérico indetectable	96.5%	97.7%
Seroconversión de HBeAg	39.6%	-
Resistencia Genotípica	0%	0%
Año 2/semana 104³	n = 55	n = 84
ADN de VHB sérico indetectable	90.9%	92.9%
Seroconversión de HBeAg	53.2%	-
Resistencia Genotípica acumulada	1.8%	2.4%

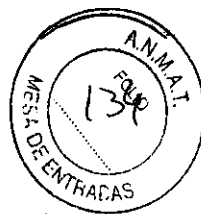
¹ Los pacientes HBeAg positivo con ADN de HBV basal < 9 log₁₀ copias/ml, ALT basal ≥ 2x LSN, y ADN de HBV indetectable en la semana 24 del tratamiento.

² Pacientes con HBeAg negativo con ADN de HBV basal < 7 log₁₀ copias/ml y ADN de HBV indetectable en la semana 24.

³ Incluye pacientes con ADN de HBV indetectable al comienzo del año 2.

Información de 4 años de CLDT600A2303- Subpoblación excluyendo pacientes con ADN de HBV detectable al comienzo de años 2, 3 y 4.

Novartis Argentina S.A.
 Paula S. García
 Co-Directora de Asesoramiento Clínico
 Gr. de Asesoramiento Clínico
 Argentina



Se calcularon las tasas de resistencia genotípica acumulada hasta 208 semanas para el estudio CLDT600A230, excluyendo pacientes con ADN de HBV detectable al comienzo de los años 2, 3 y 4. La tasa de resistencia acumulada general al año 4 fue 20.0% en la población general. (n=310); 22.3 en % en pacientes HBeAg positivo y 16.0% en pacientes HBeAg negativo.

Esta información retrospectiva fue confirmada en un estudio prospectivo CLDT600A2410 en 101 pacientes (ver. 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, Monitoreo de ADN de HBV en la semana 24- Estudio CLDT600A2410).

Patrón de mutación genotípica.

A la semana 104 del estudio GLOBE 007), el 55,7% (255/458) de los pacientes HBeAg-positivos sin tratamiento previo y el 82,0% (182/222) de los pacientes HBeAg-negativos sin tratamiento previo que recibieron 600 mg diarios de telbivudine no presentaban concentraciones plasmáticas detectables de ADN de VHB (<300 copias/mL). El análisis genotípico de 203 muestras apareadas evaluables que presentaban una concentración de ADN de VHB igual o superior a 1000 copias/mL indicó que la mutación principal de resistencia a telbivudine era rtM204I, frecuentemente asociada con las mutaciones rtL180M y rtL80I/V y rara vez con las de tipo rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I y rtA200V. Los factores iniciales asociados con la aparición de genotipos farmacorresistentes eran: tratamiento con lamivudina, concentración inicial superior de ADN de VHB, concentración plasmática inicial inferior de ALT y peso corporal elevado/IMC. Los parámetros de respuesta terapéutica que a la semana 24 permitieron predecir la aparición de virus farmacorresistentes a la semana 104 eran la concentración de ADN de VHB superior a 300 copias/mL y la elevación de la ALT plasmática. [15,17,34,39, 42].

El análisis genotípico de los pacientes tratados con telbivudine en la semana 208 (CLDT600A2303) no mostraron nueva mutación. [53,54].

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre análogos nucleósidos anti-VHB. En los ensayos celulares, las cepas de VHB resistentes a la lamivudina que contenían la mutación rtM204I o la doble mutación rtL180M/rtM204V presentaban una sensibilidad 1000 veces menor a telbivudine (o más de 1000 veces menor). Los VHB portadores de sustituciones asociadas con resistencia al adefovir en rtN236T y A181V presentaban una sensibilidad a telbivudine 0,5 y 1,0 veces menor, respectivamente, en los cultivos celulares. Asimismo en cultivos celulares, la sustitución en rtA194T se asociaba con una sensibilidad unas 0,99 veces menor a telbivudine.

Elevaciones transitorias de ALT

En el estudio GLOBE 007, la incidencia de elevaciones transitorias de alanina-aminotransferasa (ALT) fue similar en los grupos de telbivudine y lamivudina durante los primeros seis meses de tratamiento, pero disminuyó después de la semana 24 en el grupo de telbivudine (ver "REACCIONES ADVERSAS", tabla N° 5).

Toxicidad cardiaca

No hubo indicios de cardiotoxicidad debida a telbivudine. En un modelo de hERG *in vitro*, telbivudine dio resultados negativos en concentraciones de 10000 μ M. En un estudio clínico de la prolongación del intervalo QTc en individuos sanos, telbivudine no afectó los intervalos QT ni otros parámetros electrocardiográficos tras dosis diarias múltiples de hasta 1800 mg.

Datos de Toxicidad Preclínica

Carcinogenicidad

Telbivudine carece de potencial carcinogénico. Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo tras la administración oral de telbivudine dieron resultados negativos en los ratones y ratas cuya exposición fue unas 14 veces superior a la que se logra en los seres humanos con la dosis terapéutica de 600 mg/día.

Genotoxicidad

No hubo indicios de genotoxicidad en pruebas *in vitro* o *in vivo*. Telbivudine no fue mutagénica en el ensayo de retromutación bacteriana de Ames en cepas de *S. typhimurium* y *E. coli*, con o sin activación metabólica. Telbivudine no fue clastogénica en ensayos de mutaciones génicas en células de mamífero (por ejemplo, cultivos de linfocitos humanos), ni tampoco en un ensayo de transformación con células de ovario de hámster chino, con o sin activación metabólica. Además, telbivudine dio resultados negativos en un ensayo de micronúcleos en ratones (*in vivo*).

Toxicidad reproductiva

Los estudios de toxicidad reproductiva no evidenciaron una disminución de la fecundidad cuando ratas macho o hembra fueron tratados con telbivudine hasta dosis de 2000 mg/Kg/día (exposición sistémica catorce veces superior a la que se alcanza en los seres humanos con la dosis terapéutica) y apareados con ratas no tratadas.

Un estudio separado indicó una reducción en la fertilidad cuando ratas macho y hembra fueron tratados con dosis de telbivudine de 500 o 1000 mg/Kg/día. Se observó un índice de fertilidad inferior en las ratas tratadas con 500 (el 76%) o 1000 (el 72%) mg/Kg/día cuando se las comparó con controles concurrentes (el 92%). No se presentaron anomalías en la morfología o en la función del esperma ni cambios histológicamente notables en los testículos y ovarios.

La fertilidad fue evaluada como parte de un estudio de toxicología juvenil en el cual las ratas tratadas a partir del día 14 hasta el día 70 fueron apareadas con ratas de otras camadas que recibieron el mismo tratamiento. La media de días de apareamiento fue ligeramente más alto en el grupo de 1000 y 2000 mg/Kg/día. Los índices de fertilidad fueron reducidos con 1000 mg/Kg (el 40%) y 2000 mg/Kg/día (el 50%) comparado con el 80% en el grupo de control. En este estudio, el índice de apareamiento y la tasa de concepción fueron ligeramente reducidos. Sin embargo, los parámetros ováricos y uterinos de aquellos apareamientos satisfactorios de las hembras no fueron afectados por la administración de telbivudine. No hubo ningún efecto sobre los parámetros de fertilidad o apareamiento con dosis de 250 mg/Kg/día, donde la exposición era 2,5 a 2,8 veces superior a la exposición alcanzada en humanos a dosis terapéuticas.

Telbivudine no es teratogénica, ni produjo efectos adversos en los fetos o embriones en desarrollo en los estudios preclínicos. Los estudios en ratas y conejas preñadas demuestran que telbivudine atraviesa la placenta. Los estudios de toxicidad en el desarrollo no revelaron signos de daño fetal en ratas y conejos con dosis de hasta 1000 mg/Kg/día, lo cual equivale a un grado de exposición de 6 a 37 veces superior al de los seres humanos que reciben la dosis terapéutica (600 mg/Kg/día).

Toxicidad cardíaca

No hubo indicios de cardiotoxicidad debido a telbivudine. En un modelo de hERG *in vitro*, la telbivudine dio resultados negativos en concentraciones de 10 000 μ M.

ORIGINAL**Farmacocinética**

Se evaluó la farmacocinética de telbivudine tras dosis únicas y múltiples en individuos sanos y pacientes con hepatitis B crónica. La farmacocinética de Sebivo® fue similar en ambas poblaciones.

Absorción y biodisponibilidad

Tras la administración oral de 600 mg de telbivudine una vez al día en voluntarios sanos ($n=12$), la concentración plasmática máxima en el estado de equilibrio ($C_{\text{máx}}$) fue de $3,69 \pm 1,25 \mu\text{g/mL}$ (media $\pm$ DE) y se alcanzó después de 1 a 4 horas (mediana 2,0 horas), el AUC fue de $26,1 \pm 7,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (media $\pm$ DE) y las concentraciones plasmáticas mínimas de aproximadamente $0,2\text{-}0,3 \mu\text{g/mL}$. El estado de equilibrio se alcanzó después de aproximadamente 5 a 7 días de administración una vez al día con una acumulación de $\sim 1,5$ veces, lo cual sugiere una vida media efectiva de ~ 15 horas.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

La administración de una dosis única de 600 mg con alimentos no afecta la absorción de telbivudine ni la exposición a telbivudine.

Distribución

In vitro, la unión de telbivudine a proteínas del plasma humano es reducida (3,3%). Tras la administración oral, el volumen aparente de distribución es mayor que el volumen hídrico total del cuerpo, signo de una distribución amplia de telbivudine en los tejidos. Telbivudine se distribuye equitativamente entre el plasma y las células sanguíneas.

Biotransformación

No se han detectado metabolitos de telbivudine tras la administración de ^{14}C -telbivudine en los seres humanos. Telbivudine no es sustrato, inhibidor ni inductor del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450) (ver "Interacciones").

Eliminación

Una vez alcanzada la concentración máxima, la disposición plasmática de telbivudine disminuye de forma exponencial con una vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de 40-49 horas.

Telbivudine se elimina básicamente por vía renal en forma de droga inalterada. La depuración renal de telbivudine es parecida a la tasa de filtración glomerular normal, lo cual indica que el modo de excreción mayoritario es la difusión pasiva. Alrededor del 42% de la dosis se recupera en la orina en un plazo de 7 días tras la administración de una dosis única de 600 mg de telbivudine por vía oral. Como el fármaco se excreta básicamente por vía renal, se debe adaptar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada y en los pacientes en hemodiálisis (ver "POSOLÓGIA/ DOSIFICACIÓN -MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes*Sexo*

No existen diferencias significativas entre varones y mujeres en la farmacocinética de telbivudine.

Raza

No existen diferencias significativas entre razas en la farmacocinética de telbivudine.

Pediatría y geriatría

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en individuos pediátricos o de edad avanzada.

Novartis Argentina S.A.

Fon. B. 111.11.11

Co-Directora Tel. 111.11.11.575

Gle. de Asunción, Paraguay

Apodera. 11



Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de telbivudine tras dosis únicas en pacientes (sin hepatitis B crónica) que presentaban grados diversos de insuficiencia renal (a juzgar por la depuración de creatinina). Según los resultados que se indican en la tabla 8, se recomienda adaptar la dosis de telbivudine en los pacientes cuya depuración de creatinina sea <50 mL/min (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos (media $\pm$ DE) de telbivudine en individuos con grados diversos de insuficiencia renal

	Función renal (depuración de creatinina en mL/min)				
	Normal (>80) (n=8) 600 mg	Leve (50-80) (n=8) 600 mg	Moderada (30-49) (n=8) 400 mg	Grave (<30) (n=6) 200 mg	ERT/ hemodiálisis (n=6) 200 mg
C_{max} (μ 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
$AUC_{0-\infty}$ (μ g $\cdot$ 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
DepRENAL (L/h)	7,6 $\pm$ 2,9	5,0 $\pm$ 1,2	2,6 $\pm$ 1,2	0,7 $\pm$ 0,4	

Pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis

La hemodiálisis (de hasta 4 horas) reduce la exposición sistémica de telbivudine en un 23% aproximadamente. Una vez ajustada la dosis a causa de la depuración de creatinina, no es necesario efectuar ninguna modificación posológica adicional en la hemodiálisis habitual (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Telbivudine debe administrarse después de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Se ha estudiado la farmacocinética de telbivudine tras la administración de una dosis única de 600 mg en pacientes (sin hepatitis B crónica) que presentaban grados diversos de insuficiencia hepática. No se observaron diferencias en la farmacocinética de telbivudine entre los individuos con y sin insuficiencia hepática. Los resultados de dichos estudios indican que no es necesario ajustar la posología en pacientes con insuficiencia hepática (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

La dosis recomendada de Sebivo® para el tratamiento de la hepatitis B crónica es 600 mg una vez al día, administrada por vía oral, con o sin alimentos.

La solución oral de Sebivo® puede ser considerada para pacientes que tienen dificultades en tragar los comprimidos[46].

Debido al riesgo de las tasas más altas de resistencia que pueden llegar a desarrollar con tratamiento a largo plazo en pacientes con supresión viral incompleta, el tratamiento debería ser iniciado después que se cumplan los criterios de ADN de VHB basales. (Ver sección Indicaciones) [53].

Monitoreo y duración del tratamiento

La respuesta durante el tratamiento en la semana 24 ha mostrado ser predictiva de una respuesta a largo plazo (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Los niveles de ADN de VHB deberían ser monitoreados a las 24 semanas del tratamiento para asegurar la supresión viral completa (ADN de VHB menor que 300 copias/mL). Un tratamiento alternativo debería

Novartis Argentina S.A.

Farm. Bsn Cruce

Co-Directora Técnica - M.N. 16.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

Apoderada

ser iniciado para pacientes que tienen ADN de VHB detectable después de 24 semanas de tratamiento.

ADN de VHB debería ser monitoreado cada 6 meses para asegurar una respuesta continua. Si los pacientes son ADN de VHB positivo en cualquier momento después de la respuesta inicial, se debería sustituir por un tratamiento alternativo. El tratamiento óptimo debería ser guiado por la prueba de resistencia. [53,54].

No se ha establecido cuál es la duración óptima de tratamiento.

Sebivo® solución oral puede ser considerado para aquellos pacientes que presenten dificultades para tragar los comprimidos.

Insuficiencia renal

Sebivo® puede utilizarse para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis recomendada de telbivudine en los pacientes cuya depuración (*clearance*) de creatinina es ≥ 50 mL/min pero es necesaria ajustarla en los pacientes cuya depuración de creatinina es < 50 mL/min, incluidos los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis. La dosis se puede adaptar ya sea mediante un cambio del intervalo de administración de un comprimido o bien disminuyendo la dosis de solución oral, como se indica a continuación.

Tabla 9. Adaptación de la dosis de Sebivo® en pacientes con insuficiencia renal

Depuración de creatinina (mL/min)	Dosis de solución oral (20 mg/mL)	Dosis de comprimido (1 comprimido = 600 mg)
≥ 50	600 mg una vez al día (30 mL)	600 mg una vez al día
30 – 49	400 mg una vez al día (20 mL)	600 mg una vez cada 48 horas
< 30 (pacientes que no requieren diálisis)	200 mg una vez al día (10 mL)	600 mg una vez cada 72 horas
IRT*	120 mg una vez al día (6 mL)	600 mg una vez cada 96 horas

* Insuficiencia renal terminal.

Pacientes con ERT

En los pacientes con ERT, Sebivo® debe administrarse tras la hemodiálisis (ver “Farmacocinética”).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis recomendada de Sebivo® en los pacientes con insuficiencia hepática (ver “Farmacocinética”).

Pacientes pediátricos (menores de 16 años de edad)

No se han realizado estudios en niños menores de 16 años de edad. Así pues, mientras no se disponga de más información, no se recomienda el uso pediátrico de Sebivo®.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se dispone de datos que justifiquen una recomendación posológica específica en los pacientes mayores de 65 años (ver “ADVERTENCIAS”).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a telbivudine o a cualquier excipiente.

Combinación de telbivudine, en dosis de 600 mg al día, con interferón α -2a pegilado, en dosis de 180 μ g una vez a la semana. (Ver "ADVERTENCIAS" e "Interacciones"). [50]

ADVERTENCIAS

En pacientes que interrumpieron el tratamiento contra la hepatitis B se han notificado exacerbaciones agudas graves de dicha enfermedad. Se debe vigilar atentamente la función hepática, con seguimiento en el laboratorio y clínico, durante por lo menos un año en los pacientes que han interrumpido el tratamiento contra la hepatitis B. Si las circunstancias lo permiten, tal vez se justifique reanudar luego el tratamiento.

Exacerbación de hepatitis

Las exacerbaciones espontáneas de hepatitis B crónica son relativamente frecuentes, y se caracterizan por la elevación transitoria del ALT sérico. Siguiendo el comienzo del tratamiento antiviral, el ALT sérico puede elevarse en algunos pacientes mientras que los niveles de ADN HBV disminuyen (Ver "EFECTOS ADVERSOS").

En promedio, transcurrieron 4-5 semanas antes de que ocurriera una exacerbación en pacientes tratados con telbivudine. En pacientes con enfermedad del hígado compensada, esta elevación del ALT sérico generalmente no es acompañada de niveles elevados de bilirrubina sérica por descompensación hepática.

El riesgo de descompensación hepática, y de exacerbación de hepatitis subsecuente, puede ser alto en pacientes con cirrosis. Estos pacientes deben por ello ser monitoreados atentamente.

Exacerbaciones de hepatitis han sido también informadas en pacientes que habían finalizado el tratamiento de hepatitis B. Las exacerbaciones post-tratamiento están normalmente asociadas con aumento de ADN HBV, y la mayoría de esos casos han demostrado ser limitantes para la vida. Sin embargo, también hubo informes de exacerbaciones severas, y a veces fatales. No hay todavía datos disponibles acerca de la telbivudine.

En pacientes vírgenes de tratamiento con nucleósido para la hepatitis B con medicamentos similares, el tiempo medio a exacerbación fue aproximadamente medio año después del tratamiento. La mayoría de estas exacerbaciones fueron informadas en pacientes HBeAg negativos. Los parámetros clínicos y de laboratorio de la función del hígado deben ser monitoreados repetidamente por lo menos un año después de la discontinuación del tratamiento de la hepatitis B. Donde sea apropiado, la reanudación del tratamiento de la hepatitis B puede ser beneficiosa.

Se han registrado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, a veces fatales, con el uso de análogos nucleósidos o nucleótidos, solos (en monoterapia) o en combinación con antirretrovirales.

Se han notificado casos de miopatía varias semanas a varios meses después de empezar el tratamiento con telbivudine. Con otros medicamentos de esta categoría también se ha notificado miopatía. Se han reportado casos aislados de rabdomiolisis durante la fase de post marketing de telbivudine (ver "REACCIONES ADVERSAS: experiencia post marketing") [49].

Se ha comunicado mialgia no complicada en pacientes tratados con telbivudine (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En cualquier paciente que presente mialgias difusas inexplicadas, sensibilidad muscular anormal o adinamia, debe considerarse la posibilidad de una miopatía caracterizada por dolores musculares inexplicados y persistentes o adinamia independientemente de la magnitud de la elevación de las concentraciones de creatina-cinasa

(CK). En los pacientes que han presentado miopatía con la telbivudine, la magnitud y la cronología de las elevaciones de CK no han mostrado una tendencia uniforme. Tampoco se conocen los factores de predisposición al desarrollo de miopatía en los pacientes que han recibido telbivudine. Debe advertirse a los pacientes que señalen inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad musculares inexplicados. Si se confirma el diagnóstico de miopatía, debe suspenderse el tratamiento con telbivudine.

No se sabe si aumenta el riesgo de miopatía cuando los medicamentos de esta clase se coadministran con otros medicamentos que se asocian con miopatía. Al contemplar la coadministración de telbivudine con otros fármacos asociados con miopatía, el médico debe sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar a los pacientes para detectar posibles signos o síntomas inexplicados de mialgia, sensibilidad muscular o adinamia.

En un estudio, se ha observado riesgo aumentado de desarrollo de neuropatía periférica con la combinación de 600 mg de telbivudine diarios con 180 µg de interferón alfa 2a pegilado una vez por semana, en comparación con telbivudine sola o solo 180 µg de interferón alfa 2a pegilado una vez por semana (Ver "CONTRAINDICACIONES" e "Interacciones").

Este riesgo no puede ser excluido para otros regímenes de dosificación de interferón alfa 2a pegilado y otros interferones alfa (pegilados o estándar)[50]. El beneficio potencial de esta terapia de combinación todavía debe ser establecido. (Ver "CONTRAINDICACIONES")

Función renal

Telbivudine se elimina principalmente por vía renal; por consiguiente, se aconseja adaptar el intervalo de administración en los pacientes cuya depuración de creatinina es <50 mL/min, incluidos los pacientes en hemodiálisis (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Además, la coadministración de Sebivo® con sustancias que afectan la función renal puede alterar las concentraciones plasmáticas de telbivudine o de la sustancia coadministrada (ver "Interacciones").

Pacientes con infección por VHB resistente a los antirretrovirales

No se han realizado estudios adecuados ni suficientemente controlados del tratamiento con telbivudine en pacientes con infección comprobada por el virus de la hepatitis B resistente a lamivudina. *In vitro*, telbivudine no es activa contra cepas víricas de la hepatitis B (VHB portadoras de las mutaciones rtM204V/rtL180M o rtM204I (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES").

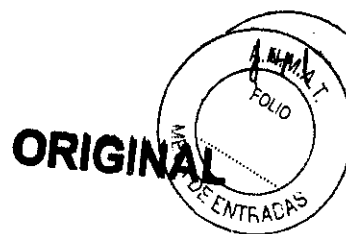
No se han realizado estudios adecuados ni suficientemente controlados del tratamiento de telbivudine en pacientes con infección comprobada por el virus de la hepatitis B resistente a adefovir. Los VHB portadores de las sustituciones rtN236T y rtA181V asociadas con resistencia al adefovir siguen siendo completamente sensibles a telbivudine en los cultivos celulares (la sensibilidad es 0,5 ó 1,0 veces menor, respectivamente).

Receptores de trasplante hepático

Se desconoce la eficacia y la seguridad de telbivudine en los receptores de trasplante hepático. En el estado estacionario, la administración de dosis múltiples de telbivudine asociada con ciclosporina no altera la farmacocinética de telbivudine. Cuando sea necesario proporcionar tratamiento con telbivudine a un receptor de trasplante hepático que ha recibido o está recibiendo tratamiento inmunosupresor capaz de afectar la función renal, como la ciclosporina o el tacrolimus, se debe vigilar la función renal antes y durante el tratamiento con Sebivo® (ver "Interacciones").

AA
QZ

3585



Poblaciones especiales

No se han investigado los efectos de Sebivo® en pacientes con el virus de la hepatitis B, coinfectados (es decir, en pacientes con coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], de la hepatitis C [VHC] o de la hepatitis D [VHD]).

Pacientes con cirrosis descompensada

La eficacia y seguridad en pacientes con cirrosis descompensada no ha sido establecida.

Uso en ancianos

Los estudios clínicos de telbivudine no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años como para determinar si éstos responden en forma distinta de los individuos más jóvenes. Como regla general, habida cuenta de la mayor frecuencia de insuficiencia renal debido a la enfermedad concomitante o al uso simultáneo de otros medicamentos, se debe ejercer cautela a la hora de prescribir Sebivo® a pacientes de edad avanzada.

Información para los pacientes

Se debe informar a los pacientes que el tratamiento con Sebivo® no reduce el riesgo de contagio de VHB a otras personas por contacto sexual o contaminación sanguínea.

PRECAUCIONES

Interacciones

Dado que telbivudine se elimina principalmente por vía renal, la coadministración de Sebivo® con sustancias que afectan la función renal puede alterar las concentraciones plasmáticas de telbivudine o de la sustancia coadministrada.

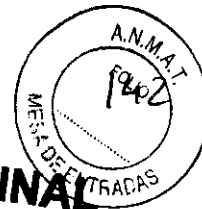
In vitro, en concentraciones hasta doce veces mayores que las utilizadas en seres humanos, telbivudine no inhibe el metabolismo mediado por las siguientes isoenzimas del citocromo P450 de microsomas hepáticos humanos, que son parcialmente responsables del metabolismo humano de fármacos: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Telbivudine no induce las isoenzimas del citocromo P450 en los animales. Basándose en lo anterior y en la conocida vía de eliminación de telbivudine, es baja la probabilidad de que ocurran interacciones mediadas por el CYP450 entre Sebivo® y otros medicamentos.

La farmacocinética de telbivudine en el estado estacionario no se alteró tras la administración de dosis múltiples en asociación con lamivudina, adefovir dipivoxil, ciclosporina, interferón α 2a pegilado o tenofovir (en forma de disoproxil fumarato) (ver "ADVERTENCIAS"). Telbivudine tampoco altera la farmacocinética de lamivudina, adefovir (en forma de dipivoxilo), ciclosporina o tenofovir (en forma de disoproxil fumarato). A causa de la gran variabilidad interindividual de las concentraciones de interferón α 2a pegilado, no se ha podido sacar ninguna conclusión con respecto al efecto que ejerce telbivudine en la farmacocinética de dicho fármaco (ver "ADVERTENCIAS").

En un estudio piloto para investigar la combinación de telbivudine, 600 mg/día, con interferón alfa-2^a, pegilado, 180 μ g una vez por semana administrado en forma subcutánea, indica que esta combinación se asocia con un incremento del riesgo de desarrollo de neuropatía periférica (ver "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS").

Novartis Argentina S.A.
Buenos Aires, Argentina
Co-Directora: Tel. 011 4380-1555
Gte. de Asesoramiento Clínico
Apodaca

3585



ORIGINAL

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a telbivudine durante el embarazo. Los estudios en animales no evidencian efectos nocivos directos ni indirectos en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo posnatal (ver "Datos De Toxicidad Preclínica"). Sebivo® se utilizará en el embarazo únicamente si los beneficios para la madre justifican los posibles riesgos para el feto.

No existen datos acerca de los efectos de telbivudine sobre la transmisión materno infantil del VHB. Por consiguiente, se deben efectuar intervenciones adecuadas para evitar que el neonato contraiga infección por el VHB.

Mujeres en edad de procrear

Ningún requisito en especial.

Lactancia

Telbivudine se excreta en la leche de las ratas; no se sabe si pasa a la leche humana. Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Sebivo®.

Fecundidad

No existen datos clínicos acerca de los efectos de telbivudine sobre la fecundidad masculina o femenina. En los estudios de toxicidad en la reproducción, la fecundidad fue ligeramente reducida cuando ratas macho y hembra recibieron telbivudine a exposiciones sistémicas 2,5 veces mayores que las que se alcanzan en los seres humanos con la dosis terapéutica (ver "Datos de Toxicidad Preclínica").

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que presenten fatiga o vértigo durante el tratamiento con Sebivo® no deben conducir vehículos ni utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Cerca de 1500 personas recibieron tratamiento en dosis de 600 mg diarios de telbivudine en los estudios clínicos. El análisis de reacciones adversas se basa principalmente en dos estudios (GLOBE 007 y NV-02B-015), donde 1699 pacientes con hepatitis B crónica recibieron tratamiento con 600 mg/día de telbivudine (n=847) o lamivudina (n=852), en doble ciego, durante 104 semanas. En dichos estudios, se observó un perfil de seguridad similar con ambos fármacos.

En todos los estudios clínicos de 104 semanas, telbivudine fue, en general, bien tolerada; la mayoría de los eventos adversos resultaron de gravedad leve o moderada. En los estudios GLOBE 007 y NV-02B-015) se registró un porcentaje de interrupción del tratamiento por causa de eventos adversos, progresión de la enfermedad clínica o falta de eficacia de 1,5% con telbivudine y 4,1% con la lamivudina.

La tabla 10 enumera las reacciones adversas que acontecieron en los estudios de 104 semanas de tratamiento en los estudios GLOBE 007 y NV-02B-015, ordenadas por órgano o sistema y frecuencia, aplicando la convención siguiente:

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Biotecnología
Co-Directora Tecnología Farmacéutica 19.975
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apod. 1226

315

ORIGINAL

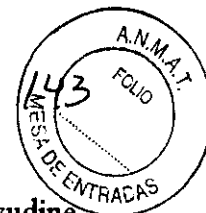


Tabla 10. Reacciones adversas en pacientes con hepatitis B crónica tratados con 600 mg de telbivudine (registradas en los estudios de 104 semanas GLOBE 007 y NV- 02B-015).

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, cefalea.
Infrecuente	Neuropatía periférica
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Aumento de la amilasa sanguínea, diarrea, aumento de la lipasa, náuseas.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de alanina-aminotransferasa.
Infrecuentes	Aumento de aspartato-aminotransferasa.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Exantema.
Trastornos osteomusculares, del tejido conjuntivo y óseos	
Frecuentes	Aumento de la de creatina-fosfoquinasa sanguínea.
Infrecuentes	Miopatía, miositis, artralgia, mialgia.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Frecuentes	Cansancio
Infrecuentes	Malestar general

Aumentos en los valores de concentración de Creatina Quinasa

Se registraron aumentos de la concentración de creatina-quinasa en ambos grupos de tratamiento. No obstante, la mediana de concentraciones de creatina-quinasa era mayor en los pacientes del grupo de telbivudine. En el análisis conjunto, al cabo de 104 semanas de tratamiento, se observaron aumentos de creatina-quinasa de grado 3 o 4 en el 12,6% de los pacientes tratados con telbivudine y en el 4,0% de los pacientes del grupo de lamivudina. La mayoría de los aumentos fueron asintomáticos y, por lo general, las concentraciones de creatina-quinasa tendían a disminuir en la siguiente visita con el tratamiento continuo. Un análisis de los eventos clínicos adversos ocurridos en pacientes cuya concentración de creatina quinasa era elevada no indicó que hubiese diferencias significativas entre los pacientes de uno u otro grupo.

En un estudio abierto realizado en 2,206 pacientes chinos (CLDT600ACN03), se observaron aumentos de creatina-quinasa de grado 3/4 en el 3.1% de los pacientes tratados con telbivudine en la semana 52. [53, 54, 57]

Elevaciones transitorias de ALT

La incidencia de elevaciones transitorias de alanina-aminotransferasa (ALT) fue similar en ambos grupos de tratamiento durante los primeros seis meses. Dichas elevaciones ocurrieron con menor frecuencia en ambos grupos después de la semana 24, siendo relativamente menos

3585

frecuentes en el grupo de telbivudine (2,0%) que en el de lamivudina (5,3%), como ilustra la tabla 11. Se recomienda la vigilancia periódica de la función hepática durante el tratamiento.

Tabla 11 Resumen de las elevaciones transitorias¹ de ALT por semestre en los estudios 007 GLOBE y NV-02B-015

	Telbivudine 600 mg (n = 847)	Lamivudina 100 mg (n = 852)
Total	4,8 %	7,9 %
Inicio hasta la semana 24	3,0 %	2,9 %
Semana 24 a 52	0,4 %	1,7 %
Semana 52 a 76	0,7 %	2,0 %
Semana 76 a 104	1,3 %	2,0 %
Semana 24 hasta el final del tratamiento	2,0 %	5,3 %

¹Elevaciones intermitentes de la actividad de la aminotransferasa más de diez veces mayores que el límite superior de la normalidad y más del doble que el valor inicial

Resultados a la semana 208

Después de 104 semanas de terapia con telbivudine, 78% de los pacientes (530/680) del estudio GLOBE 007 y 82% (137/167) de los pacientes del estudio NV-02B-015 se inscribieron en la extensión de estudio CLDT600A2303 para continuar con el tratamiento con telbivudine hasta 208 semanas. La población de seguridad prolongada en el estudio CLDT600A2303 consistió en 655 pacientes, incluyendo 518 pacientes del estudio GLOBE 007 y 137 pacientes del estudio NV-02B-015.

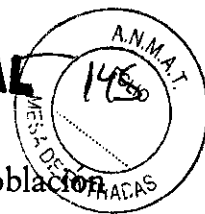
El perfil global de seguridad del análisis del análisis acumulado hasta 104 y 208 semanas fue similar. Los aumentos en la concentración de creatina-quinasa de grado $\frac{3}{4}$ ocurrieron en 15.9% de pacientes (104/655) tratados con telbivudine en el estudio CLDT600A2303. La mayoría de los aumentos en la concentración de creatina-quinasa de grado $\frac{3}{4}$ fueron asintomáticos (74% de los pacientes sin ninguna reacción adversa relacionada con los músculos) y transientes (97.5% de los episodios duraron una o dos visitas (intervalo de visita 2-12 semanas) y 86.6% de los pacientes tuvieron uno o dos episodios). La mayoría de los aumentos en la concentración de creatina-quinasa (93.2%) fueron resueltas espontáneamente o regresaron a los valores basales. Se reportaron dos casos de miopatía y dos casos de miositosis en los 655 pacientes tratados con telbivudine. [53, 54].

Exacerbaciones de la hepatitis B tras la interrupción del tratamiento

En pacientes que interrumpieron el tratamiento contra la hepatitis B se han notificado exacerbaciones agudas graves de dicha enfermedad. Se tienen datos insuficientes sobre exacerbaciones postterapéuticas de la hepatitis B tras la interrupción del tratamiento con telbivudine (ver "ADVERTENCIAS").

Experiencia post marketing:

Las siguientes reacciones adversas por la medicación han sido identificadas en base a los reportes espontáneos post marketing, que están organizados por clase según sistema de



órganos. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia.

Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y del hueso:

Se ha reportado muy raramente rabdomiolisis.

SOBREDOSIFICACION

No se han señalado casos de sobredosis con Sebivo®. Se han tolerado adecuadamente dosis de hasta 1800 mg diarios, tres veces mayores que la dosis diaria recomendada. No se ha determinado la dosis tolerada máxima de telbivudine. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Sebivo® y proporcionar un tratamiento general de apoyo apropiado, según corresponda.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar la medicación.

Conserve este prospecto. Quizás deba volver a leerlo.

Este medicamento le ha sido prescrito únicamente para usted. No se lo dé a nadie más ni lo use para otras enfermedades.

Si necesita información adicional, consulte con el médico o farmacéutico.

¿Qué es y para que se usa Sebivo®?

Sebivo® 20 mg/mL solución oral

Sebivo es provisto como solución oral. Cada mililitro de solución contiene 20 mg telbivudina.

La solución oral es un líquido claro, incoloro a amarillo pálido, con sabor a fruta pasional.

¿Que es Sebivo®?

Sebivo® pertenece al grupo de medicamentos llamados medicamentos antivirales, los cuales son usados para el tratamiento causado por virus.

¿Para qué se usa Sebivo®?

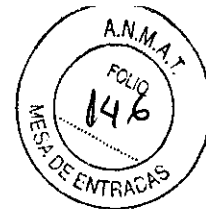
Sebivo® se usa para tratar adultos con infección crónica por el virus de Hepatitis B.

¿Cómo funciona Sebivo®?

La Hepatitis B es causada por infección con el virus de la Hepatitis B el cual se multiplica en el hígado y causa daño hepático. El tratamiento con Sebivo® reduce la cantidad del virus de la

3585

ORIGINAL



Hepatitis B en el cuerpo mediante el bloqueo de su crecimiento, resultando en un menor daño hepático y una mejora en la función hepática.

Si usted tiene alguna pregunta sobre como funciona Sebivo® o porqué este medicamento le ha sido prescripto, pregúntele a su médico.

Antes de tomar Sebivo®

Siga todas las instrucciones del medico cuidadosamente. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

No tome Sebivo®

- Si usted es hipersensible (alérgico) a telbivudine o a alguno de los exipientes de Sebivo® listados al comienzo de este prospecto. Si usted piensa que puede ser alérgico, pregúntele a su medico.
- Si usted está siendo tratado con interferon pegilado alfa-2a, 180 microgramos una vez a la semana (vea "Tenga especial cuidado con Sebivo®" y "Cuando este tomando otros medicamentos")
- Si esto le aplica, díglele a su médico sin tomar Sebivo®.

Tenga especial cuidado con Sebivo®

- Si usted tiene o ha tenido algún problema renal.
- Si usted está tomando algun medicamento que pueda afectar sus riñones. (Ver "Cuando esté tomando otros medicamentos")
- Si usted ha tenido un trasplante de hígado.
- Si usted está infectado con VIH, hepatitis C o D.
- Si usted esta siendo tratado con otro tipos de interferon alfa (Vea "No tome Sebivo®" y "Cuando esté tomando otros medicamentos junto con Sebivo®")

Si alguno de estos casos aplica a usted, digaselo a su medico antes de tomar Sebivo®.

Medicamentos como Sebivo® (un análogo de nucleósido) puede causar exceso de ácido láctico en la sangre (acidosis láctica) y ensanchamiento del hígado (hepatomegalia) con grasa en el hígado (esteatosis). La acidosis láctica es rara pero tiene un efecto collateral serio el cual puede ser fatal. Si usted siente dolor muscular, dolor de estómago con nausea y vómitos, problemas al respirar, o se siente débil o cansado cuando está tomando Sebivo®, llame a su médico inmediatamente.

Sebivo®, como otros medicamentos en esta clase de drogas, puede causar dolor muscular persistente e inexplicable, debilidad muscular o sensibilidad muscular. En casos muy raros, los problemas musculares pueden ser serios incluyendo, rotura muscular (rabdomiolisis) la cual puede resultar en daño renal. Si usted siente dolor muscular inexplicable, sensibilidad o

Novartis Argentina S.A.

Form. 1.03.01.01.01

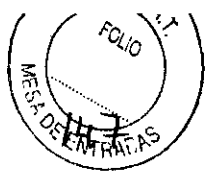
Co-Director: Tel. 011 575 10 575

Gte. de Asesor. Tel. 011 575 10 575

Apod. 10/05

3585

ORIGINAL



debilidad díglele a su medico de inmediato. Su médico revisará la condición de sus músculos y le dirá si usted puede continuar tomando Sebivo®.

Sebivo® no reduce el riesgo de infección a otros con el virus de Hepatitis B (VHB) a través del contacto sexual o exposición a sangre contaminada u otros fluidos del cuerpo. Por lo tanto, es importante seguir tomando las precauciones apropiadas para prevenir a otros de la infección con VHB. Nunca compartir agujas. No compartir items personales que puedan tener sangre u otro fluido corporal en ellos, como cepillos de dientes o maquinas de cortar. Una vacuna está disponible para prevenir la infección con VHB.

Puede tomar Sebivo® con comida y bebida

Puede tomar Sebivo® con o sin comida.

Ancianos (65 años y más)

No se recomienda el uso de Sebivo® en chicos menores de 16 años de edad.

Mujeres embarazadas

No usar Sebivo® durante el embarazo a menos que su doctor lo recomiende. Si usted está embarazada o piensa que lo está, dígaselo a su médico antes de tomar Sebivo®. Su médico discutirá con usted los riesgos potenciales de tomar Sebivo® durante el embarazo.

Si usted tiene hepatitis B y queda embarazada, díglele a su médico como usted puede proteger a su bebé. Se desconoce si Sebivo® reduce el riesgo de pasarle su virus de la Hepatitis B a su bebé prematuro.

Lactancia

No amamantar durante el tratamiento con Sebivo®. Díglele a su medico si usted está amamantando.

Conducción y uso de maquinas

No hay recomendaciones específicas.

Está tomando otros medicamentos junto con Sebivo®?

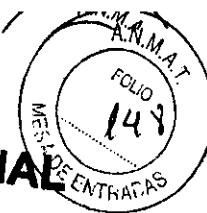
Por favor díglele a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomando recientemente otro medicamento, incluyendo los medicamentos sin receta.

Sebivo® se elimina del cuerpo primeramente vía los riñones en la orina. Es por esto particularmente importante decirle a su doctor o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente algún medicamento, ya que algunos pueden afectar sus riñones.

No tome Sebivo® si usted está siendo tratado con interferon pegilado alfa-2a, 180 microgramos una vez a la semana (vea "No tome Sebivo®"). Esta combinación puede aumentar el riesgo de desarrollar neuropatía periférica (confusión, hormigueo, y/o sensaciones de quemado en los brazos y/o piernas). Díglele a su médico o farmacéutico si usted está siendo tratado con otros tipos de alfa interferones para la hepatitis crónica B o C.

3385

ORIGINAL



Información importante sobre otros excipientes de Sebivo solución oral

La solución oral Sebivo contiene aproximadamente 47 mg de sodio por 600 mg de dosis (30 mL). Si usted está en una dieta de sodio controlada, pregúntele a su médico para que lo aconseje.

Como tomo Sebivo®?

Siempre tome Sebivo® exactamente como su médico se lo ha aconsejado. Debería revisar con su médico o farmacéutico si no está seguro.

¿Cuál es la dosis habitual?

Sebivo® 20 mg/mL solución oral

La dosis diaria usual de Sebivo es 600 mg una vez al día el cual corresponde a 30 mL de solución oral. Su dosis puede reducirse si usted tiene problemas renales. Siga las instrucciones de su médico.

Digale a su médico si usted tiene, o ha tenido algún problema renal.

Cuándo y cómo tomo Sebivo®?

Sebivo® 20 mg/mL solución oral

La dosis usual de la solución oral Sebivo es 30 mL una vez al día. Tomar Sebivo a la misma hora cada día. Puede ser tomada con o sin comida.

Remueva el vaso dosificador y abra la botella. Lentamente y con cuidado vierta la solución desde la botella al vaso dosificador hasta que alcance la cantidad prescripta. Use una jeringa de dosificación oral para extraer el medicamento si la cantidad no puede ser medida por el vaso dosificador.

Trague el contenido entero del vaso dosificador o de la jeringa de dosificación oral (Vea "Más información").

Cuanto tiempo tomo Sebivo®?

No cambie su dosis o pare de tomar Sebivo® sin hablar con su médico. Tome Sebivo® todos los días o como fue prescripto y continúe el tratamiento exactamente como su médico le ha dicho.

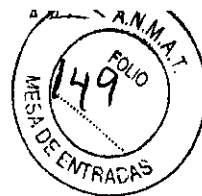
Su médico le hará revisiones regulares para asegurarse que Sebivo® está haciendo el efecto deseado.

Sus síntomas de Hepatitis B pueden empeorar o llegar a ser serios si usted para de tomar Sebivo®.

Si ha tomado una dosis mayor de la necesaria

Si usted ha tomado mucho Sebivo®, o si alguien más accidentalmente toma sus comprimidos o solución oral de Sebivo®, vaya a su doctor o hospital de inmediato. Lleve el paquete con usted y muéstrelo a su médico.

3585 ORIGINAL



Si se omite una dosis

Si usted se olvida de tomar Sebivo[®], tómelo tan pronto como recuerde y luego tome su siguiente dosis en su tiempo normal. De todas formas, si es la hora de su próxima dosis, saltee la dosis que se olvidó y tome la siguiente dosis a la hora normal.

No tome una doble dosis para compensar una dosis olvidada. Esto puede aumentar la chance de que tenga efectos colaterales indeseados. Pregúntele a su médico o farmacéutico si usted no está seguro que hacer.

Efectos cuando se termina el tratamiento con Sebivo[®]

No se quede sin Sebivo[®]. No termine de tomar Sebivo[®] a menos que su médico se lo diga. Su infección por el virus de la Hepatitis B puede empeorar o llegar a ser muy seria cuando deje de tomar Sebivo[®]. Su médico revisará su estado de salud y le hará análisis de sangre regulares para revisar su hígado después que haya terminado con el tratamiento con Sebivo[®]. Cuéntele a su médico inmediatamente si tiene algún síntoma nuevo o inusual después de haber finalizado el tratamiento con Sebivo[®].

Posibles efectos colaterales

Sebivo[®] puede causar los siguientes efectos colaterales.

Como otros medicamentos, Sebivo[®] puede tener efectos colaterales. La mayoría de estos efectos colaterales son casi siempre leves a moderados, y generalmente temporarios.

Comunes (probablemente afectan de 1 a 10 de cada 100 pacientes)

- Mareo, dolor de cabeza
- Diarrea, náusea
- Alergia en la piel
- Fatiga
- Análisis de sangre mostrando niveles elevados de enzimas hepáticas, amilasa, lipasa o creatinina quinasa

Infrecuentes (probablemente afectan de 1 a 10 de cada 1000 pacientes)

- Dolor de mandíbula
- Dolor muscular, debilidad muscular, sensibilidad muscular, miositis (inflamación de los músculos)
- Neuropatía periférica (confusión, hormigueo, y o sensaciones de quemado en los brazos y/o piernas).
- Malestar

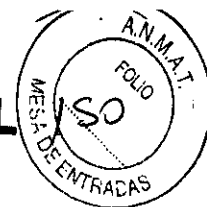
Muy raros (probablemente afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes)

En casos muy raros, los problemas musculares pueden ser serios, incluyendo rotura de músculo (rabdomiolisis) los cuales pueden resultar en daño renal. Si usted siente dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, dígame a su médico de inmediato.

Si alguno de estos efectos colaterales persiste o sigue molestando, dígame a su médico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orusa
Co-Directora Técnica: A.M. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

3585 ORIGINAL

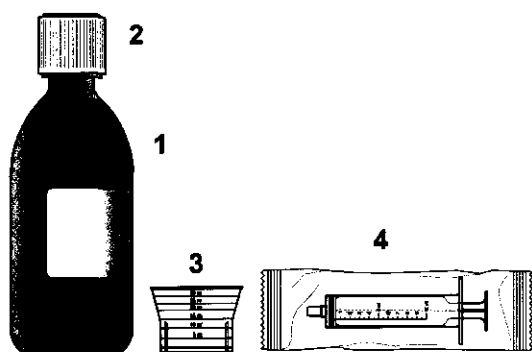


Si usted nota cualquier otro efecto colateral no mencionado en este prospecto, dígame a su médico o farmacéutico.

Como conservar Sebivo®

- No tomar Sebivo® después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.
- No use ningún envase de Sebivo® que esté dañado o muestre señales de manipulación.
- Conservar en el envase original

Instrucciones de Uso: Sebivo® 20 mg/mL solución oral



El sistema de dosificación consta de 4 partes:

1-Botella conteniendo el medicamento.

2-Tapa a rosca para chicos con anillo de seguridad.

3-Vaso de dosificación oral con graduaciones de 5 mL a 30 mL en incrementos de 5 mL

4-Jeringa de dosificación oral con graduaciones desde 0.5 mL a 10 mL en incrementos de 0.5 mL.

Importante Información de Seguridad

No extraiga el medicamento de la botella usando la jeringa de dosificación oral

No use la jeringa de dosificación oral para preparar dosis que excedan los 10 mL. En tal caso, use el vaso de dosificación.

No vierta ningún exceso del medicamento en el frasco para evitar contaminación.

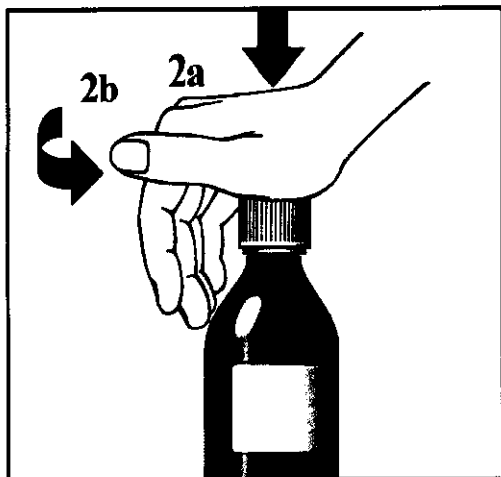
Siempre cierre el frasco inmediatamente después del uso.

Siempre limpie el vaso de dosificación y la jeringa dosificadora con agua limpia después de cada uso.

Siempre mantenga vaso de dosificación y la jeringa dosificadora seca entre usos.

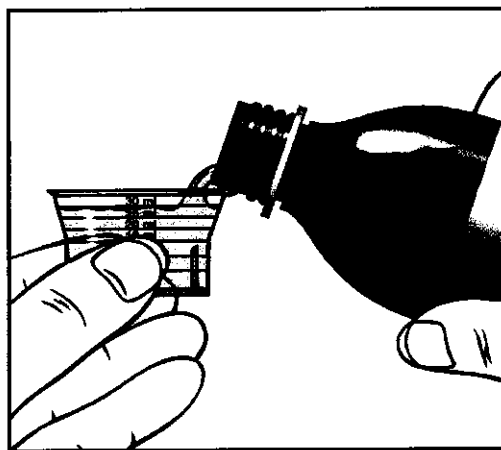
Preparado de una dosis usando el vaso de dosificación

Novartis Argentina S.A.
Farm. Base Original
Co-Directora: República N. 15.575
Gte. de Asesor. Regulatorios
Apocados



1-Remueva la copa de la tapa.

2-Simultáneamente presione hacia abajo (2a) y gire la tapa (2b) para abrir el frasco.

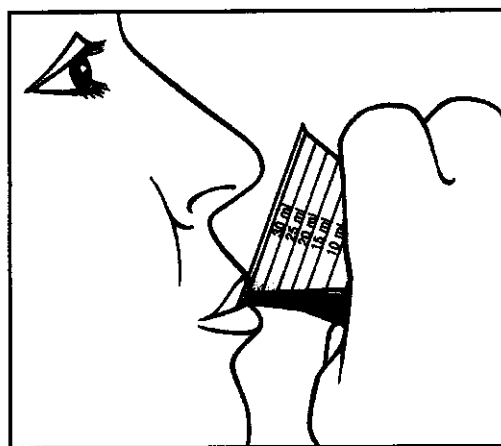


3-Antes de verter la solución reviste la posición de la graduación adecuada en el vaso de dosificación para evitar potencial desperdicio o salpicado.

4-Sosteniendo el vaso a nivel ocular, vierta cuidadosamente la cantidad prescrita de solución del frasco al vaso hasta que la solución alcance el tope de la graduación apropiada.

La lectura debe ser realizada a la altura de los ojos (por razones de precisión en la dosificación).

Si la cantidad vertida en la copa excede la dosis requerida, descarte el exceso en la pileta. No lo vierta en el frasco.



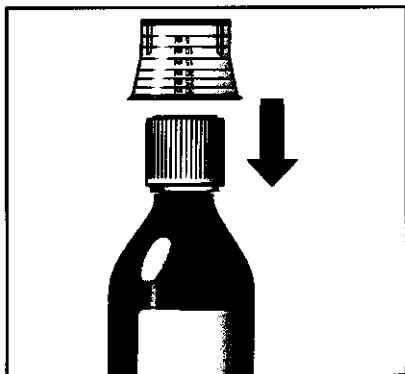
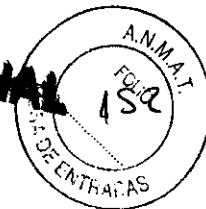
5-Tome el medicamento inmediatamente o adminístrelo al paciente inmediatamente.

6-Cierre el frasco firmemente.

Novartis Argentina S.A.
Farm. BSA S.A.
Co-Directora: Ciudad de Buenos Aires 15 575
Gto. de Asunción Regulaciones
Aprobada

3585

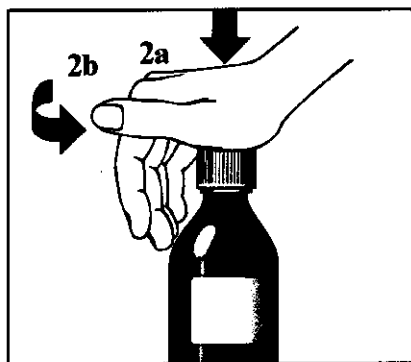
ORIGINAL



7-Lave inmediatamente el vaso dosificador con agua.

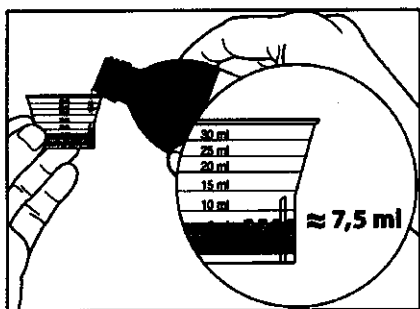
8-Remueva el agua del vaso con una servilleta limpia antes de colocarlo en el frasco.

Preparado de una dosis de 6 mL de medicamento usando una jeringa de dosificación oral



1-Remueva la copa de la tapa

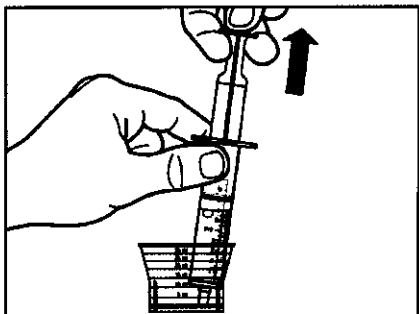
2-Simultáneamente presione hacia abajo (2a) y gire la tapa (2b) para abrir el frasco.



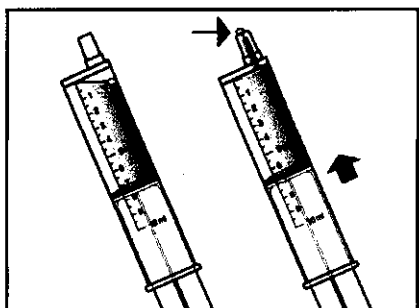
3-Antes de vertir la solución, revise la posición de la graduación adecuada en el vaso de dosificación para evitar potencial desperdicio o salpicado.

4-Sosteniendo el vaso a nivel ocular, vierta cuidadosamente la cantidad prescrita de solución del frasco al vaso hasta que el nivel superior alcance aproximadamente la mitad de 5 y 10 mL.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Eisele
Co-Directora Técnica
Gte. de Asuntos
Apod. 1

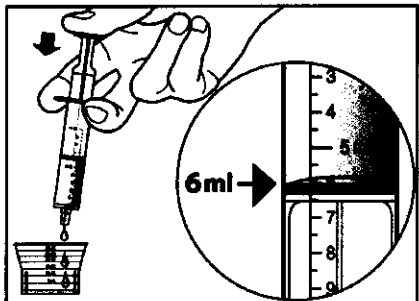


5-Extraiga la cantidad total de solución del vaso de dosificación con la jeringa de dosificación oral.



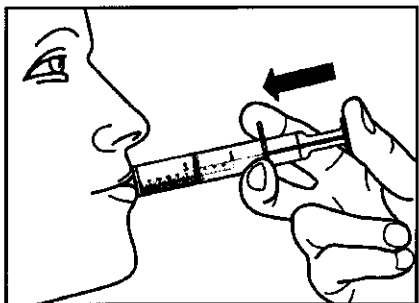
6-Gire la jeringa de dosificación oral hacia arriba e inclínela lentamente así las burbujas de aire se elevan.

7-Presione el pistón cuidadosamente y lentamente para remover el aire hasta que aparezca el primer chorro de solución oral.



8-Coloque la jeringa de dosificación oral sobre el vaso.

9-Ajuste el pistón a la marca de 6 mL para remover el exceso de solución.



10-Tome el medicamento inmediatamente o adminístrelo al paciente inmediatamente.

11-Descarte la solución remanente en el vaso dosificador en la pileta. No vierta el exceso en el frasco para evitar contaminación.

12-Cierre el frasco firmemente.

13-Lave inmediatamente el vaso de dosificación y la jeringa con agua limpia.

14-Remueva el agua del vaso secándolo con una servilleta limpia y seca antes de colocarlo en la tapa.

15-Deje secar la jeringa de dosificación oral y manténgala cerca del frasco.

3585 ORIGINAL



PRESENTACION:

Envase conteniendo 1 frasco de vidrio ámbar de 300 mL con cierre de polipropileno de seguridad para niños y anillo de garantía, un vaso dosificador de 30 mL y una jeringa para la dosificación oral con graduaciones desde 0,5 mL a 10 mL con incrementos de 0,5 mL.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar. Utilizar dentro de los 2 meses luego de la apertura del envase.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

Novartis Pharma SAS, Site Industriel de Huningue 26 rue de la Chapelle, BP 349, 68330 Huningue, FRANCIA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nro. 53.634

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

Ultima Revisión CDS: 1/12/2011

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elos Orús
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Argentinos
Apodada