



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **3417**

BUENOS AIRES, **13 MAY 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016400-09-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

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 600mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N°

3417

Que a fojas 351 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:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SEBIVO / TELBIVUDINE, aprobada por Certificado N° 53.634 y Disposición N° 1368/07, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 285 a 332.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1368/07 los prospectos autorizados por las fojas 285 a 300 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **3417**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.634 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

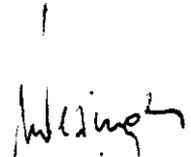
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016400-09-8

DISPOSICION N°

js

3417


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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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°.....**3417**..... 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 600mg.-

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° 2824/09.-	Prospectos de fs. 285 a 332, corresponde desglosar de fs. 285 a 300.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

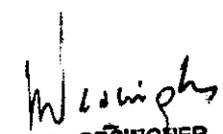
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 53.634 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**13 MAY 2011**....., del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-016400-09-8

DISPOSICIÓN Nº

js

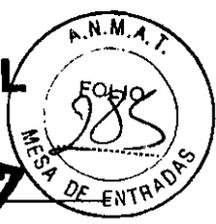
3417


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



3 ORIGINAL

3417



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.

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 (CE₅₀=0,4-1,3 µM y CE₅₀=0,12-0,24 µM, para la primera y segunda cadena, respectivamente). En cambio, telbivudine-5'-trifosfato, en concentraciones de hasta 100 µM, no inhibe las ADN polimerasas celulares humanas α, β ó 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 µM, 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 (CE₅₀) en ambos sistemas fue de 0,2 µM 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 (CE₅₀ >200 µM), ni se evaluó su falta de actividad contra el VIH en los ensayos clínicos.

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

En estudios de 4 y 12 semanas de duración realizados en marmotas (*Marmota m. flaviventris*) 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 log₁₀ 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 log₁₀ 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 log₁₀ 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.

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 $>$ ADN 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).

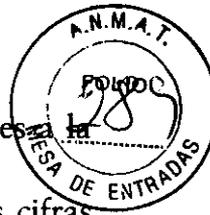
	HBeAg-positivos (n = 921)		HBeAg-negativos (n = 446)	
	Telbivudina 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudina 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudina 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudina 100 mg (n = 207) ¹
Respuesta histológica²				
Mejoría	71 %*	61 %	71 %	70 %
Ausencia de mejoría	17 %	24 %	21 %	24 %
Puntuación en la escala de fibrosis 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.				

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 $\geq 2 \times$ 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 log₁₀ 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.

En la tabla 3 se indican los parámetros virológicos, bioquímicos y serológicos elegidos. Los resultados de eficacia del estudio NV-02B-015 a las semanas 52 y 104 concuerdan con los del estudio GLOBE 007.

Resultados a 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 ± 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≤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

Resultados 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%

3417



frente a 68%, reducción media de la concentración de ADN de VHB en \log_{10} : -5,59 frente a -4,20, negatividad por PCR: 90% frente a 68%, y normalización de ALT: 95% frente a 78%

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 \log_{10} 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 \log_{10} de copias/mL con telbivudine ($n=45$) y de -4,92 \log_{10} de copias/mL con el adefovir (en forma de dipivoxilo) ($n=90$).

Resistencia clínica

A la semana 104 del ensayo de fase III para el registro mundial (estudio GLOBE 007), el 55,7% (255/458) de los pacientes HBeAg-positivos sin tratamiento previo y el 82,0% 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.

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 cardíaca

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 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

[Handwritten signature] 7



3417

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 µM.

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_{máx}) fue de 3,69±1,25 µg/mL (media±DE) y se alcanzó después de 1 a 4 horas (mediana 2,0 horas), el AUC fue de 26,1±7,2 µg·h/mL (media±DE) y las concentraciones plasmáticas mínimas de aproximadamente 0,2-0,3 µg/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.

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 ¹⁴C-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 "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION").

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

Sexo

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

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

3417



65

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 4, se recomienda adaptar el intervalo de administración de telbivudine en los pacientes cuya depuración de creatinina sea <50 mL/min (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Tabla 4. 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} (µg/ml)	3,4±0,9	3,2±0,9	2,8±1,3	1,6±0,8	2,1±0,9
AUC _{0-∞} (µg·h/ml)	28,5±9,6	32,5±10,1	36,0±13,2	32,5±13,2	67,4±36,9
De _{PRENAL} (l/h)	7,6±2,9	5,0±1,2	2,6±1,2	0,7±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 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.

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 \geq 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.

3417



Tabla 5. 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 subsiguiente, puede ser alto en pacientes con cirrosis. Estos pacientes deben por ello ser monitoreados atentamente.

10

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

3417



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 rhabdomiolisis 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

3417



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. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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, 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").

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

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

3417



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 6 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 6. 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-fosfocinasa sanguínea.
Infrecuentes	Miopatía, miositis, artralgia, mialgia.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Frecuentes	Cansancio
Infrecuentes	Malestar general

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 telbivudina 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.

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 telbivudina (2,0%) que en el de lamivudina (5,3%), como ilustra la tabla 7. Se recomienda la vigilancia periódica de la función hepática durante el tratamiento.

Tabla 7 Resumen de las elevaciones transitorias¹ de ALT por semestre en los estudios 007 GLOBE y NV-02B-015

	Telbivudina 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

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 telbivudina (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 rhabdomiolisis.

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

3417



interrumpir el tratamiento con Sebivo® y proporcionar un tratamiento general 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 Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

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

Última revisión: 04/09/2008, 16/12/2008, 23/01/2009, 07/09/2009, 12/01/2010

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