МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000067- 160516
СОГЛАСОВАНО

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СЕБИВО®

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/применение этого лекарственного средства.

• *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*

• *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*

• *Это лекарственное средство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-000067

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Себиво®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: телбивудин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ядро таблетки: внутренний слой – *действующее вещество*: телбивудин – 600,0 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 88,4 мг, повидон (поливинилпирролидон) – 15,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия, тип А – 15,0 мг;

верхний слой – *вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая – 73,1 мг, карбоксиметилкрахмал натрия, тип А – 15,0 мг, магния стеарат – 8,2 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 5,3 мг.

Оболочка пленочная – premix белая (гипромеллоза, макрогол (полиэтиленгликоль 4000, тальк, титана диоксид Е171) – 22,0 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки овальной формы, слегка закругленные, со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, от белого до слегка желтого цвета. На одной стороне таблетки маркировано «LDT».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусное средство.

Код АТХ: J05AF11

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Телбивудин, синтетический тимидиновый аналог нуклеозида, блокирует активность фермента ДНК-полимеразы вируса гепатита В (ВГВ). Телбивудин эффективно фосфорилируется клеточными киназами до активной формы трифосфата, имеющего период полувыведения из клетки 14 часов. Телбивудин-5'-трифосфат конкурентно связывает и ингибирует ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу) ВГВ, нарушая взаимодействие фермента с его эндогенным субстратом - тимидин-5'-трифосфатом. Включение телбивудина-5'-трифосфата в структуру вирусной ДНК вызывает обрыв ее цепи и подавление репликации ВГВ.

Фармакодинамика

Телбивудин более выражено ингибирует синтез второй (50% эффективная концентрация [EC_{50}]= 0,12 – 0,24 μM) молекулярной цепочки ВГВ, чем первой (EC_{50} = 0,4 – 1,3 μM). Телбивудин-5-трифосфат в концентрациях до 100 μM не ингибировал ДНК-полимеразу (альфа, бета или гамма) клеток человека. Препарат в концентрациях до 10 μM не оказывал существенного токсического эффекта на структуру митохондрий, а также на качество и функцию ДНК и не увеличивал образование молочной кислоты у человека.

Телбивудин обладает специфичной антивирусной активностью против ВГВ. *In vitro* было установлено отсутствие у телбивудина активности в отношении других РНК- и ДНК-содержащих вирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). В ходе клинических исследований, оценка отсутствия у телбивудина активности в отношении ВИЧ инфекции не проводилась.

Было проведено изучение активности телбивудина в течение 208 недель, в исследование было включено 502 пациента (293 HBeAg-позитивных пациентов и 209 HBeAg-негативных пациентов). На 156 и 208 неделях лечения у большинства пациентов сохранялось количество ДНК ВГВ ниже определяемого уровня («порога чувствительности» - менее 300 копий/мл) и нормализированная активность аланинаминотрансферазы (АЛТ). Результаты лечения на 156 и 208 неделях были лучше у пациентов, у которых количество ДНК ВГВ на 24 неделе терапии было ниже порогового уровня чувствительности. У 293 HBeAg-позитивных пациентов суммарный уровень HBeAg-сероконверсии возрастал с увеличением продолжительности терапии: 27,6% на 52 неделе, 41,6% на 104 неделе, 48,5% на 156 неделе и 53,2% на 208 неделе лечения. Более высокий уровень сероконверсии наблюдался у HBeAg-позитивных пациентов с количеством ДНК ВГВ ниже определяемого уровня на 24 неделе лечения (40,1% на 52

неделе, 52,5% на 108 неделе, 59,3% на 156 неделе, 65,4% на 208 неделе).

На фоне лечения телбивудином в течение 5 лет по данным биопсии печени выявляется статистически значимое улучшение. У 98,2% пациентов не определяются или определяются минимальные признаки некротического воспаления (индекс по шкале Knodell $\leq$ 3) и у 84,2% пациентов не определяются или определяются минимальные признаки фиброза (индекс по шкале Ishak $\leq$ 1).

Для пациентов, у которых количество ДНК ВГВ в сыворотке крови снижается до неопределяемого уровня к 24 неделе лечения телбивудином, более характерно развитие сероконверсии HBeAg в анти-HBe, сохранение количества ДНК ВГВ на неопределяемом уровне, нормального значения активности АЛТ с минимальным риском развития резистентности в течение 1 и 2 лет.

Телбивудин в исследованиях *in vitro* в концентрациях до 10000 μM и у здоровых добровольцев в дозе до 1800 мг/сут не оказывал кардиотоксического действия и не влиял на длину интервала QT или какие-либо другие электрокардиографические параметры.

In vitro телбивудин не проявляет активности в отношении ламивудин-резистентных штаммов L180M/M204V (двойная мутация) и M204I (одиночная мутация) ВГВ. Телбивудин был активен в отношении наиболее распространенных адефовир-резистентных штаммов ВГВ (N236T, A181T мутации).

В клинических исследованиях резистентность к телбивудину была в основном связана с rtM2041 мутацией (часто в комбинации с rtL180M и rtL80I/V мутациями, реже с rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I, и rtA200V мутациями). Высокий уровень ДНК ВГВ (более 300 копий/мл) и повышенная активность АЛТ плазмы крови на 24 неделе лечения телбивудином являются предикторами возможного формирования резистентности на 104 неделе лечения. Нет достаточных данных о применении телбивудина у пациентов, инфицированных ВГВ, устойчивым к ламивудину или адефовиру.

Фармакокинетика

Абсорбция и биодоступность

У здоровых добровольцев через 1-4 часа (в среднем через 2 часа) после приема внутрь 600 мг максимальная концентрация (C_{max}) телбивудина в плазме крови в равновесном состоянии составляла 3,69±1,25 мкг/мл (среднее значение±стандартное отклонение). Для телбивудина площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и минимальная концентрация в плазме крови составляли 26,10±7,2 мкг/ч/мл и 0,2-0,3 мкг/мл соответственно.

При применении препарата один раз в сутки равновесное состояние достигается через 5-7

дней с аккумуляцией приблизительно в 1,5 раза и предполагаемым периодом полувыведения 15 часов.

Абсорбция телбивудина и системное воздействие на организм не менялись при однократном приеме в дозе 600 мг вместе с пищей.

Распределение

Связывание телбивудина с белками плазмы крови человека *in vitro* низкое (около 3,3%). Кажущийся объем распределения телбивудина превышает общее количество жидкости в организме, что позволяет предположить широкое распределение телбивудина в тканях. Телбивудин распределяется в равной степени между плазмой крови и внутриклеточной жидкостью.

Метаболизм

Не было выявлено метаболитов телбивудина после применения ^{14}C-телбивудина у человека.

Телбивудин не является субстратом, ингибитором, или индуктором ферментной системы цитохрома P450 (CY450).

Выведение

После достижения C_{max} снижение концентрации телбивудина в плазме крови происходит биэкспоненциально с конечным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) 40-49 часов. Телбивудин выводится преимущественно почками в неизмененном виде. Почечный клиренс телбивудина соответствует нормальной скорости клубочковой фильтрации, что позволяет предположить его выведение в основном путем пассивной диффузии. После приема телбивудина внутрь однократно в дозе 600 мг, приблизительно 42% дозы определяется в моче в течение 7 дней.

Не имеется существенных различий фармакокинетики телбивудина в зависимости от пола и расы.

Дети

Фармакокинетические особенности применения препарата у детей не установлены.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика телбивудина при однократном приеме изучалась у пациентов без хронического гепатита В с различной степенью нарушений функции почек (оценка по клиренсу креатинина). У пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина ≤50 мл/мин), наблюдается повышение биодоступности (AUC_{0-INF}) и снижение общего клиренса телбивудина. При применении телбивудина у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени следует

увеличивать интервал между приемами.

Пациентам с терминальной стадией заболевания почек телбивудин следует принимать после проведения гемодиализа. Гемодиализ (до 4 ч) уменьшает системное воздействие телбивудина приблизительно на 23%. После проведенного гемодиализа коррекция режима дозирования препарата проводится в зависимости от значения клиренса креатинина. При регулярном гемодиализе коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика телбивудина после однократного приема 600 мг изучалась у пациентов, без хронического гепатита В, с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени. По сравнению с пациентами с неизмененной функцией печени, изменений фармакокинетики телбивудина не наблюдалось. Не требуется изменения дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени.

Показания к применению

- Хронический гепатит В у взрослых пациентов с подтвержденной репликацией вируса и активным воспалительным процессом в печени.

- У HBeAg-позитивных пациентов терапию препаратом следует начинать при количестве ДНК ВГВ менее 9 log10 копий/мл и повышением активности АЛТ в 2 и более раз.

- У HBeAg-негативных пациентов терапию препаратом следует начинать при количестве ДНК ВГВ менее 7 log10 копий/мл.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к телбивудину или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.
- Применение телбивудина в дозе 600 мг/сутки вместе с пэгинтерфероном альфа-2а (180 мкг один раз в неделю) или интерфероном альфа.
- Противопоказано применение у детей (в возрасте до 18 лет) в связи с недостаточностью данных об эффективности и безопасности.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше в связи с отсутствием достаточного клинического опыта применения препарата у пациентов данной возрастной категории, а также учитывая большую частоту ухудшения функции почек в связи с сопутствующими заболеваниями или одновременным применением других лекарственных препаратов у таких пациентов. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении телбивудина с другими лекарственными препаратами, оказывающими влияние на функцию почек (например, аминогликозиды,

петлевые диуретики, соединения платины, ванкомицин, амфотерицин В).

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с циррозом печени без декомпенсации (см. *«Особые указания»*).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные изучения применения телбивудина у беременных животных не выявили неблагоприятных эффектов относительно беременности, эмбрионального/фетального развития, процесса родов или постнатального развития. У животных телбивудин проникал через плаценту. При изучении телбивудина у кроликов отмечались преждевременные роды и/или самопроизвольное прерывание беременности, связанные с материнской токсичностью.

Данные клинических исследований применения телбивудина при беременности очень ограничены. Исходя из доступных данных о применении телбивудина у беременных пациенток, инфицированных ВГВ (обзор литературы, сообщения в пострегистрационном периоде, данные регистра беременных), не отмечено повышения частоты врожденных пороков развития, случаев самопроизвольного прерывания беременности, искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям, а также признаков эмбрио- или фетотоксичности. Препарат Себиво® можно применять в период беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Применение телбивудина во втором и третьем триместрах беременности в сочетании с пассивной (специфический иммуноглобулин против гепатита В) и активной вакцинацией новорожденного при наличии высокого уровня виремии у матери при беременности снижало риск внутриутробной и перинатальной передачи вируса HBV от матери ребенку.

Специальных рекомендаций для женщин детородного возраста нет.

Неизвестно, выделяется ли телбивудин с грудным молоком у человека. Женщинам, принимающим препарат Себиво®, следует отказаться от грудного вскармливания.

Исследований по применению препарата Себиво® у пациентов с сопутствующими гепатиту В инфекциями (например, ВИЧ, гепатит С и гепатит D) не проводились.

Нет данных о влиянии телбивудина на фертильность у человека. В исследованиях репродуктивной токсичности у половозрелых животных отмечено некоторое снижение фертильности при одновременном применении телбивудина у особей обоих полов. В отдельном исследовании неблагоприятный эффект телбивудина был более выражен у неполовозрелых особей в том случае, когда телбивудин получали особи обоих полов.

Способ применения и дозы

Для лечения хронического гепатита В рекомендуемая доза телбивудина составляет 600 мг

(1 таблетка) 1 раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. Не следует разжевывать, раздавливать или делить таблетки.

В связи с риском развития резистентности при длительном лечении у пациентов с неполной супрессией вируса следует начинать лечение препаратом только при соответствующем исходном количестве ДНК ВГВ (см. раздел «*Показания*»).

Контроль и длительность терапии

Было показано, что вирусный ответ на 24-неделе лечения является предиктором продолжительного ответа на лечение. Для подтверждения полного вирусологического ответа количество ДНК ВГВ следует оценить на 24 неделе лечения (ДНК ВГВ менее 300 копий/мл). У пациентов с определяемым количеством ДНК ВГВ (более 300 копий/мл) на 24 неделе лечения следует применять альтернативную терапию.

Для оценки эффективности лечения количество ДНК ВГВ следует определять каждые 6 месяцев терапии. При обнаружении определяемого количества ДНК ВГВ на фоне терапии препаратом у пациентов с первоначальным положительным ответом на лечение следует применять альтернативную терапию. Оптимальная схема терапии должна определяться оценкой резистентности.

Оптимальная длительность лечения не установлена.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушением функции почек возможно проведение лечения хронического гепатита В препаратом Себиво®. Не требуется коррекции режима дозирования у пациентов с клиренсом креатинина ≥50 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин, в т.ч. у пациентов с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на гемодиализе, или проходящих процедуру гемодиализа, необходимо проводить коррекцию режима приема препарата. Пациентам с терминальной стадией заболевания почек, находящимся на гемодиализе, или проходящим процедуру гемодиализа, принимать препарат Себиво® следует после процедуры гемодиализа. Коррекцию дозирования следует проводить путем изменения интервала между приемами препарата, как показано в таблице ниже.

Таб. 1 Коррекция режима дозирования препарата у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин

Клиренс креатинина (мл/мин)	**Режим применения**
≥50	600 мг 1 раз в сутки
30 – 49	600 мг каждые 48 часов
<30 (состояние, не требующее проведения гемодиализа)	600 мг каждые 72 часа
Терминальная стадия заболевания почек	600 мг каждые 96 часов

Рекомендации по режиму дозирования у пациентов с нарушением функции почек основаны на экстраполяции данных. Безопасность и эффективность указных режимов не изучена клинически, в связи с чем таким пациентам необходимо тщательное динамическое наблюдение.

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени коррекции дозы телбивудина не требуется.

Дети и подростки

Противопоказано применение препарата Себиво® у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) в связи с ограниченностью данных об эффективности и безопасности препарата у пациентов данной возрастной категории.

Пациенты пожилого возраста

Нет данных для специальных рекомендаций по режиму дозирования у пациентов в возрасте старше 65 лет.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность препарата Себиво® оценена у более чем 1500 человек, получавших телбивудин в дозе 600 мг 1 раз в сутки.

Телбивудин в целом хорошо переносился, нежелательные явления (НЯ) были легкой или средней степени тяжести. Прекращение терапии препаратом Себиво® по причине развития НЯ, клинического прогрессирования заболевания или отсутствия эффективности на протяжении 104 недель лечения наблюдалось в 1,5% случаев. Наиболее частыми НЯ были повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) (6,8%), повышенная утомляемость (4,4%), головная боль (3,3%) и тошнота (2,6%).

НЯ сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы НЯ располагаются в порядке убывания частоты встречаемости, в пределах каждой частотной подгруппы НЯ расположены в порядке уменьшения значимости. Частота встречаемости оценивалась следующим образом: «часто» (≥1/100 - <1/10), «нечасто» (≥1/1000 - <1/100), «редко» (≥1/10000 - <1/1000).

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение (1,5%), головная боль; *нечасто* - периферическая нейропатия, дисгевзия, гипестезия, парестезия, ишиаз.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - кашель.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, тошнота, боль в животе.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто - миопатия, миозит, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, мышечный спазм, боль в шее, боль в боку; *редко* - рабдомиолиз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко – лактоацидоз, часто ассоциированный с тяжелыми состояниями (например, полиорганной недостаточностью).

Лабораторные и инструментальные данные: часто - повышение активности КФК в плазме крови, повышение активности АЛТ, повышение активности амилазы в крови; *нечасто* - повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - повышенная утомляемость; *нечасто* - недомогание.

Описание отдельных НЯ

Повышение активности КФК

К 104 неделе лечения препаратом повышение активности КФК (степень 3 - 4) отмечалось у 12,6% пациентов, принимавших телбивудин, и у 4,0% пациентов, принимавших ламивудин. Средняя активность КФК была выше у пациентов, принимавших телбивудин. В большинстве случаев повышение активности КФК было бессимптомным. Как правило, на фоне постоянной терапии препаратом отмечалось снижение активности КФК. При применении телбивудина частота развития НЯ у пациентов с повышенной активностью КФК была сходной с таковой в группе ламивудина.

На фоне длительной терапии телбивудином (208 недель) повышение активности КФК (степень 3 - 4) наблюдалось у 15,9% пациентов. В большинстве случаев повышение активности КФК было асимптомным (74%) и преходящим.

Повышение активности АЛТ

При применении телбивудина в течение 6 месяцев частота повышения активности АЛТ (в 2 раза выше исходного значения или в 10 раз выше верхней границы нормы) была сходной с таковой в группе ламивудина. Снижение частоты повышения активности АЛТ отмечалось к 24 неделе терапии телбивудином.

Обострение гепатита В после прекращения лечения

У некоторых пациентов, прекративших лечение телбивудином, отмечалось тяжелое обострение гепатита В. Данных о лечении обострения гепатита В после прекращения терапии телбивудином нет. На фоне лечения телбивудином рекомендован периодический контроль функции печени.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или вы

заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***

Передозировка

Данные о передозировке препаратом крайне ограничены. Телбивудин хорошо переносится в дозах до 1800 мг/сут, в три раза превышающих рекомендуемую суточную дозу. Максимальная переносимая доза телбивудина не установлена. В случае передозировки следует отменить телбивудин и при необходимости применить соответствующую общую поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Телбивудин выводится в основном почками, поэтому при применении препарата Себиво® с лекарственными препаратами, оказывающими влияние на функцию почек (например, аминогликозиды, петлевые диуретики, соединения платины, ванкомицин, амфотерицин В), возможно повышение концентраций в плазме крови телбивудина и/или одновременно применяемых лекарственных средств. Одновременное применение таких препаратов с телбивудином требует соблюдения осторожности.

In vitro телбивудин в концентрациях в 12 раз превышающих терапевтические, не ингибировал процессы метаболизма, протекающие при участии микросомальных изоферментов 1A2, 2C9, 2C19, 2D26, 2E1 и 3A4 цитохрома P450 печени (CYP), участвующего в метаболизме лекарственных средств. У животных телбивудин не индуцирует изоферменты цитохрома P450. Существует низкая вероятность лекарственного взаимодействия телбивудина с другими препаратами, учитывая приведенные выше данные и установленный путь выведения телбивудина.

Фармакокинетические параметры телбивудина в равновесном состоянии не изменялись после многократного применения вместе с ламивудином, адефовиром, циклоспорином, пэгинтерфероном альфа-2а или тенофовиром. Кроме того телбивудин не оказывал влияния на фармакокинетику ламивудина, адефовира, циклоспорина или тенофовира. Влияние телбивудина на фармакокинетику пэгинтерферона альфа-2а различалось в зависимости от индивидуальной концентрации последнего в плазме крови.

Отмечалось увеличение риска развития периферической нейропатии в клиническом исследовании у пациентов, получавших одновременную терапию телбивудином и пэгинтерфероном α. Нельзя исключить подобный риск при применении других препаратов α-интерферона (пегилированного или стандартного), кроме того, на данный момент эффективность применения такой комбинации препаратов не подтверждена, в связи с чем одновременное применение телбивудина с препаратами интерферона α

(пегилированного и стандартного) противопоказано.

Неизвестно, повышается ли риск развития миопатии при одновременном применении телбивудина с препаратами, способными вызывать развитие миопатии (например, статины, производные фиброевой кислоты, циклоспорин). В случае одновременного применения таких препаратов с препаратом Себиво® следует оценивать отношение ожидаемой пользы к возможному риску и проводить тщательное динамическое наблюдение данных пациентов для своевременного выявления боли, напряжения в мышцах или мышечной слабости неясной этиологии.

Особые указания

Обострение заболевания

Относительно часто встречаются случаи внезапного тяжелого обострения хронического гепатита В, характеризующиеся преходящим повышением активности АЛТ в сыворотке крови. У некоторых пациентов повышение активности АЛТ в сыворотке крови, сопровождающееся снижением количества ДНК ВГВ, может отмечаться после начала антивирусной терапии. У пациентов, получавших лечение телбивудином, до возникновения обострения проходило в среднем 4-5 недель.

В целом, резкое повышение активности АЛТ чаще возникает у HBeAg-позитивных пациентов, чем у HBeAg-негативных. У пациентов с заболеванием печени в стадии компенсации такое повышение активности АЛТ в сыворотке крови, как правило, не сопровождается повышением концентрации билирубина в сыворотке крови или какими-либо иными признаками декомпенсации функции печени. Риск развития декомпенсации функции печени и последующего обострения течения хронического гепатита В может быть повышен у пациентов с циррозом печени, в связи с чем таких пациентов следует тщательно наблюдать.

Обострение заболевания также отмечалось у пациентов, прекративших лечение по поводу гепатита В. Как правило, повышение активности АЛТ в период после окончания лечения ассоциируется с повышением количества вируса ДНК ВГВ в сыворотке крови, и в большинстве случаев разрешается самостоятельно. Тем не менее, отмечены также случаи тяжелого обострения гепатита В, некоторые с летальным исходом, в период после окончания лечения. Учитывая вышесказанное, следует регулярно контролировать клинические и лабораторные показатели функции печени в течение минимум 6 месяцев после окончания лечения по поводу гепатита В.

При необходимости терапию по поводу гепатита В целесообразно возобновить.

Лактоацидоз

При применении нуклеозидов и их аналогов отмечены случаи развития лактоациодоза (в отсутствии гипоксемии), некоторые с летальным исходом. Как правило, такие случаи сопровождались наличием тяжелой гепатомегалии со стеатозом. Поскольку телбивудин является аналогом нуклеозидов, при его применении нельзя исключать риск развития таких состояний. Лечение аналогами нуклеозидов следует прекратить при резком повышении активности аминотрансфераз, прогрессировании гепатомегалии или при возникновении лактоацидоза неясной этиологии. Свидетельствовать о развитии лактоацидоза могут такие симптомы со стороны пищеварительной системы как тошнота, рвота и боль в животе. Тяжелые случаи, некоторые с летальным исходом, сопровождались панкреатитом, острой печеночной недостаточностью, стеатозом печени, острой почечной недостаточностью, и высокой концентрацией лактата в сыворотке крови. Следует соблюдать осторожность при применении аналогов нуклеозидов у пациентов с гепатомегалией (в особенности у пациенток с ожирением), с гепатитом или какими-либо другими факторами риска развития заболеваний печени. Следует тщательно наблюдать таких пациентов.

Влияние на мышечную ткань

В течение нескольких недель и месяцев после начала лечения препаратом отмечались случаи развития неосложненной миопатии и миалгии (постоянная диффузная боль и напряжение в мышцах и/или мышечная слабость неясной этологии, вне зависимости от степени и времени повышения активности КФК). Миопатия также наблюдалась при приеме других синтетических тимидиновых аналогов нуклеозидов.

Факторы, провоцирующие развитие миопатии, у пациентов, получающих лечение телбивудином, неизвестны. Пациентам следует немедленно сообщать врачу о любых случаях развития постоянных болей, напряжения в мышцах или мышечной слабости. При подтверждении диагноза миопатии лечение препаратом следует прекратить. В пострегистрационном периоде при применении препарата отмечались случаи развития рабдомиолиза.

Неизвестно, повышается ли риск развития миопатии при одновременном применении телбивудина и других препаратов, способных вызывать развитие миопатии (например, статины, производные фиброевой кислоты, циклоспорин). В случае одновременного применения таких препаратов с препаратом Себиво® следует оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску и обеспечить тщательное динамическое наблюдение данных пациентов.

Периферическая нейропатия

У пациентов, получавших лечение телбивудином, отмечались нечастые случаи развития периферической нейропатии. При подозрении на развитие данного состояния лечение препаратом следует прекратить.

Отмечалось увеличение риска развития периферической нейропатии в клиническом исследовании у пациентов, получавших одновременную терапию телбивудином и пэгинтерфероном α. Нельзя исключить подобный риск при применении других препаратов α-интерферона (пегилированного или стандартного). В дополнение к вышесказанному, на данный момент эффективность применения такой комбинации препаратов не подтверждена, в связи с чем противопоказано одновременное применение телбивудина с препаратами интерферона α (пегилированного или стандартного) (см. *«Противопоказания»*).

Нарушение функции почек

Телбивудин выводится преимущественно почками, поэтому рекомендовано корректировать интервал между приемами препарата у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин, в том числе и у пациентов, находящихся на гемодиализе, или проходящих процедуру гемодиализа (см. *«Способ применения и дозы»*). Поскольку нет клинических данных об эффективности режима применения препарата с увеличенным интервалом, следует тщательно контролировать вирусологический ответ у пациентов данной категории.

Цирроз печени без декомпенсации

В связи с наличием ограниченных данных о применении телбивудина у пациентов с циррозом печени без декомпенсации (3% всех пациентов) применять препарат у пациентов данной категории следует с осторожностью. Следует наблюдать таких пациентов и контролировать клинические, биохимические и вирусологические показатели в процессе лечения и после его окончания.

Декомпенсированный цирроз печени

Нет адекватных данных по эффективности и безопасности применения телбивудина у пациентов с циррозом печени в стадии декомпенсации.

Пациенты, ранее получавшие лечение нуклеозидами/аналогами нуклеозидов

In vitro телбивудин не обладает активностью в отношении штаммов ВГВ с rtM204V/rtL180M или rtM204I мутациями. Не следует применять телбивудин в монотерапии у пациентов с установленной резистентностью к ламивудину. У пациентов без вирусологического ответа на терапию ламивудином в течение 24 недель польза монотерапии телбивудином сомнительна. Недостаточно клинических данных, чтобы

установить возможную пользу/риск замены терапии ламивудином на применение телбивудина у пациентов, достигших полной супрессии ВГВ. В исследованиях терапевтический ответ на лечение комбинацией телбивудина с ламивудином был хуже, чем при монотерапии телбивудином, в связи с чем одновременное применение телбивудина с ламивудином не рекомендовано. Не проводилось хорошо контролируемых исследований применения телбивудина у пациентов, инфицированных адефовир-резистентными штаммами ВГВ. В исследованиях *in vitro* адефовир-резистентные штаммы ВГВ с мутациями rtN236T были полностью чувствительными к телбивудину, при этом были выявлены вдвое меньшие показатели EC_{50} (0,5 EC_{50}). Адефовир-резистентные штаммы ВГВ с мутациями A181V/T имели вариабельную чувствительность к телбивудину (показатели EC_{50} изменялись в 1- 4,1 раза).

Пациенты с трансплантатом печени

Нет данных по безопасности и эффективности применения телбивудина у пациентов с трансплантатом печени.

Фармакокинетические параметры телбивудина в равновесном состоянии не менялись на фоне многократного применения в комбинации с циклоспорином. При необходимости проведения терапии телбивудином у пациентов после трансплантации печени, получавших или получающих терапию иммунодепрессантами, оказывающими влияние на функцию почек (например, циклоспорин или такролимус), необходимо контролировать функцию почек во время и после окончания применения препарата Себиво®.

Применение у пациентов пожилого возраста

В связи с недостаточным количеством данных по применению препарата Себиво® у пациентов старше 65 лет, невозможно определить, отличается ли ответ на терапию у пациентов данной возрастной категории от пациентов более младшего возраста. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пожилых пациентов в связи с большей распространенностью нарушения функции почек у данных пациентов, обусловленной сопутствующей патологией или одновременным применением других лекарственных препаратов.

Применение у пациентов с сопутствующими вирусными инфекциями

Нет данных по применению препарата у пациентов, инфицированных ВГВ с другими сопутствующими вирусными инфекциями, например, вирусом гепатита С и D или ВИЧ.

Информация для пациентов

Нет данных о том, что применение препарата Себиво® снижает риск передачи вируса гепатита В половым путем или через кровь.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования по влиянию на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Учитывая риск развития нежелательных явлений, следует с осторожностью выполнять опасные виды деятельности, требующие повышенного внимания и быстрых реакций, таких, как управление транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг. По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ ПВДХ. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С, в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма Штейн АГ Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland, manufactured by Novartis Pharma Stein AG, Switzerland

Адрес:

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68



Стародубова М.В.
Менеджер отдела регулирования обращения лекарственных средств
ООО «Новартис Фарма»