Себиво



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до слегка желтого цвета, овальные, слегка закругленные, со скошенными краями, с маркировкой "LDT" на одной стороне.

	1 таб.
телбивудин	600 мг

Вспомогательные вещества: ядро - целлюлоза микрокристаллическая - 88.4 мг, повидон (поливинилпирролидон) - 15 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) - 15 мг; *верхний слой* - целлюлоза микрокристаллическая - 73.1 мг, карбоксиметилкрахмал натрия тип А - 15 мг, магния стеарат - 8.2 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 5.3 мг.
Состав пленочной оболочки: premix белая (гипромеллоза, макрогол (полиэтиленгликоль 4000), тальк, титана диоксид (E171)) - 22 мг.

14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противовирусный препарат, синтетический тимидиновый аналог нуклеозида.

Блокирует активность фермента ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Телбивудин эффективно фосфорилируется клеточными киназами до активной формы трифосфата, имеющего период полувыведения в клетке 14 ч. Телбивудин-5'-трифосфат конкурентно связывает и ингибирует ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу) вируса гепатита В, 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 вируса гепатита В. Препарат более выражено ингибирует синтез второй (50%-ная эффективная концентрация [EC50]=0.12 - 0.24 мкмоль) молекулярной цепочки вируса гепатита В, чем первой (EC50 + 0.4 - 1.3 мкмоль). Телбивудин-5'фосфат в концентрациях до 100 мкмоль не ингибировал ДНК-полимеразу (α, β или γ) клеток человека. Препарат в концентрациях до 10 мкмоль не оказывал существенного токсического эффекта на структуру митохондрий, а также на содержание и функцию ДНК и не увеличивал образование молочной кислоты в организме человека.

Телбивудин обладает специфической антивирусной активностью против вируса гепатита В. Препарат не эффективен в отношении других РНК и ДНК вирусов, включая ВИЧ.

При применении телбивудина в течение 104 недель у HBeAg-позитивных пациентов развитие терапевтического ответа (ДНК ВГВ <5 $\log_{10}$ копий/мл, нормализация активности АЛТ и исчезновение HBeAg) отмечалось в 63% случаев, среднее снижение содержания ДНК ВГВ составляло 5.74 $\log_{10}$ копий/мл, нормализация активности АЛТ наблюдалась у 70% пациентов, ДНК ВГВ не определялось (полимеразная цепная реакция) у 56% больных.

У HBeAg -негативных пациентов в течение 104 недель на фоне терапии телбивудином развитие терапевтического

ответа (ДНК ВГВ <5 log_{10} копий/мл, нормализации уровня АЛТ) наблюдалось в 78% случаев, среднее снижение содержания ДНК ВГВ составляло 5 log_{10} копий/мл, нормализация активности АЛТ наблюдалась у 78% пациентов, ДНК ВГВ не определялось (ПЦР-реакция) у 82% больных.

По данным биопсии на 52 неделе лечения было выявлено снижение выраженности воспаления у 71% больных и улучшение уже имеющихся признаков фиброза по шкале Ishak у 42% больных.

Снижение содержания ДНК ВГВ ниже порога чувствительности (менее 300 копий/мл) при применении телбивудина в дозе 600 мг/сут в течение 104 недель отмечалось у 56.0% HBeAg-позитивных и у 82% HBeAg- негативных пациентов.

В течение данного периода, среди HBeAg-позитивных пациентов, исчезновение HBeAg и HBeAg-сероконверсия отмечались у 35% и 30% больных соответственно.

Применение телбивудина у HBeAg-позитивных пациентов с высокой активностью АЛТ (превышение ВГН более, чем в 2 раза), которые являлись наиболее подходящим контингентом пациентов для лечения интерферонами, показало существенно более высокую пропорцию пациентов, достигших сероконверсии к 104 неделе (36%) , которая сохранялась у большинства пациентов на протяжении 52 недель после отмены терапии.

Для пациентов, у которых концентрация ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови снижается до неопределяемого уровня к 24 неделе лечения препаратом, более характерно развитие сероконверсии HBeAg в анти-HBe, сохранение неопределяемой концентрации ДНК вируса гепатита В, нормального значения уровня АЛТ с минимальным риском развития резистентности в течение 1 года.

Телбивудин в исследованиях in vitro в концентрациях до 10 000 мкмоль и у здоровых добровольцев в дозе до 1800 мг/сут не оказывал кардиотоксического действия и не вызывал изменения интервала QT или каких-либо других параметров ЭКГ.

Вирус гепатита В, устойчивый к противовирусной терапии

Нет достаточных данных о применении телбивудина у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, устойчивым к ламивудину. In vitro телбивудин активен в отношении M204V (одиночная мутация) ламивудин-резистентного штамма вируса гепатита В, однако не проявляет активности в отношении ламивудин-резистентных штаммов L180M/M204V (двойная мутация) и M204I (одиночная мутация) вируса гепатита В.

Нет достаточных данных о применении телбивудина у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, устойчивым к адефовиру. In vitro телбивудин проявляет активность в отношении N236T адефовир-резистентного штамма вируса гепатита В.

Клиническая резистентность к телбивудину, ассоциированная с YMDD мутацией вируса гепатита В (M204V), была незначительной. При лечении телбивудином не выявлялось образования L180M/M204V штаммов, а также ранее неизвестных или специфичных телбивудин-резистентных мутационных штаммов.

Фармакокинетика

Всасывание

У здоровых добровольцев через 1-4 ч (в среднем через 2 ч) после приема препарата внутрь в дозе 600 мг C_{max} телбивудина в плазме крови составляла 3.69±1.25 мкг/мл. AUC составляла 26.1±7.2 мкг/ч/мл. C_{min} составляла 0.2-0.3 мкг/мл.

При назначении препарата 1 раз/сут равновесное состояние достигается через 5-7 дней с аккумуляцией приблизительно в 1.5 раза и предполагаемым $T_{1/2}$ 15 ч. 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 V_d 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 назначения ^{14}C-телбивудина людям.

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

Выведение

После достижения C_{max} снижение концентрации телбивудина в плазме происходит биэкспоненциально с $T_{1/2}$ конечной фазы 40-49 ч.

Телбивудин выводится преимущественно путем экскреции через почки 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 появляется в моче в течение 7 дней.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

Фармакокинетические особенности применения Себиво у детей не установлены.

Фармакокинетика телбивудина при приеме в однократной дозе изучалась у пациентов, не страдающих хроническим вирусным гепатитом, с различной степенью нарушений функции почек (оценка по КК). У пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (КК ≤ 50 мл/мин) наблюдается повышение биодоступности и снижение общего клиренса телбивудина. При назначении пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек телбивудина следует увеличивать интервал между приемами препарата. 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 КК. При регулярном гемодиализе коррекции дозирования препарата не требуется.

Фармакокинетика телбивудина после приема в однократной дозе 600 мг изучалась у пациентов, не страдающих хроническим вирусным гепатитом с нарушениями функции печени легкой, умеренной и тяжелой степени. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, изменений фармакокинетики телбивудина не наблюдалось. Не требуется изменения дозы Себиво 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.

Относится к болезням:

- Гепатит
- Гепатоз

Противопоказания:

— применение телбивудина в дозе 600 мг/сут вместе с пегилированным интерфероном альфа-2а (180 мкг 1 раз/нед.) и интерфероном альфа;

— не рекомендуется применение препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных об эффективности и безопасности;

— повышенная чувствительность к телбивудину или любому компоненту препарата.

С *осторожностью*

Поскольку телбивудин выводится преимущественно путем почечной экскреции, пациентам с КК<50 мл/мин, в т.ч. находящимся на гемодиализе, рекомендуется увеличение интервала между приемами препарата. Кроме того, при применении телбивудина с другими лекарственными препаратами, оказывающими влияние на функцию почек, возможно повышение концентраций в плазме телбивудина и/или одновременно применяемых лекарственных средств.

Безопасность и эффективность применения телбивудина у пациентов после трансплантации печени не установлена. 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 Себиво.

Достаточного клинического опыта применения Себиво у пациентов в возрасте 65 лет и старше нет. Следует соблюдать осторожность при назначении Себиво пациентам этой возрастной группы, учитывая большую частоту снижения функции почек в связи с сопутствующими заболеваниями или одновременным применением других лекарственных препаратов у данной категории пациентов.

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

Способ применения и дозы:

Для *лечения хронического гепатита В* рекомендуемая доза Себиво составляет 600 мг (1 таб.) 1 раз/сут внутрь независимо от приема пищи.

Себиво может использоваться для *лечения хронического гепатита В* у **пациентов с нарушениями функции почек**. У **пациентов с нарушениями функции почек при КК ≥ 50 мл/мин** коррекция дозы не требуется. У **пациентов с КК < 50 мл/мин** необходима корреляция интервала между приемами, как показано в таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза Себиво
≥50	600 мг 1 раз/сут
30-49	600 мг каждые 48 ч
< 30 (состояние, не требующее проведения гемодиализа)	600 мг каждые 72 ч
Терминальная стадия заболевания почек	600 мг каждые 96 ч

Пациентам, находящимся на гемодиализе, следует принимать Себиво после проведения сеанса гемодиализа.

У **пациентов с нарушениями функции печени** коррекции дозы препарата не требуется.

Телбивудин не рекомендуется применять у **детей в возрасте до 18 лет** в связи с недостаточностью данных об эффективности и безопасности.

Не имеется данных для специальных рекомендаций по режиму дозирования у **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).**

Побочное действие:

Оценка безопасности применения Себиво была проведена более чем у 1500 человек, получавших телбивудин в дозе до 1800 мг/сут. В сравнительных исследованиях у пациентов с гепатитом В (1367 пациентов) профили безопасности телбивудина в дозе 600 мг/сут и ламивудина в дозе 100 мг/сут были сопоставимы.

Телбивудин в целом хорошо переносился, нежелательные явления носили слабый или умеренный характер. Прекращение терапии Себиво по причине развития нежелательных явлений, клинического прогрессирования заболевания или отсутствия эффективности на протяжении первых 52 недель лечения наблюдались в 0.3% случаев.

Частота развития нежелательных явлений оценивалась следующим образом: возникающие часто (≥1/100; <1/10), нечасто (≥1/1000; <1/100). В каждой группе реакции перечислены в порядке снижения клинической значимости.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто - слабое головокружение (1.5%), головная боль; нечасто - периферическая невропатия, дисгевзия, гипестезия, парестезия, ишиас.

Со стороны дыхательной системы: часто - кашель.

Со стороны пищеварительной системы: часто - повышение уровня амилазы в крови, диарея, повышение уровня липазы, тошнота, боль в животе.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто - повышение уровня АЛТ; иногда - повышение уровня АСТ.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - повышение уровня КФК в крови; иногда - миопатия, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, мышечные спазмы, боль в шее, боль в боку.

Общие нарушения: часто - повышенная утомляемость слабой степени (4%); иногда - утомляемость умеренной степени (0.3%), дискомфорт.

У некоторых пациентов, прекративших лечение телбивудином, отмечались тяжелые случаи острого обострения гепатита В. Данных о лечении обострений гепатита В после прекращения терапии телбивудином нет.

Передозировка:

Случаев передозировки Себиво не отмечалось. Телбивудин хорошо переносится в дозах до 1800 мг/сут, в 3 раза превышающих рекомендуемые суточные дозы. Не определена максимальная переносимая доза телбивудина.

Лечение: в случае передозировки следует отменить телбивудин и при необходимости назначить соответствующую общую поддерживающую терапию.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Клинических данных о применении телбивудина у беременных женщин нет. Себиво можно применять при беременности, если ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Данные о влиянии телбивудина на передачу вируса гепатита В от матери плоду отсутствуют. Следует принять меры для предотвращения неонатального инфицирования вирусом гепатита В.

Специальных рекомендаций для **женщин детородного возраста** нет.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Телбивудин выводится в основном почками, поэтому при назначении Себиво с лекарственными препаратами, оказывающими влияние на функцию почек, возможно повышение концентраций в плазме крови телбивудина и/или одновременно применяемых лекарственных средств.

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 в печени. У животных телбивудин не индуцирует изоферменты цитохрома P450. Учитывая приведенные результаты и известные пути элиминации телбивудина, существует низкая потенциальная возможность взаимодействия Себиво с другими препаратами на этапе метаболизма CYP450.

Фармакокинетические параметры телбивудина в равновесном состоянии не изменялись после многократного применения в комбинации с ламивудином, адефовиром дипивоксилом, циклоспорином или пэгинтерфероном-альфа 2a или тенофовиром.

В пилотном клиническом исследовании, посвященном изучению комбинации телбивудина 600 мг/сут и пэгинтерферона альфа-2a (180 мкг 1 раз в неделю п/к), было отмечено повышение риска развития периферической невропатии. Следует соблюдать осторожность при назначении Себиво в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2a.

Неизвестно, повышается ли риск развития миопатии при одновременном применении телбивудина с препаратами, вызывающими миопатию. При назначении Себиво вместе с препаратами, вызывающими миопатию, следует оценить ожидаемую пользу от терапии и потенциальный риск развития миопатии, а также обеспечить наблюдение за пациентами для своевременного выявления болей, напряжения в мышцах или мышечной слабости неясной этиологии.

Рекомендуется избегать одновременного применения с интефероном альфа.

На фоне монотерапии нуклеозидными/нуклеотидными аналогами или их приема в комбинации с антиретровирусными средствами наблюдались случаи развития лактацидоза и тяжелой гепатомегалии со стеатозом, в т.ч. с летальным исходом.

Особые указания и меры предосторожности:

У пациентов, прекративших лечение гепатита В препаратом Себиво, отмечались тяжелые случаи обострения гепатита В. Рекомендуется проводить тщательный клинический и лабораторный контроль функции печени в течение, как минимум, нескольких месяцев после прекращения лечения гепатита В. При необходимости терапию гепатита В целесообразно возобновить.

К 52 неделе лечения препаратом повышение уровня КФК (степень 3/4) отмечалось у 7.5% пациентов, принимавших телбивудин, и у 3.1% пациентов, принимавших ламивудин. Средний уровень КФК был выше у пациентов, принимающих телбивудин. Однако с 53 недели лечения телбивудином увеличения уровня КФК не наблюдалось. В большинстве случаев повышение уровня КФК проходило бессимптомно. Обычно на фоне постоянной терапии препаратом отмечалось снижение концентрации КФК.

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

Факторы, провоцирующие развитие миопатии, у больных, получающих лечение телбивудином, неизвестны.

Пациенты должны немедленно сообщать врачу о любых случаях развития постоянных болей, напряжения в мышцах или мышечной слабости. При подтверждении миопатии лечение препаратом следует прекратить.

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специфических рекомендаций не предусмотрено.

При нарушениях функции почек

У пациентов **с нарушениями функции почек** при КК >50 мл/мин коррекция дозы не требуется. У пациентов с КК < 50 мл/мин необходима корреляция интервала между приемами, как показано в таблице:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза Себиво
>50	600 мг 1 раз/сут
30-49	600 мг каждые 48 ч
< 30 (состояние, не требующее проведения гемодиализа)	600 мг каждые 72 ч
Терминальная стадия заболевания почек	600 мг каждые 96 ч

Пациентам находящимся на гемодиализе следует принимать Себиво после проведения сеанса гемодиализа.

При нарушениях функции печени

У пациентов с **нарушениями функции печени** коррекции дозы препарата не требуется.

Применение в пожилом возрасте

Не имеется данных для специальных рекомендаций по режиму дозирования у **пациентов пожилого возраста** (старше 65 лет).

Применение в детском возрасте

Не рекомендуется применение препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с недостатком данных об эффективности и безопасности.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Sebivo