

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1 BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEBIVO 600 mg film kaplı tablet

2 KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Film-kaplı her tablet, 600 mg telbivudin içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3 FARMASÖTİK FORM

Film-kaplı tablet.

Beyaz ila hafif sarımsı renkte, ovaloid biçimli, bir yüzünde "LDT" yazılı olan, film-kaplı tablet.

4 KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SEBIVO, kompanse karaciğer hastalığı ve viral replikasyon bulgusu olan, histolojisinde aktif inflamasyon ve/veya fibrozisi bulunan, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri yüksek seyreden erişkin hastalarda, kronik hepatit B tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

SEBIVO'nun önerilen dozu günde bir kere 600 mg'dır (bir tablet).

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde deneyimli olan bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

Tedavi süresi

Optimum tedavi süresi bilinmemektedir. Tedavinin kesilmesi, şu durumlarda düşünülmelidir:

- Sirozu olmayan HBeAg pozitif hastalarda, tedavi HBe serokonversiyonunun doğrulanmasından sonra anti-HBe saptanması ile birlikte HBeAg'nin ve HBV DNA'nın kaybolması) veya HBs serokonversiyonuna kadar veya etkililik kaybı kanıtlanana kadar, en az 6-12 ay boyunca uygulanmalıdır. Tedavi kesildikten sonra olası geç virolojik nökslerin saptanabilmesi için serum ALT ve HBV DNA düzeyleri düzenli olarak takip edilmelidir.
- Sirozu olmayan HBeAg negatif olan hastalarda, tedavi, en azından HBs serokonversiyonuna veya etkililik kaybı bulgusu ortaya çıkana kadar uygulanmalıdır. İki yıldan uzun süren uzamış tedavide seçilen tedavinin halen hasta için uygun olup olmadığının düzenli olarak değerlendirilmesi önerilir.

24. haftada tedavi sırasındaki yanıtın uzun dönem yanıt bakımından belirleyici olduğu (bkz Bölüm 5.1) ve telbivudin monoterapisi uygulanan hastaların tedavisinin yönlendirilmesine yardımcı olabileceği gösterilmiştir.

Uygulama şekli:

SEBIVO yemeklerle birlikte veya ayrı olarak ağızdan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi ≥ 50 ml/dk olan hastalarda, önerilen telbivudin dozunda ayarlama yapılmasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi < 50 ml/dk olan hastalarda (son evre böbrek hastalığı (ESRD) olan ve hemodiyaliz uygulanan hastalar dahil), doz aralığının aşağıdaki şekilde ayarlanması gerekir:

Tablo 1 Böbrek bozukluğu olan hastalarda SEBIVO'nun doz aralığının ayarlanması

Kreatinin klerensi (ml/dk)	Telbivudin Dozu
≥ 50	Günde bir kere 600 mg
30-49	48 saat ara ile 600 mg
< 30 (diyaliz gerekmeyen)	72 saat ara ile 600 mg
ESRD*	96 saat ara ile 600 mg

*Son evre böbrek hastalığı

Önerilen doz değişikliği uyarlamaya dayalıdır ve en uygun doz olmayabilir. Bu aralıklarla önerilen doz ayarlama uygulamalarının güvenliliği ve etkililiği klinik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, bu hastalarda yakın klinik takip önerilir.

Son evre böbrek (ESRD) hastalarında, SEBIVO, hemodiyalizden sonra verilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda, önerilen SEBIVO dozunda ayarlama yapılması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2)

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik verileri yeterli olmadığı için SEBIVO'nun 16 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda spesifik bir doz önerisini destekleyecek herhangi bir veri mevcut değildir (bkz bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

Telbivudin veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bkz bölüm 6.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nükleosid analoglarının tek başına ya da antiretroviral ajanlar ile kombine olarak kullanımında, ölümcül olabilen, laktik asidoz ve steatoz ile seyreden ağır hepatomegali vakaları bildirilmiştir.

SEBIVO (telbivudin) da dahil olmak üzere anti-hepatit B tedavisini bırakan hastalarda şiddetli hepatit B alevlenmeleri bildirilmiştir. Anti-hepatit B tedavisini bırakan hastalarda, karaciğer fonksiyonları hem klinik olarak, hem de laboratuvar testlerinin takibi yoluyla en azından birkaç ay izlenmelidir. Uygun görüldüğü takdirde anti-hepatit B tedavisine yeniden başlanması gerekebilir .

Kronik hepatit B'nin ciddi akut alevlenmeleri nispeten sık görülür ve serum ALT düzeyinde geçici yükselme ile karakterizedir. Antiviral tedavinin başlatılmasını takiben bazı hastalarda, serum HBV DNA düzeyleri düşerken, serum ALT yükselebilir (bkz. Bölüm 4.8). Telbivudin ile tedavi edilen hastalarda, bir alevlenme görülmeden önce ortalama olarak 4-5 hafta geçtiği gözlenmektedir. Genel olarak, ALT alevlenmeleri, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg negatif hastalara göre daha sık gerçekleşmiştir. Kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda, serum ALT'de bu artışa, yüksek serum bilirubin düzeyleri veya karaciğer dekompanseasyonunun diğer belirtileri genellikle eşlik etmez. Sirozu olan hastalarda, karaciğer dekompanseasyonu riski (ve bunu takip eden hepatit alevlenme riski) yüksek olabilir. Bu nedenle, bu hastalar yakından takip edilmelidir.

Hepatit alevlenmeleri, hepatit B tedavisini sonlandırmış olan hastalarda da bildirilmiştir. Tedavi sonrası ALT alevlenmeleri, normalde serum HBV DNA düzeylerinde artışlarla birlikte görülür ve bu vakaların çoğunun kendini sınırlayıcı özellikte olduğu kanıtlanmıştır. Yine de, tedavi sonrasında, ciddi (bazen ölümcül) hastalık alevlenmeleri bildirilmiştir. Bu nedenle, karaciğer fonksiyonu, hepatit B tedavisi kesildikten sonra en az 6 ay hem klinik takiple, hem de laboratuvar takibiyle düzenli olarak izlenmelidir.

Nükleosid/nükleotid analoglarının kullanımında, bazen ölümcül olabilen, genellikle steatozla seyreden ağır hepatomegaliye bağlı (hipoksemi olmaksızın) laktik asidoz bildirilmiştir. Telbivudin bir nükleosid analogu olduğu için bu risk dışlanamaz.

Hızla artan aminotransferaz düzeyleri, progresif hepatomegali veya etiyojisi bilinmeyen metabolik/laktik asidoz ortaya çıktığında nükleosid analogları ile tedavi kesilmelidir. Bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi benign sindirim sistemi semptomları, laktik asidoz gelişiminin göstergeleri olabilir. Pankreatit, karaciğer yetmezliği/hepatik steatoz, böbrek yetmezliği ve yüksek serum laktat düzeyleri görülen ağır vakalar bazen ölümcül sonuçlanabilmektedir. Hepatomegali, hepatit veya karaciğer hastalığı açısından bilinen diğer risk faktörleri olan hastalara (özellikle obez kadınlar) nükleosid analogları reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar, yakından takip edilmelidir.

Kas etkileri :

Telbivudinle tedaviye başlandıktan birkaç hafta-birkaç ay sonra miyopati ve miyalji vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Yaygın açıklanamayan miyaljileri, kas hassasiyeti, kas zayıflığı veya miyoziti (histolojik kas hasarı bulguları ile birlikte ortaya çıkan miyopati olarak tanımlanır) olan tüm hastalarda kreatinin kinaz düzeylerinden bağımsız olarak açıklanamayan kalıcı kas ağrıları ve/veya kas zayıflığı olarak tanımlanan miyopati akla gelmelidir. Hastalarda tüm açıklanamayan kalıcı kas ağrısı, hassasiyeti veya zayıflığını bildirmeleri istenmelidir. Bu semptomlardan herhangi

birinin bildirilmesi halinde, kas fonksiyonunun değerlendirilmesi için ayrıntılı bir kas muayenesi yapılmalıdır. Miyopati tanısının konması halinde telbivudin tedavisi kesilmelidir.

Açıklanamayan yaygın miyaljiler, kas hassasiyeti, kas güçsüzlüğü veya miyoziti (histolojik kas hasarı bulguları ile birlikte miyopati olarak tanımlanır) olan hastalarda, açıklanamayan inatçı kas ağrıları ve/veya kas güçsüzlüğü olarak tarif edilen miyopati (kreatinin kinaz düzeylerinde yükselme derecesine bakılmaksızın) düşünülmelidir. Hastalara, açıklanamayan kas ağrılarını, kas hassasiyeti veya kas güçsüzlüğünü hemen bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Bu semptomlardan herhangi birinin bildirilmesi halinde, kas fonksiyonunun değerlendirilmesi için ayrıntılı bir kas muayenesi yapılmalıdır. Miyopati tanısı konursa, telbivudin tedavisi kesilmelidir.

Telbivudin tedavisinin, miyopati ile ilişkili diğer ilaçlarla (statinler, fibratlar veya siklosporin) birlikte eş zamanlı uygulanmasının miyopati riskini artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Miyopati ile ilişkili diğer ilaçlarla birlikte eş zamanlı tedavi düşünen doktorlar, potansiyel yararları ve riskleri göz önünde bulundurmalı ve hastaları, miyopatiyi düşündürecek belirti ve semptomlar açısından takip etmelidir.

Periferik nöropati :

Telbivudin ile tedavi edilen hastalarda periferik nöropati nadir olarak bildirilmiştir. Periferik nöropatiden şüphe ediliyorsa, telbivudin ile tedavi yeniden düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Telbivudin ve pegile interferon alfa-2a birlikte uygulandığı zaman periferik nöropati riskinin yükseldiği gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Bu risk artışı diğer (pegile veya standart) alfa interferonlar için de gözardı edilemez. Ayrıca, telbivudin (pegile veya standart) interferon alfa ile birlikte kullanılmasının yararı henüz ortaya konmamıştır.

Böbrek fonksiyonu :

Telbivudin, esas olarak böbreklerle atılır. Bu nedenle, kreatinin klerensi < 50 ml/dk olan hastalarda (hemodiyaliz hastaları dahil) doz aralığının ayarlanması önerilir. Doz aralığının ayarlamalarının etkililiği klinik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, doz aralığı artırılan hastalarda, virolojik yanıt yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Dekompanse olmayan sirozlu hastalar :

Veriler kısıtlı olduğu için (çalışmaya alınan hastaların yaklaşık %3'ünde siroz saptanmıştır), telbivudin, sirozu olan hastalarda özellikle dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalar, tedavi esnasında ve tedavi kesildikten sonra hepatit B ile ilişkili klinik, biyokimyasal ve virolojik parametreler açısından yakından takip edilmelidir.

Dekompanse sirozlu hastalar :

Dekompanse sirozu olan hastalarda etkililik ve güvenlilik verileri bulunmamaktadır. SEBIVO, dekompanse sirozu olan hastalarda endike değildir.

Antiviral ilaçlara karşı dirençli HBV enfeksiyonu olan hastalar :

Mevcut kanıtlar, lamivudine karşı dirençli hepatit B virüs enfeksiyonu olan hastalarda, telbivudin monoterapisinin kullanılmasını desteklememektedir. İn vitro olarak, telbivudin rtM204V/rtL180M veya rtM204I mutasyonlarını içeren HBV suşları karşısında etkili bulunmamıştır (bkz. Bölüm 5.1). Klinik çalışmalarda, M204V mutasyonunu barındıran HBV'e karşı telbivudin etkililiği belirlenmemiştir.

Adefovire dirençli hepatit B virüsünün tekli rtN236T veya A181V mutasyonları olan hastalarda, telbivudin tedavisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Hücre bazlı tayinin ilk sonuçları, adefovire direnç ile ilişkili A181V değişiminin telbivudine duyarlılığı 3.7 kat azalttığını göstermiştir.

Pivotal çalışmada, genotipik olarak onaylanmış telbivudin direncinin oranı 48. haftada %2.7 olarak saptanmıştır.

Karaciğer transplantasyonu yapılmış olan hastalar :
Karaciğer transplantasyonu yapılmış olan hastalarda telbivudinin güvenliliği ve etkililiği bilinmemektedir.

Özel popülasyonlar :
SEBIVO, koenfeksiyon söz konusu olan hepatit B hastalarında araştırılmamıştır (insan immün yetmezlik virüsü [HIV], hepatit C virüsü [HCV] veya hepatit D virüsü [HDV] ile koenfeksiyon bulunan hastalar).

Yaşlı hastalar :
Klinik çalışmalar, 65 yaş ve üzerinde olan yeterli sayıda hasta içermediği için bu hastaların gençlere göre farklı yanıt verip vermediği belirlenmemiştir. Genel olarak, birlikte bulunan başka hastalıklar veya birlikte kullanılan diğer ilaçlar nedeni ile böbrek fonksiyonunda azalma sıklığının daha fazla olduğu göz önüne alınarak yaşlı hastalara SEBIVO reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Genel :
Hastalara, SEBIVO ile tedavinin, HBV'nin diğer insanlara cinsel temas veya kan kontaminasyonu yolu ile bulaşma riskini azalttığının gösterilmediği bildirilmelidir.

Telbivudinin lamivudinle birlikte kullanılması önerilmez, çünkü bir faz II çalışmasında, telbivudin-lamivudin kombinasyon tedavisi ile gözlenen tedavi yanıtı tek başına telbivudinden daha düşük bulunmuştur.

Şu anda telbivudin ile diğer antiviral kombinasyonları için etkinlik ve güvenlilikle ilgili veriler mevcut değildir.

Hastalar için bilgi:

Hastalar SEBIVO ile tedavinin Hepatit B virüsünün cinsel temas veya kan yoluyla başka kişilere bulaşma riskini azaltmadığı konusunda uyarılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Telbivudin esas olarak böbreklerden atıldığı için SEBIVO'nun böbrek fonksiyonunu etkileyen maddelerle (aminoglikozidler, lup diüretikleri, platinum bileşikleri, vankomisin, amfoterisin B) birlikte uygulanması, telbivudin ve/veya birlikte uygulanan diğer maddenin plazma konsantrasyonlarını etkileyebilir. Telbivudinin bu tıbbi ürünlerle kombinasyonu dikkatli kullanılmalıdır. Lamivudin, adefovir dipivoksil, siklosporin veya pegile interferon alfa 2a ile birlikte çoklu doz uygulamasını takiben telbivudinin kararlı durum farmakokinetiği değişmemiştir. Ayrıca telbivudin; lamivudin, adefovir dipivoksil, tenofovir disoproksil fumarat veya siklosporinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Pegile interferon alfa-2a konsantrasyonları kişiler arasında belirgin farklılık gösterdiğinden, telbivudinin pegile interferonun farmakokinetiği üzerindeki etkileri ile ilgili kesin bir sonuca varmak mümkün

değildir. Günde 600 mg telbivudinin haftada bir kere subkutan yolla uygulanan 180 µg pegile interferon alfa-2a ile kombinasyonunu araştıran klinik bir çalışma, bu kombinasyonun periferik nöropati gelişim riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Bu olayların arkasındaki mekanizma bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Telbivudin, sitokrom P450 (CYP450) enzim sisteminin bir substratı, inhibitörü veya indükleyicisi değildir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle, SEBIVO ile ilişkili CYP450-aracılı ilaç etkileşimleri için potansiyel düşüktür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Telbivudin için, gebelikte maruziyet ile ilgili herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe sıçan ve tavşanlarda yapılan çalışmalar, telbivudinin plasentayı geçtiğini göstermiştir. Gebe tavşanlarda yapılan çalışmalarda, maternal toksisiteye bağlı erken doğum ve/veya düşük görülmüştür. SEBIVO gebelik sırasında yalnızca, anne adayında sağlanacak faydalar, fetustaki potansiyel riskten daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Telbivudinin anneden bebeğe HBV geçişi üzerindeki etkisine ait herhangi bir veri mevcut olmadığından, yenidoğana HBV enfeksiyonunun bulaşmaması için gerekli girişimlerde bulunulmalıdır.

Laktasyon dönemi

Telbivudinin, insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, telbivudinin sıçanlarda anne sütüne geçtiğini göstermektedir.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da SEBIVO tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve SEBIVO tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Telbivudinin erkek veya kadın fertilitésini üzerindeki etkilerine ait herhangi bir klinik veri mevcut değildir. Üreme toksikolojisi çalışmalarında, insan terapötik dozunun yaklaşık 2.5

katından fazla dozda telbivudine sistemik maruziyetin, hem erkek hem de dişi sıçanlarda fertilitiyi bir miktar azalttığı gözlenmiştir.

4.7 Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers olayların değerlendirilmesi, esas olarak, 1699 hastayı içeren iki çalışmaya göre (NV-02B-007 “GLOBE” ve NV-02B-015) yapılmıştır. Bu çalışmada, kronik hepatit B’li 1699 hastaya 104 hafta süre ile günde 600 mg telbivudin (n=847) veya lamivudin (n=852) ile çift-kör tedavi uygulanmıştır.

104 haftalık klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonların çoğu hafif veya orta şiddette olarak sınıflandırılmıştır. Telbivudin ile en azından olası bir ilişkisi olan en sık görülen advers olaylar 3/4 derece kan kreatinin kinaz artışları (%6.8), yorgunluk (%4.4), baş ağrısı (%3.0) ve bulantı (%2.6) olmuştur.

104 haftalık NV-02B-007 GLOBE ve NV-02B-015 çalışmalarında kaydedilen advers reaksiyonların sistem organ sınıfına göre hazırlanan listesi ve görölme sıklığı, Tablo 2’de gösterilmektedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).Her sıklık grubundaki advers olaylar, azalan ciddiyyet derecesine göre sıralanmıştır.

Tablo 2 104 haftalık NV-02B-007 (GLOBE) ve NV-02B-015 çalışmalarında 600mg telbivudin ile tedavi edilen kronik hepatit B hastalarında bildirilen advers reaksiyonlar,

Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Baş dönmesi, baş ağrısı
Yaygın olmayan:	Periferel nöropati, dişgezi(tat alma bozukluğu), hipoestezi, parestezi, siyatik
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın:	Kan amilaz düzeylerinde yükselme, ishal, kanda lipaz artışı, bulantı, karın ağrısı
Hepato-bilier hastalıklar	
Yaygın:	Kanda alanin aminotransferaz düzeylerinde yükselme
Deri ve deri-altı doku hastalıkları	
Yaygın:	Deri döküntüsü
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın:	Kanda kreatin fosfokinaz düzeylerinde yükselme

Yaygın olmayan:	Artralji, miyalji, miyopati/miyositoz, ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı, kas spazmı, boyun ağrısı, yan ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın:	Bitkinlik
Yaygın olmayan:	Kırıklık
* Toplu analiz (NV-02B-007 [GLOBE] ve NV-02B-015) örneklem büyüklüğüne bakıldığında, telbivudine ile tedavi edilen hasta sayısının seyrek ve çok seyrek olayları saptama konusunda yetersiz kaldığı görülmektedir.	

Toplu analizde telbivudine ile tedavi edilen hastaların %12.6'sında ve lamivudin ile tedavi edilen hastaların %4.0'ünde tedavinin 104. haftasında derece 3/4 kreatin kinaz yükselmesi (> 7 x ULN) görülmüştür. Kreatin kinaz yükselmelerinin çoğu asemptomatik olmuş ve tedavi devam ettirildiğinde kreatin kinaz düzeyi genellikle bir sonraki muayeneye kadar düşmüştür. Pivotal çalışmada (NV-02B-007 [GLOBE]), tedavi öncesi CK değerlerinin yüksek olması ve beyaz ırk, tedavinin ilk yılında her iki tedavi grubunda, 104. haftaya kadar derece 3/4 yükselme açısından prediktif faktörler olarak belirlenmiştir.

Tedavi sırasında iki tedavi kolunda AASLD'nin (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Topluluğu) tanımına göre (başlangıca göre >2x ve >10x ULN ALT artışı) alanin aminotransferaz (ALT) alevlenmelerinin insidansı aşağıdaki Tablo 3'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 3. Tedavi esnasında ALT (IU/L) alevlenmelerinin özeti –Toplu NV-02B-007 /NV-02B-015

ALT alevlenmesi: Başlangıca göre >2x ve >10x ULN ALT artışı	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
Genel	67/852 (7.9)	41/847 (4.8)
Başlangıçtan 24. haftaya	25/852 (2.9)	25/847 (3.0)
24. haftadan çalışmanın sonuna	44/837 (5.3)	17/834 (2.0)

Tedavi esnasında karaciğer fonksiyonlarının periyodik olarak takibi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

İki tedavi kolunda tedavi sonrasındaki alanin aminotransferaz (ALT) alevlenmelerinin insidansı aşağıdaki Tablo 4'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4. Tedavi sonrasındaki ALT alevlenmelerinin özeti – Toplu NV-02B-007 /NV-02B-015

ALT alevlenmesi	Lamivudin n/N (%)	Telbivudin n/N (%)
ALT artışı başlangıca göre >2x ve >10x ULN	10/180 (5.6)	9/154 (5.8)

Tedavi kesildikten sonra hepatit B alevlenmeleri:

Anti-hepatit B tedavisini kesen hastalarda, ciddi akut hepatit B alevlenmeleri bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası deneyim:

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları pazarlama sonrası spontan bildirimler doğrultusunda tanımlanmış ve sistem organ sınıfına göre organize edilmiştir. Bu reaksiyonlar büyüklüğü bilinmeyen bir popülasyondan isteğe bağlı olarak bildirildiğinden, sıklıklarına güvenmek her zaman için mümkün olmayabilmektedir.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Rabdomiyoliz çok nadir bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İstemli olarak aşırı telbivudin dozu uygulanması ile ilgili bilgi yoktur, ama bir gönüllüye kasıtsız olarak aşırı doz verilmiştir ve bu gönüllü asemptomatik kalmıştır. Önerilen günlük dozun 3 katı olacak şekilde günde 1800 mg'a kadar olan dozlar iyi tolere edilmiştir. Telbivudin için tolere edilen maksimum doz belirlenmemiştir. Doz aşımı durumunda, SEBIVO kullanılması durdurulmalı ve uygun genel destek tedaviler uygulanmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Nükleosid ve nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri

ATC kodu: J05AF11

Telbivudin, hepatit B virüsündeki DNA polimeraza karşı etkili, sentetik bir timidin nükleozid analogudur. Hücredeki kinazlar tarafından aktif bir şekilde fosforile edilir ve hücre içerisindeki yarı-ömrü 14 saat olan, aktif trifosfat formuna dönüştürülür. Telbivudin-5'-trifosfat; hepatit B virüsündeki DNA polimerazı (revers transkriptaz); doğal substratı olan timidin-5'trifosfatla kompetisyona girerek inhibe eder. Telbivudin-5'trifosfatın virüs DNA'sının yapısına girmesi, DNA zincirini sonlandırarak hepatit B virüsünün çoğalmasını engeller. Hem birinci ($EC_{50}=0.4-1.3$ mikromM)hem ikinci ($EC_{50}=0.12-0.24$ mikromM)HBV zincirinin inhibitörü olan telbivudin özellikle ikinci zincirin sentezini inhibe eder. Farklı olarak, 100 μ M kadar olan konsantrasyonlardaki telbivudin-5'trifosfat, insan hücrelerindeki DNA alfa, beta veya gamma polimerazları inhibe etmez. İnsanlardaki mitokondriyon yapısı, fonksiyonu ve DNA içeriği analizlerinde telbivudin; 10 μ M kadar olan konsantrasyonlarda önemli bir toksik etki göstermemiş ve laktik asit üretimini *in vitro ortamda* artırmamıştır

Telbivudinin *in vitro* antiviral aktivitesi; HBV-taşıyan insan hepatosit hücre sistemi 2.2.15. Virüs sentezini %50 oranında etkili bir şekilde inhibe eden telbivudin konsantrasyonu (EC_{50}), her ikisinde de yaklaşık 0.2 mikromol bulunmuştur. Telbivudinin antiviral aktivitesi, hepatit B virüsü ve benzer hepadnavirüslere spesifiktir. Tip 1 HIV virüsü de dahil olmak üzere diğer RNA ve DNA virüsleri üzerine etkinliği saptanmamıştır. ($EC_{50} >200$ mikromol). Telbivudin HIV'e karşı aktif değildir.

Klinik deneyim

Uzun dönem(104 hafta) SEBIVO tedavisinin güvenliliği ve etkililiği, kronik hepatit B'li 1699 hastanın katıldığı iki aktif kontrollü klinik çalışmada (NV-02B-007 GLOBE ve NV-02B-015) değerlendirilmiştir.

NV-02B-007 GLOBE çalışması

NV-02B-007 GLOBE çalışması, 1367 nükleosid kullanmamış kronik hepatit B HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastada 104 haftalık bir tedavi döneminde telbivudin ile lamivudinin karşılaştırıldığı randomize, çift kör, çok uluslu bir faz III çalışmadır. NV-02B-007 GLOBE çalışması, daha önce nükleosid kullanmamış 1367 HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B hastasında, 104 haftaya kadar olan bir tedavi süresinde telbivudin ile lamivudini karşılaştıran randomize, çift-kör çok uluslu bir faz III çalışması olmuştur. Çalışmaya dahil edilen popülasyonun büyük kısmı Asyalı olmuştur. En sık görülen HBV genotipleri B (%26) ve C (%51) olmuştur. Beyaz ırka mensup olan az sayıda hasta (toplam 98), telbivudin ile tedavi edilmiştir. Primer veri analizi, bütün hastalar 52.haftaya ulaştıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

HBeAg-pozitif hastalar:

Hastaların ortalama yaşının 32, %74'ünün erkek, %82'sinin Asyalı, %12'sinin beyaz ırka mensup olduğu ve %6'sının daha önce alfa-interferon tedavisi almış olduğu saptanmıştır.

HBeAg-negatif hastalar:

Hastaların ortalama yaşının 43, %79'unun erkek, %65'inin Asyalı, %23'ünün beyaz ırka mensup olduğu ve %11'inin daha önce alfa-interferon tedavisi almış olduğu saptanmıştır.

Klinik ve virolojik etkinlik sonlanım noktaları, HBeAg-pozitif HBeAg-negatif hasta popülasyonlarında ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Terapötik yanıtın primer sonlanım noktası; serum HBeAg'nin kaybı veya ALT normalizasyonunu içeren HBV DNA düzeyinin $<5 \log_{10}$ kopya/mL'ye baskılanmasını gerektiren birleşik bir serolojik nokta olmuştur. Histolojik yanıt, ALT normalizasyonu ve antiviral etkinliği ölçen çeşitli parametreler; sekonder sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir.

Başlangıç özellikleri ne olursa olsun, SEBIVO alan hastaların çoğunda, bu tedaviye histolojik, virolojik, biyokimyasal ve serolojik yanıtlar görülmüştür. Başlangıçta $>2 \times \text{ULN}$ olan ALT düzeyleri ve başlangıçta $<9 \log_{10}$ kopya/ml olan HBV DNA miktarı, HBeAg-pozitif hastalarda, daha yüksek eAg serokonversiyonu oranları ile ilişkili bulunmuştur. 24.haftada $<3 \log_{10}$ kopya/ml HBV DNA düzeylerine ulaşan hastalarda, tedaviye optimum yanıtlar gözlenmiştir; bunun tersine, 24.haftada $>4 \log_{10}$ kopya/ml HBV DNA düzeyleri olan hastalarda, 52.haftada sonuçlar daha düşük düzeyde olumlu bulunmuştur.

HBeAg-pozitif hastalarda, telbivudin, terapötik yanıt açısından lamivudine göre daha üstün bulunmuştur (%67.0'a karşı %75.3; $p=0.0047$). HBeAg-negatif hastalarda, telbivudin, lamivudinden daha düşük etkililik düzeyinde bulunmamıştır (%77.2'e karşı %75.2; $p=0.6187$). Beyaz ırk, GLOBE çalışmasında kullanılan her iki antiviral ajana karşı daha düşük tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuş; ancak, beyaz ırktan olan hasta popülasyonu çok sınırlı olmuştur ($n=98$).

24.haftada, 203 HBeAg-pozitif ve 178 HBeAg-negatif gönüllüde, saptanamayan HBV DNA düzeyleri elde edilmiştir. 52.haftada, HBeAg-pozitif hastaların %95'inde saptanamayan HBV DNA elde edilirken, %39'unda HBeAg serokonversiyonu, %90'ında ALT normalizasyonu elde edilmiştir ve 48.haftada %0.5'inde direnç görülmüştür. Benzer şekilde, 52.haftada, HBeAg-negatif hastaların %96'sında saptanamayan HBV DNA elde edilirken, %79'unda ALT normalizasyonu elde edilmiş ve 48.haftada %0'ında direnç gözlenmiştir.

Seçilen virolojik, biyokimyasal ve serolojik sonuç ölçümleri Tablo 5'te, histolojik yanıt ise Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5 52.haftadaki virolojik, biyokimyasal ve serolojik sonlanım noktaları (007 GLOBE çalışması)

Yanıt parametresi	HBeAg-pozitif (n = 921)		HBeAg-negatif (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
HBV DNA düzeyinde başlangıca kıyasla ortalama \pm SEM azalma (\log_{10} kopya/mL) ^{1,2,3}	-6.45 (0.11) *	-5.54 (0.11)	-5.23 (0.13) *	-4.40 (0.13)
HBV DNA negatif bulunan hastalar (%)	%60*	%40	%88*	71%
ALT normalleşmesi ⁴	%77	%75	%74	%79
HBeAg serokonversiyon oranı ⁴	%23	%22	NA	NA
HBeAg kaybı ⁵	%26	%23	NA	NA

¹ SEM: ortalamanın standart hatası

² Roche COBAS Amplicor® PCR Tayini (miktar tayin alt sınırı \leq 300 kopya/ml).

³ Sırasıyla telbivudin ve lamivudin grupları için HBeAg pozitif n=443 ve 444, HBeAg-negatif n=219 ve 219. Popülasyonlardaki fark, 52.haftada hastaların çalışmadan çıkmasına ve HBV DNA değerlendirilmesinin yapılmamasına bağlıdır.

⁴ Sırasıyla telbivudin ve lamivudin grupları için HBeAg pozitif n= 440 ve 446, HBeAg negatif n= 203 ve 207. ALT normalizasyonu sadece başlangıçta ALT>ULN olan hastalarda değerlendirilmiştir.

⁵ Sırasıyla telbivudin ve lamivudin grupları için n= 432 ve 442. HBeAg serokonversiyonu ve kaybı sadece başlangıçta saptanabilen HBeAg düzeyi olan hastalarda değerlendirilmiştir.

*p<0.0001

Tablo 5-2 52. haftadaki histolojik düzelme ve Ishak Fibrozis Puanı değişikliği (007 GLOBE çalışması)

	HBeAg-pozitif (n = 921)		HBeAg-negatif (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudin 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudin 100 mg (n = 207) ¹
Histolojik yanıt²				
Düzelme var	%71*	%61	%71	%70
Düzelme yok	%17	%24	%21	%24
Ishak Fibroz Puanı³				
Düzelme	%42	%47	%49	%45
Değişiklik yok	%39	%32	%34	%43
Kötüleşme	%8	%7	%9	%5
52. hafta biyopsisi olmayan	%12	%15	%9	%7
¹ En az 1 doz çalışma ilacı kullanan, çalışma başlangıcında değerlendirilebilir biyopsisi olan ve başlangıçtaki Knodell Histological Activity Index (HAI) puanı >3 olan hastalar ² Histolojik yanıt: çalışma başlangıcındaki Knodell Necroinflammatory puanının en az 2 puan azalması ve Knodell Fibroz puanında yükselme olmaması ³ Ishak fibroz puanında düzelme: Çalışma başlangıcındaki puanın 52. haftada en az 1 puan azalması *p = 0.0024				

104. haftadaki klinik sonuçlar

Genel olarak telbivudin ile tedavi edilen hastalarda 104. haftadaki klinik sonuçlar 52. haftadakilerle uyumlu bulunmuş ve telbivudin ile tedavi edilen hastalarda tedaviye devam ile etkililik yanıtlarının sürdüğünü göstermiştir.

HBeAg pozitif hastalarda terapötik yanıt (%63'e karşı %48; p<0.0001) ve temel sekonder sonlanım noktaları (ortalama log₁₀ HBV DNA azalması: -5.74'e karşı -4.42; p<0.0001, PCR negatifliği: %56'ya karşı %39; p<0.0001 ve ALT normalleşmesi %70'e karşı %62) 104. haftada sırasıyla telbivudin ve lamivudin arasında genişleyen bir farkı göstermiştir. Telbivudin ile daha fazla HBeAg kaybı (%35'e karşı %29) ve serokonversiyon (%30'a karşı %25) yönünde bir eğilim izlenmiştir. Ayrıca, başlangıçtaki ALT düzeyleri ≥2x ULN (320) olan hasta alt grubunda lamivudin ile tedavi edilenlere kıyasla telbivudin ile tedavi edilen hastaların anlamlı olarak daha fazlasında 104. haftada serokonversiyon sağlanmıştır (sırasıyla %36'ya karşı %28).

HBeAg negatif hastalarda terapötik yanıtta (%78'e karşı %66) ve temel sekonder sonlanım noktalarındaki farklılık (ortalama log₁₀ HBV DNA azalması: -5.00'a karşı -4.17 ve PCR negatifliği: %82'ye karşı %57; p<0.0001) 104. haftaya kadar telbivudin grubunda daha yüksek bulunmuştur. ALT normalleşme oranları (%78'e karşı %70) 104. haftada halen yüksek bulunmuştur.

24. haftadaki ön görülebilirlik

24. haftada telbivudin ile tedavi edilen HBeAg pozitif 203 (%44) ve HBeAg negatif 177 hastada (%80) saptanamayan HBV DNA düzeylerine ulaşılmıştır.

HBeAg pozitif ve negatif hastalarda 24. haftadaki HBV DNA sonuçları uzun dönemdeki olumlu sonuçların habercisi olmuştur. 24. haftada PCR negatifliği sağlanan telbivudin ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek PCR negatifliği ve HBeAg serokonversiyon oranlarına (HBeAg pozitif hastalarda) ve 104. haftada en düşük virolojik kırılma (breakthrough) oranlarına ulaşılmıştır.

24. haftadaki HBV DNA düzeylerine göre 104. haftada HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda elde edilen sonuçlar Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. 104. haftada telbivudin ile tedavi edilen hastalarda 24. haftadaki serum HBV DNA düzeylerine göre temel etkililik sonlanım noktaları (NV-02B-007 GLOBE)

	24. hafta sonuçları ışığında 104. haftadaki temel etkililik sonlanım noktası sonuçları				
24. haftadaki HBV DNA	Terapötik yanıt n/N (%)	PCR negatif HBV DNA n/N (%)	HBeAg serokonversiyonu n/N (%)	ALT normalleşmesi n/N (%)	Virolojik kırılma* n/N (%)
HBeAg pozitif					
<300 kopya/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopya/ml ila <3 log ₁₀ kopya/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopya/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg negatif					
<300 kopya/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopya/ml ila <3 log ₁₀ kopya/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopya/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A=yok

*Virolojik Kırılma (breakthrough): 104. haftada değerlendirilen “en düşük düzeyin 1 log üzeri” tanımı

NV-02B-015 çalışması

007 GLOBE çalışmasının etkililik ve güvenlilik sonuçları NV-02B-015 çalışmasında doğrulanmıştır. Bu çalışma 332 nükleosid kullanmamış kronik hepatit B HBeAg pozitif ve HBeAg negatif Çinli hastada 104 haftalık tedavi döneminde günde bir kez uygulanan telbivudin 600 mg ile günde bir kez uygulanan lamivudin 100 mg’ın karşılaştırıldığı faz III, randomize, çift kör bir çalışmadır.

HBeAg serokonversiyonunun sürekliliği

HBeAg serokonversiyonunun sürekliliği NV-02B-007 ve NV-02B-015 çalışmalarının toplu verilerinden değerlendirilmiştir. Tedaviyi bıraktıktan sonra 52 hafta boyunca HBeAg serokonversiyonunu sürdüren hastaların oranlarının Kaplan-Meier tahminleri telbivudin grubunda %86.2 ve lamivudin grubunda %92.8 bulunmuştur. Bu analizdeki hastalar ≥ 52 haftalık çalışma ilacı tedavisini tamamlamış ve ≥ 24 hafta boyunca HBeAg kaybı sergilemiştir ve HBV DNA'ları son vizitte $< 5 \log_{10}$ kopya/ml olmuştur veya girişte HBeAg negatif olanlar ≥ 52 haftalık çalışma ilacı tedavisini tamamlamış VE ≥ 2 ardışık çalışma vizitinde HBsAg kaybı gösterilmiştir.

Klinik direnc

Pivot çalışmada (NV-02B-007) 48. haftada virolojik kırılma(breakthrough) (en düşük düzeye göre $\geq 1 \log_{10}$ kopya/ml HBV DNA artış) gözlenen hastaların analizinde HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda telbivudin hastalarının sırasıyla %5 (23/458) ve %2'sinde (5/222) saptanabilir HBV direnc mutasyonları ile virolojik ribaunt gözlenmiştir. Genotipik olarak doğrulanmış telbivudin direncinin kümülatif oranları 104. haftada HBeAg pozitif hastalarda %25.1 (115/458) ve HBeAg negatif hastalarda %10.8 (24/222) bulunmuştur.

HBV DNA'sı 24. haftada ≥ 1000 kopya/ml olan değerlendirilebilir 203 hastanın genotipik analizinde telbivudin direnci ile ilişkili primer mutasyonun rtM204I olduğu, rtL180M ve rtL180I/V mutasyonları ve rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I ve rtA200V mutasyonları ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Genotipik ilaç direnci gelişmesi ile ilişkili başlangıç faktörleri şunlardır: lamivudin tedavisi, yüksek başlangıç HBV DNA düzeyleri, düşük başlangıç serum ALT düzeyler, ve beden kitle/BMI'de artış. 24. haftada, 104. hafta itibariyle ilaç direnci olan virüsün ortaya çıkmasını öngören tedavi sırasındaki yanıt parametreleri HBV DNA > 300 kopya/ml ve serum ALT'de artış olmuştur.

104. haftada virolojik kırılma (breakthrough) görülen hastalar dikkate alındığında, direnc oranı HBV DNA'sı 24. haftada < 300 kopya/ml olan hastalarda 24. haftada HBV DNA'sı ≥ 300 kopya/ml olan hastalara kıyasla daha düşük bulunmuştur. 24. haftada HBV DNA'sı < 300 kopya/ml olan HBeAg pozitif hastalarda direnc 48. haftada %1 (3/203) ve 104. haftada %9 (18/203) bulunurken HBV DNA'sı ≥ 300 kopya/ml olanlarda direnc 48. haftada %8 (20/247) ve 104. haftada %39 (97/247) bulunmuştur. 24. haftada HBV DNA'sı < 300 kopya/ml olan HBeAg negatif hastalarda direnc 48. haftada %0 (0/177) ve 104. haftada %5 (9/177) bulunurken HBV DNA'sı ≥ 300 kopya/ml olanlarda direnc 48. haftada %11 (5/44) ve 104. haftada %34 (15/44) bulunmuştur.

Çapraz-direnc

HBV nükleosid analoglarında çapraz direnc gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Hücre bazlı tayinlerde, rtM204I mutasyonu veya rtL180M/rtM204V çift mutasyon içeren lamivudine dirençli HBV suşlarında, telbivudine karşı duyarlılık ≥ 1000 kat daha düşük bulunmuştur. Adefovir direnci ile ilişkili rtN236T veya rtA181V değişikliklerinin HBV kodlamasının hücre kültüründe telbivudine duyarlılığı değiştirme oranı sırasıyla 0.5 ve 3.7 kat olmuştur (bkz Bölüm 4.4).

Kardiyak güvenlilik

Telbivudinin kardiyotoksitesi yoktur. Bir in vitro hERG modelinde mikroM'a kadarki konsantrasyonlarda telbivudin negatif bulunmuştur. Sağlıklı deneklerde yapılan tam bir QTc uzaması klinik çalışmasında telbivudinin 1,800 mg'a kadarki çoklu günlük doz

uygulamalarından sonra QT aralıkları veya diğer elektrokardiyografik parametreler üzerine etkisi olmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Telbivudinin tek ve çoklu doz farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde ve kronik hepatit B bulunan hastalarda değerlendirilmiştir. Telbivudinin farmakokinetiği, kronik hepatit B bulunan hastalarda önerilen 600 mg'lık dozla değerlendirilmemiştir. Ancak, telbivudin farmakokinetiği, her iki popülasyonda benzerdir.

Emilim :

Sağlıklı gönüllülerde (n=42) 600 mg tek doz telbivudinin oral olarak uygulanmasını takiben pik plazma konsantrasyonu (C_{max}) 3.2 ± 1.1 µg/ml (ortalama \pm SD) olarak saptanmıştır ve bu pik konsantrasyon, uygulanan dozdan medyan 3.0 saat sonra ölçülmüştür. Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altındaki telbivudin alanı (AUC 0-∞) 28.0 ± 8.5 µg•h/ml (ortalama \pm SD) olarak bulunmuştur. Sistemik maruziyet ölçümleri (C_{max} , AUC) için gönüllüler arası değişkenlik (%CV) yaklaşık olarak %30 bulunmuştur.

Besinlerin oral Emilim üzerindeki etkisi :

600 miligramlık tek doz Telbivudin, besinlerle birlikte alındığında Emilimi ve maruziyeti, etkilememiştir.

Dağılım :

Telbivudin plazma proteinlerine, *in vitro* düşük oranda (%3.3) bağlanır.

Biyotransformasyon :

Karbon-14 ile işaretlenmiş telbivudinin (14 C-telbivudin) verilmesinden sonra insanlarda, hiçbir telbivudin metaboliti saptanmamıştır. Telbivudin; sitokrom P450 (CYP450) enzim sisteminin substratı, inhibitörü ya da indüktörü değildir.

Eliminasyon :

Pik konsantrasyona ulaştıktan sonra telbivudinin plazma dağılımı, terminal eliminasyon yarı-ömrü ($t_{1/2}$) 41.8 ± 11.8 saat olmak üzere, bi-eksponansiyel şekilde azalmıştır. Telbivudin e büyük oranda değişmeden idrarla atılır. Telbivudin renal klerensinin normal glomerüler filtrasyon hızında olması, başlıca eliminasyon yolunun filtrasyon olduğu izlenimini vermektedir. 600 miligramlık tek bir oral telbivudin dozunun verilmesini izleyen 7 gün içerisinde, dozun yaklaşık %42'si idrarda saptanır. Böbreklerle atılım baskın durumdaki atılım yolu olduğundan, orta derece-ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve hemodiyaliz alan hastalarda, doz aralığının ayarlanması gerekir (bkz bölüm 4.2).

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum :

Telbivudin farmakokinetiği, 25-1,800 mg arasında değişen dozlarda dozla orantılıdır. Sistemik maruziyette 1.5 katlık birikim ve yarı-ömrü yaklaşık 15 saat olarak düşünüldüğünde kararlı plazma düzeylerine ulaşmak, günde tek doz kullanılarak 5-7 gün içerisinde mümkün olur . Günde 600 mg telbivudin her gün kullanıldığında elde edilen, doz-öncesi kararlı plazma düzeyleri, mililitrede yaklaşık 0.2-0.3 mikrogramdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar: İleri yaştaki hastalarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

Cinsiyet : Telbivudin farmakokinetiğinde, hastanın cinsiyetiyle ilişkili, önemli farklar yoktur.

İrk: Telbivudin farmakokinetiğinde, hastanın ırkıyla ilişkili, önemli farklar yoktur.

Pediyatrik hastalar: Pediyatrik hastalarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliği : Telbivudinin tek-doza farmakokinetiği, kreatinin klerensi sonuçlarına göre farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan (kronik hepatit B vakası olmayan) hastalarda değerlendirilmiştir (kreatinin klerensi ile). Tablo 7’de gösterilen sonuçlar temel alındığında, telbivudin dozlarının kreatinin klerensi <50 mL/dakika olan hastalarda ayarlanması önerilir (bkz bölüm 4.2 ve 4.4).

Tablo 7 Böbrek fonksiyonu değişik düzeylerde olan hastalarda telbivudin farmakokinetik parametreleri (ortalama ± SD)

	Böbrek fonksiyonu (mL/dakika olarak kreatinin klerensi)				
	Normal (>80) (n=8) 600 mg	Hafif yetmezlik (50–80) (n=8) 600 mg	Orta derecede yetmezlik (30–49) (n=8) 400 mg	Şiddetli yetmezlik (<30) (n=6) 200 mg	Terminal dönem böbrek hastalığı/ Hemodiyaliz (n=6) 200 mg
C _{max} (mikrogram/mL)	3.4±0.9	3.2±0.9	2.8±1.3	1.6±0.8	2.1±0.9
AUC _{0-∞} (mikrogram•saat/mL)	28.5±9.6	32.5±10.1	36.0±13.2	32.5±13.2	67.4±36.9
Renal klerens (mL/dakika)	126.7±48.3	83.3±20.0	43.3±20.0	11.7±6.7	-

Hemodiyaliz tedavisi gören, böbrek yetmezliği bulunan hastalar:

Süresi 4 saate kadar olan hemodiyaliz uygulamaları, sistemik telbivudin maruziyetini yaklaşık olarak %23 oranında azaltır. Rutin hemodiyaliz esnasında, kreatinin klerensinin göz önünde tutulduğu doz aralığı ayarlanmasının dışında ilave doz değişikliği gerekli değildir. (bkz bölüm 4.2). Telbivudin, hemodiyaliz seansı sona erdikten sonra verilmelidir.

Karaciğer yetmezliği: 600 miligramlık tek doz uygulamasını takiben telbivudin farmakokinetiği, değişik derecelerde karaciğer yetmezliği olan (kronik hepatit B vakası olmayan) hastalarda değerlendirilmiştir ve elde edilen sonuçlarla, karaciğer yetmezliği olmayan hastalarda elde edilen sonuçlar arasında fark görülmemiştir. Bu çalışmaların sonuçları karaciğer yetmezliği olan hastalarda, telbivudin dozunda ayarlama yapılmasına ihtiyaç olmadığını göstermektedir (bkz bölüm).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenisite

Telbivudinin karsinojenik potansiyeli bulunmamaktadır. İnsanlardaki terapötik doz olan 600 mg/günün 14 katı maruziyet oluşturulan fareler ve sıçanlarda telbivudin ile yapılan uzun dönem oral karsinojenisite çalışmaları negatif sonuç vermiştir.

Genotoksisite

In vitro veya in vivo testler doğrultusunda genotoksisite bulgusuna rastlanmamıştır. Telbivudin, metabolik aktivasyonu olan veya olmayan S.typhimurium ve E.coli suşları ile yapılan Ames bakteriyel revers mutasyon testinde mutajenik bulunmamıştır. Telbivudin, insan lenfosit kültürleri gibi memeli hücresi gen mutasyon testlerinde ve metabolik aktivasyonu olan veya olmayan Çin hamster over hücresi ile transformasyon testinde klastojenik bulunmamıştır. Ayrıca telbivudin farelerde yapılan in vivo mikronükleus çalışmasında da negatif bulunmuştur.

Üreme toksisitesi

Üreme toksikolojisi çalışmalarında 2000 mg/kg/güne kadarki telbivudin dozları (insanlardaki terapötik dozun yaklaşık 14 katı sistemik maruziyet) ile tedavi edilen erkek veya dişi sıçanlarda ve eşleştirilmiş ve tedavi edilmemiş sıçanlarda fertilitede bozukluk yönünde bulguya rastlanmamıştır.

Diğer bir çalışma ise 500 veya 1000 mg/kg/gün dozlarında telbivudin ile tedavi edilen erkek ve dişi sıçanlarda fertilitenin azalmış olduğunu göstermiştir. Eşzamanlı kontrollerle (%92) karşılaştırılan 500 (%76) veya 1000 (%72) mg/kg/gün verilen çiftlerde düşük bir fertilitate indeksi saptanmıştır. Sperm morfolojisi veya fonksiyonunda anormallik saptanmamıştır ve testis ve overler histolojik olarak normal bulunmuştur.

Fertilitate, Gün 14'ten Gün 70'e kadar tedavi edilen sıçanların aynı tedavinin uygulandığı başka yavrularla eşleştirildiği bir juvenil toksikoloji çalışmasında değerlendirilmiştir. Ortalama eşleşme gün sayısı 1000 ve 2000 mg/kg/gün ile biraz yüksek bulunmuştur. Fertilitate indeksleri kontrol grubundaki %80 değerine kıyasla 1000 mg/kg (%40) ve 2000 mg/kg/gün (%50) ile azalmış bulunmuştur. Bu çalışmada eşleşme indeksi ve konsepsiyon oranı biraz azalmıştır, ancak başarılı bir biçimde eşleşen dişilerin over ve uterus parametreleri telbivudin uygulamasından etkilenmemiştir. İnsanlardaki terapötik dozun 2.5 ila 2.8 katı maruziyetlerde 250 mg/kg/gün ile fertilitate veya eşleşme parametreleri üzerine bir etki gözlenmemiştir.

Telbivudin teratojenik bulunmamıştır ve prelinik çalışmalarda gelişmekte olan embriyolar ve fetüsler üzerine advers etkisi saptanmamıştır. Gebe sıçan ve tavşanlarla yapılan çalışmalar telbivudinin plasentayı geçtiğini göstermiştir. Gelişimsel toksisite çalışmaları 1,000 mg/kg/güne kadarki dozların uygulandığı, insanlardaki terapötik doza kıyasla (600 mg/gün) sırasıyla 6- ila 37-kat yüksek maruziyet düzeylerinin sağlandığı sıçan ve tavşanlarda fetüse zarar gösterilmemiştir.

Kardiyak güvenlilik

Telbivudinin kardiyotoksisitesi yoktur. Bir in vitro hERG modelinde 10,000 mikroM'a kadarki konsantrasyonlarda telbivudin negatif bulunmuştur.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Povidon
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat
Silis, kolloidal anhidroz
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol

Talk
Hipromelloz

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/alüminyum blister ambalaj içerisinde 28 film kaplı tablet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7 RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri 34912 Kurtköy-İstanbul

Tel: 0 216 560 10 00

8 RUHSAT NUMARASI

126/39-19.12.2008

9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.12.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ