

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 "LTD" 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:

- HBeAg pozitif hastalarda, tedavi en azından HBe serokonversiyonuna kadar (en az 3-6 ay ara ile alınan iki ardışık serum örneğinde anti-HBe saptanması ile birlikte HBeAg'nin ve HBV DNA'nın kaybolması) veya HBs serokonversiyonuna kadar veya etkililik kaybı gerçekleşene kadar uygulanmalıdır.
- HBeAg negatif olan hastalarda, tedavi, en azından HBs serokonversiyonuna veya etkililik kaybı bulgusu ortaya çıkana kadar uygulanmalıdır.

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, böbrek fonksiyonları ve tedaviye klinik yanıt yakından takip edilmelidir.

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

Açıklanamayan yaygın miyaljiler, kas hassasiyeti veya kas güçsüzlüğü olan hastalarda, açıklanamayan inatçı kas ağrıları ve/veya kas güçsüzlüğü olarak tarif edilen miyopati (kreatinin kinaz düzeylerinde yükselme derecesine bakılmaksızın) düşünülmelidir. Telbivudinle ilişkili miyopatisi olan hastalarda, kreatinin kinaz yükselme derecesi ve zamanı açısından tek bir model gözlenmemiştir. Ayrıca, telbivudin alanlar arasında miyopati gelişimine predispozan faktörler bilinmemektedir. Hastalara, açıklanamayan kas ağrılarını, kas hassasiyeti veya kas güçsüzlüğünü hemen bildirmeleri tavsiye edilmelidir. 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, açıklanamayan kas ağrısı, kas hassasiyeti veya kas güçsüzlüğü belirti ve semptomları açısından takip etmelidir.

Periferel nöropati :

Telbivudin ile tedavi edilen hastalarda periferel nöropati nadir olarak bildirilmiştir. Periferel nöropatiden şüphe ediliyorsa, telbivudin ile tedavi yeniden düşünölmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Telbivudin ve pegile interferon alfa-2a birlikte uygulandığı zaman periferel nöropati riskinin yükseldiği gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Bu risk artışı diğer (pegile veya standart) alfa interferonlar için de gözardı edilemez. Ayrıca, telbivudinin (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. *In vitro* olarak, telbivudin tek mutant M204V HBV suşuna karşı aktiftir, ama çift mutant M204V/L180M veya M204I mutant HBV cinsine karşı aktif değildir (bkz. Bölüm 5.1). Klinik çalışmalarda, M204V mutasyonunu barındıran HBV'e karşı telbivudinin etkililiği belirlenmemiştir.

Adefovire dirençli hepatit B virüs enfeksiyonu olan hastalarda, telbivudin tedavisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. *In vitro* olarak, telbivudin N236T mutant HBV suşlarına karşı aktiftir. Hücre kültüründe, adefovire dirençle ilişkili süstitüsyon A181V'i kodlayan HBV, telbivudine karşı 3-5 kat daha düşük duyarlılık 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 popölasyonlar :

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 azalttığına 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.

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 bileşikler, 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. 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 fertilitesi üzerindeki etkilerine ait herhangi bir klinik veri mevcut değildir. Üreme toksikolojisi çalışmalarında, insan terapötik dozunun yaklaşık 14 katı kadarına sistemik maruziyetin, erkek ya da dişi sıçanlarda fertilité bozukluğuna yol açtığına dair hiçbir kanıt elde edilmemiştir.

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, 1367 hastayı içeren tek bir çalışmaya (007 GLOBE) dayalıdır. Bu çalışmada, kronik hepatit B bulunan 1367 hastaya 104 hafta süre ile günde 600 mg telbivudin (n=680) veya lamivudin (n=687) ile çift-kör tedavi uygulanmıştır.

Bildirilen advers reaksiyonların çoğu hafif veya orta şiddette olarak sınıflandırılmıştır.

007 GLOBE çalışmasında tedavinin ilk 52 haftasında kaydedilen advers reaksiyonların sistem organ sınıfına göre hazırlanan listesi ve görülme sıklığı, Tablo 2’de gösterilmektedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubundaki advers olaylar, azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır.

Tablo 2 007 GLOBE* çalışmasında 600mg telbivudin ile tedavi edilen kronik hepatit B hastalarında bildirilen advers reaksiyonlar,

Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Baş dönmesi, baş ağrısı
Yaygın olmayan:	Periferik nöropati
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
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın:	Bitkinlik
Yaygın olmayan:	Kırıklık
* GLOBE çalışmasındaki örneklem büyüklüğüne bakıldığında, hasta sayısının seyrek ve çok seyrek olayları saptama konusunda yetersiz kaldığı görülmektedir.	

52.haftada, telbivudinle tedavi edilen hastaların %7.5’inde ve lamivudin ile tedavi edilen hastaların %3.1’inde derece 3/4 kreatin kinaz yükselmesi ($> 7 \times \text{ULN}$) saptanmıştır. Kreatin kinaz yükselmelerinin çoğu asemptomatik olmuş ve tedavi devam ettirildiğinde kreatin kinaz düzeyi genellikle bir sonraki muayeneye kadar düşmüştür. Pivotal çalışmada, tedavi öncesi CK değerlerinin yüksek olması ve beyaz ırk, tedavinin ilk yılında her iki tedavi grubunda, derece 3/4 yükselme açısından prediktif faktörler olarak belirlenmiştir.

Genel olarak, başlangıçtan 52. haftaya kadar derece 3/4 ALT alevlenmelerinin insidansı, telbivudinle tedavi edilen hastaların %2.6’sı ve lamivudinle tedavi edilen hastaların %4.6’sı olarak bulunmuştur. İki tedavi grubuna ait alanin aminotransferaz (ALT) alevlenme insidansları, tablo 3 (başlangıçtan 24.haftaya kadar) ve 4’de (24.haftadan 52.haftaya kadar) tanımlanmıştır.

Tablo 3 Tedavi esnasında 24.haftaya kadar ALT alevlenme kategorilerinin analizi²

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Lamivudin N=455	Telbivudin N=445	Lamivudin N=232	Telbivudin N=235
ALT alevlenme kategorisi	%	%	%	%
Derece 1: ALT \geq 2 x Başlangıç ve \geq 2 x ULN ¹	6.6	7.6	1.7	1.3
Derece 2: ALT \geq 3 x Başlangıç ve \geq 3 x ULN	2.4	3.1	0	0
Derece 3: ALT \geq 500 IU/l ve \geq 2 x Başlangıç	3.5	3.1	0.4	0.9
Derece 4: ALT \geq 2 x Başlangıç ve bilirubin \geq 2 x Başlangıç ve \geq 2 x ULN	0	0	0	0
24.haftanın sonuna kadar toplam	12.5	13.9	2.2	2.1

¹ ULN: normalin üst sınırı

² İlk dozdan sonra ve 24.haftadan önce veya 24.hafta esnasında gerçekleşen ALT alevlenmeleri

Tablo 4 Tedavi esnasında 24.haftadan 52. haftaya kadar ALT alevlenme kategorilerinin analizi²

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Lamivudin N=455	Telbivudin N=445	Lamivudin N=232	Telbivudin N=235
ALT alevlenme kategorisi	%	%	%	%
Derece 1: ALT \geq 2 x Başlangıç ve \geq 2 x ULN ¹	1.1	0.4	0.9	0
Derece 2: ALT \geq 3 x Başlangıç ve \geq 3 x ULN	1.1	0.2	3.4	0
Derece 3: ALT \geq 500 IU/l ve \geq 2 x Başlangıç	1.5	0.2	0.4	0

Derece 4: ALT \geq 2 x Başlangıç ve bilirubin \geq 2 x Başlangıç ve \geq 2 x ULN	0.7	0	0	0
24.haftadan 52.haftaya kadar toplam	4.4	0.9	4.7	0

¹ ULN: normalin üst sınırı

² 24.haftadan sonra ve 52.haftadan önce veya 52.hafta esnasında gerçekleşen ALT alevlenmeleri

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

Tedavi kesildikten sonra hepatit B alevlenmeleri:

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İstemi 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: Sistemik kullanım için antiviral ilaçlar

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 hepatoma 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

SEBIVO'nun güvenliliği ve etkililiği, 007 GLOBE çalışmasında belirlenmiştir. Bu çalışma, 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 İshak 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
İshak 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 düzelmeye: Çalışma başlangıcındaki puanın 52. haftada en az 1 puan azalması *p = 0.0024				

Klinik direnç

48.haftada telbivudin kullanan HBeAg-pozitif hastaların %6'sında (27/458) ve HbeAg negatif hastaların %2'sinde (5/222) virolojik ribaunt (en düşük düzeyden $\geq 1 \log_{10}$ artış) gözlenmiştir. Virolojik ribaunt görülen bu hastaların analizinde, HBeAg-pozitif ve HbeAg negatif hastalar arasında, sırasıyla %5'inde (23/458) ve %2'sinde (5/222), HBV direnç mutasyonu saptanabilir olarak tanımlanmıştır. Genotipik ve fenotipik kanıtlarla, rtM204I'i tek başına veya rt80I/V ile birlikte temel direnç mutasyonu olarak belirlenmiştir.

48.haftada, telbivudin alan HBeAg-pozitif ve HbeAg negatif hastaların sırasıyla %32'si (145/458) ve %7'sinde (15/222), HBV DNA ≥ 1000 kopya/ml olmuştur. Bu hasta alt grubundan alınan serum örneklerinin genotipik analizinde, M204I aminoasit süstitüsüyonu olan 41 hasta (tek başına veya rtL80 ile birlikte) ve ayrıca viral ribauntla ilişkisi olmayan mutasyonlar (rtA 181T, T/A/S, n=16) tanımlanmıştır. Virolojik ribaunt (en düşük düzeyden $\geq 1 \log_{10}$ artış) ile ilişkili olan tek mutasyon rtM204I olarak saptanmıştır.

Çapraz-direnç

HBV nükleosid analoglarında çapraz direnç gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Hücre bazlı tayinlerde, rtM204I mutasyonu veya rtL180M/rtM204V çift mutasyonu içeren lamivudine dirençli HBV suşlarında, telbivudine karşı duyarlılık ≥ 1000 kat daha düşük bulunmuştur. Telbivudin, tek başına lamivudine dirençle ilişkili mutasyon rtM204V'e karşı vahşi tip fenotipik aktivitesini (1.2 kat azalma) korumuştur. Adefovir direnci ile ilişkili süstitüsyonlar rtN236T veya rtA181'i kodlayan HBV, telbivudine karşı duyarlı kalmıştır. Adefovir direnci ile ilişkili süstitüsyon A181V'i kodlayan HBV, hücre kültüründe, telbivudine karşı 3-5 kat azalmış duyarlılık göstermiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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}) $3.2 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ (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- ∞) $28.0 \pm 8.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (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 (¹⁴C-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-doz 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-INF} (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

Klinik dışı veriler; güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak insanlarda özel herhangi bir risk ortaya koymamaktadır. Telbivudin, karsinojenik potansiyel göstermemiştir. Üreme toksikolojisiyle ilgili standart testlerde, telbivudinin direkt toksik etkisine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Tavşanlarda, insanlarda terapötik dozlardakine (600 mg) göre 37 kat daha yüksek maruziyet düzeyleri sağlayan telbivudin dozları, düşük ve erken doğum insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur. Bu etkinin, maternal toksisiteye sekonder olduğu kabul edilmiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Povidon
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat

Silis, kolloidal anhidröz
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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7 RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri 34912 Kurtköy-İstanbul

Tel: 0 216 560 10 00

8 RUHSAT NUMARASI

126/39

9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

19.12.2008 / 19.12.2013

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ