

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 Farmakodinamik özellikler).

SEBIVO ile tedavi başlatılacağı zaman aşağıdaki noktalar göz önüne alınmalıdır:

- HBeAg-pozitif hastalar için SEBIVO tedavisi, yalnızca başlangıç HBV DNA değeri $\leq 9\log 10$ kopya/mL ve başlangıç ALT $\geq 2x$ NÜS olan hastalarda başlatılmalıdır.
- HBeAg-negatif hastalar için SEBIVO tedavisi başlangıç HBV DNA değeri $\leq 7\log 10$ kopya/mL olan hastalarda başlatılmalıdır.

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.

Yetersiz viral süpresyonun olduğu hastalar arasında uzun dönem tedavi ile birlikte gelişebilecek daha yüksek direnç oranları riski nedeniyle tedavi, yalnızca başlangıç HBV DNA kriterleri sağlandıktan sonra başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.1 Terapötik endikasyonlar).

Tedavinin izlenmesi ve süresi

24. haftada tedavi sırasındaki yanıtın uzun dönem yanıt bakımından belirleyici olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Tedavinin 24. haftasında tam viral süpresyonun (300 kopya/mL'den düşük HBV DNA) sağlanması için HBV DNA düzeylerinin

takip edilmesi gerekmektedir. 24 haftalık tedaviden sonra tespit edilebilir düzeyde HBV DNA'ya sahip hastalar için alternatif tedavi başlatılmalıdır.

HBV DNA, sürekli yanıtın sağlanması için 6 ayda bir izlenmelidir. Eğer hastalarda başlangıç yanıtından sonra herhangi bir zamanda HBV DNA için pozitif test sonucu elde edilirse, alternatif tedavi başlatılmalıdır. Direnç testi optimal tedaviye kılavuzluk etmelidir.

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 nükslerin 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 olmadığını düzenli olarak değerlendirilmesi önerilir.

Uygulama şekli:

SEBIVO yemeklerle birlikte veya ayrı olarak ağızdan alınır. Tableti çiğnemeyin, bölmeyin ya da ezmeyin.

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 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik verileri yeterli olmadığı için SEBIVO'nun pediyatrik popülasyonda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda spesifik bir doz önerisini destekleyecek herhangi bir veri mevcut değildir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.3 Kontrendikasyonlar

Telbivudin veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddelerin listesi).

Pegile veya standart interferon alfa ile telbivudin kombinasyonu (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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 İstenmeyen etkiler). 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.

Laktik asidoz:

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 etiyolojisi 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 İstenmeyen etkiler). Rabdomiyoliz vakaları telbivudinin pazarlama sonrası kullanımı sırasında bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler).

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 İstenmeyen etkiler).

Bir çalışmada, sadece haftada bir kez 180 mikrogram pegile interferon alfa-2a veya telbivudine kıyasla günde bir kez 600 mg telbivudin ve haftada bir kez 180 mikrogram pegile interferon alfa kombinasyonunun kullanımı ile periferik nöropati gelişimi açısından artmış bir risk gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). 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. Bu nedenle, pegile veya standart interferon alfa ile telbivudin kombinasyonu kontrendikedir.

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 Pozoloji ve uygulama şekli ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

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

enasında 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 güvenilirlik 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 rtM204V/rtL180M veya rtM204I mutasyonlarını içeren HBV suşları karşısında etkili bulunmamıştır (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Klinik çalışmalarda, M204V mutasyonunu barındıran HBV'e karşı telbivudinin 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 1.5 ile yaklaşık 4 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:

Telbivudinin lamivudine 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 etkililik ve güvenilirlikle 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, lüp 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. Telbivudinin interferon alfa içeren herhangi bir ürünle kombinasyonu kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Telbivudin, sitokrom P450 (CYP450) enzim sisteminin bir substratı, inhibitörü veya indükleyicisi değildir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). 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)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi

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 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

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 sığırlarda 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 2.5 katından fazla dozda telbivudine sistemik maruziyetin, hem erkek hem de dişi sığırlarda fertilitéyi 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.

Sistem organ sınıfına göre hazırlanan advers reaksiyonların listesi ve görülme 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 ciddiye derecesine göre sıralanmıştır.

Tablo 2 Advers reaksiyonlar,

Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Seyrek*:	Laktik Asidoz; sıklıkla ciddi durumlarla (çoklu organ yetmezliği veya sepsis gibi) bağlantılı ikincil olay
Sinir sistemi bozuklukları	

Yaygın:	Baş dönmesi, baş ağrısı
Yaygın olmayan:	Periferik nöropati, disguzi(tat alma bozukluğu), hipoestezi, parestezi, siyatik
Solunum sistemi bozuklukları	
Yaygın:	Öksürük
Gastrointestinal bozukluklar	
Yaygın:	Kan amilaz düzeylerinde yükselme, ishal, kanda lipaz artışı, bulantı, karın ağrısı
Hepato-bilier bozukluklar	
Yaygın:	Kanda alanin aminotransferaz düzeylerinde yükselme
Yaygın değil:	Aspartat aminotransferazda artış
Deri ve deri-altı doku hastalıkları	
Yaygın:	Deri döküntüsü
Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları	
Yaygın:	Kanda kreatin fosfokinaz düzeylerinde yükselme
Yaygın olmayan:	Artralji, miyalji, miyopati/miyositoz, ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı, kas spazmı, boyun ağrısı, yan ağrısı
Seyrek*:	Rabdomiyoliz
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	
Yaygın:	Bitkinlik
Yaygın olmayan:	Kırıklık

*Bu advers olay ilaç pazarlama sonrası çalışmalarda tespit edilmiştir fakat kontrollü klinik çalışmalarda rastlanılmamıştır. Sıklık kategorisi, klinik çalışmalarda telbivudin kullanılmış toplam hasta sayısına dayanılarak istatistiksel bir hesaplama ile tahmin edilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı:

Kreatin kinaz yükselmesi

NV-02B-007(GLOBE) ve NV-02B-015 üzerinde yapılan birleştirilmiş analizde, telbivudinle tedavi edilen hastaların %12.6'sında (n=847) ve lamivudin ile tedavi edilen hastaların %4.0'ünde tedavinin 104. haftasında derece 3/4 kreatin kinaz yükselmesi ($> 7 \times \text{NÜS}$) görülmüştür. Kreatin kinaz yükselmelerinin çoğu asemptomatik olmuş ve tedavi devam ettirildiğinde kreatin kinaz düzeyi genellikle bir sonraki muayeneye kadar düşmüştür.

ALT Alevlenmeleri

Tedavi sırasında iki tedavi kolunda AASLD'nin (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Topluluğu) tanımına göre (başlangıca göre $>2x$ ve $>10x$ NÜS 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 $>10x$ NÜS 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tedavinin kesilmesi sonrası hepatit B alevlenmeleri

Anti-hepatit B tedavisini kesen hastalarda, ciddi akut hepatit B alevlenmeleri bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

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

208. haftadaki bulgular

104. haftalık telbivudin tedavisinden sonra, NV-02B-007 GLOBE çalışmasındaki hastaların %78'i (530/680) ve NV-02B-015 çalışmasındaki hastaların %82'si (137/167), 208 haftaya kadar telbivudin tedavisine devam etmek üzere uzatma çalışması CLDT600A2303'e (bkz. bölüm 5.1) kaydedilmiştir. CLDT600A2303 çalışmasındaki uzun dönem güvenlilik popülasyonu, NV-02B-007 GLOBE çalışmasından 518 hasta ve NV-02B-015 çalışmasından 137 hasta olmak üzere 655 hastayı kapsamıştır. 104. ve 208. haftalara kadar olan birleştirilmiş analizden elde edilen genel güvenlilik profilinin benzer olduğu görülmüştür. Telbivudin ile 208 hafta tedavi edilmiş hastaların %15.9'unda 3/4 derece CK yükselmesi meydana gelmiştir. Çoğu 3/4 derece CK yükselmesi asemptomatik ve geçicidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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 ($EC_{50}=0.4-1.3$ mikroM)hem ikinci ($EC_{50}=0.12-0.24$ mikroM)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 etkililik ve güvenlilik:

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 etkililik 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 etkililiği 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 $>2 \times$ NÜS 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 177 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 (NV-02B-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)
PCR ile HBV DNA tespit edilemeyen 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>NÜS 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 6. 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 sürdürdüğünü 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 $\geq 2x$ NÜS (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.

CLDT600A2303 Çalışması - 208. haftaya kadar elde edilen klinik sonuçlar

CLDT600A2303 Çalışması, 156 ve 208 haftalık kesintisiz telbivudin tedavisinden sonra etkililik ve güvenlilik verileri sağlayan NV-02B-007 (GLOBE) ve NV-02B-015 çalışmalarından hastalar dahil, daha önce 2 yıl boyunca telbivudin ile tedavi edilmiş kompanse kronik hepatit B'li hastalarda yürütülen, açık etiketli 104 haftalık bir uzatma çalışmasıdır. 24. Haftada tespit edilemeyen HBV DNA'sı düzeyine sahip hastalar 156 ve 208. Haftalarda daha iyi sonuçlara sahiptir (Tablo 8).

Tablo 8. NV-02B-007, NV-02B-015 ve CLDT600A2303 çalışmaları veri havuzundan etkililik datası

	Hafta 52	Hafta 104	Hafta 156	Hafta 208
HBeAg-pozitif hastalar (N = 293*)				
Sürdürülebilir tespit edilemeyen HBV DNA (< 300 kopya/ml)	70.3%	77.3%	75.0%	76.2%
24. haftada sürdürülebilir tespit edilemeyen HBV DNA (n = 162) ile birlikte tespit edilemeyen HBV DNA (< 300 kopya/ml)	99.4%	94.9%	86.7%	87.9%
Kümülatif HBeAg serokonversiyon oranları	27.6%	41.6%	48.5%	53.2%
24. haftada sürdürülebilir tespit edilemeyen HBV DNA (n = 162) olan hastalarda kümülatif HBeAg serokonversiyon oranları	40.1%	52.5%	59.3%	65.4%
Sürdürülebilir ALT normalizasyonu	81.4%	87.5%	82.9%	86.4%
HBeAg-negatif hastalar (n = 209*)				
Sürdürülebilir tespit edilemeyen HBV DNA (< 300 kopya/ml)	95.2%	96.5%	84.7%	86.0%
24. haftada sürdürülebilir tespit edilemeyen HBV DNA (n=179) ile birlikte tespit edilemeyen HBV DNA (< 300 kopya/ml)	97.8%	96.5%	86.7%	87.5%
Sürdürülebilir ALT normalizasyonu	80.3%	89.0%	83.5%	89.6%

*CLDT600A2303 çalışmasına dahil edilmiş 502 hasta (293 Hbe-Pozitif ve 209 Hbe-Negatif) viral direnç gösteren popülasyon hariç

Karaciğer histoloji yanıtı - CLDT600ACN04E1 Çalışması

CLDT600ACN04E1 çalışmasında, başlangıçta ve 206.8 haftalık ortalama tedaviden sonra eşleştirilmiş karaciğer biyopsilere sahip 57 hasta karaciğer histolojisinde değişiklikler açısından değerlendirilmiştir (38 HBeAg-pozitif ve 19 HBeAg-negatif hastalar).

- Başlangıçta 7.6'lık (SD 2.9) ortalama Knodell nekroenflamatuar skoru -6.3'lük (SD 2.8) ortalama değişiklik ile 1.4'e (SD 0.9) iyileşmiştir. ≤ 3 Knodell nekroenflamatuar skoru (nekroenflamasyon yok veya minimum) hastaların %98.2'sinde (56/57) gözlenmiştir.
- Başlangıçta 2.2'lik (SD 1.1) ortalama Ishak skoru -1.3'lük (SD 1.3) ortalama değişiklik ile 0.9'a (SD 1.0) iyileşmiştir ($p < 0.0001$).

≤ 1 Ishak fibrozis skoru (fibrozis yok veya minimum) hastaların %84.2'sinde (48/57) gözlenmiştir.

Knodell nekroenflamatuar ve Ishak skorları HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalar için benzerdir.

Tedavi dışı yanıt süresi - CLDT600A2303

CLDT600A2303 çalışması, NV-02B-007 GLOBE ve NV-02B-015 çalışmalarından 59 HBeAg-pozitif hastanın tedavi dışı takibini kapsamıştır. Bu hastalar ≥ 52 haftalık telbivudin tedavisini tamamlamış ve tedavi sırasında yapılan son vizitte HBV DNA $< 5 \log_{10}$ ile birlikte ≥ 24 hafta boyunca HBeAg kaybı sergilemiştir. Medyan tedavi süresi 104 hafta olmuştur. 120 haftalık bir tedavisiz takip döneminden sonra hastaların büyük kısmı uzun süreli HBeAg kaybı (%83.3) ve uzun süreli HBeAg serokonversiyonu (%79.2) sergilemiştir. Uzun süreli serokonversiyonun olduğu hastalarda ortalama HBV DNA değeri $3.3 \log_{10}$ kopya/ml olmuştur; %73.7'sinde HBV DNA düzeyi $< 4 \log_{10}$ kopya/mL'dir.

Klinik direnç

Genotipik direnç testi NV-02B-007 çalışmasında virolojik geri tepme görülen hastalarda yürütülmüştür (GLOBE; $n = 680$) (en düşük değerden $\geq 1 \log_{10}$ kopya/ml HBV DNA değerinde doğrulanmış artış).

48. haftada HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalar arasında hastaların %5 (23/458) ve %2'sinde (5/222) tespit edilebilir HBV direnç mutasyonları ile virolojik geri tepme görülmüştür.

NV-02B-007 (GLOBE) ve CLDT600A2303 Çalışmaları – kümülatif genotipik direnç oranları 104 ve 208. Haftada kümülatif genotipik direnç için orijinal analiz ITT popülasyonunu temel almış ve 4 yıla kadar tedaviye devam eden tüm hastalar HBV DNA düzeylerinden bağımsız olarak dahil edilmiştir. Başlangıçta pivotal çalışma NV-02B-007'ye (GLOBE) dahil edilmiş telbivudin ile tedavi edilen 680 hastadan 517'si (%76) 208 hafta kadar kesintisiz telbivudin tedavisi için CLDT600A2303 çalışmasına kaydedilmiştir. Bu 517 hastadan 159 hasta (HBeAg-pozitif = 135, HBeAg-negatif = 24) tespit edilebilir HBV DNA'sı değerine sahiptir. 104. hafta itibariyle kümülatif genotipik oranlar HBeAg-pozitif hastalar için %25.1 (115/458) ve HBeAg-negatif hastalar için %10.8'dir (24/222).

Genel ITT popülasyonunda, HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalar için 4. Yılda kümülatif direnç oranları sırasıyla %40.8 (131/321) ve %18.9'dur (37/196).

Kümülatif genotipik direnç oranları ayrıca, sadece ilgili yılın başlangıcında tespit edilemez HBV DNA'sı düzeylerine sahip hastaların dikkate alındığı bir matematiksel model

uygulanarak değerlendirilmiştir. Bu analizde 4. Yılda kümülatif direnç oranları HBeAg-pozitif hastalar için %22.3 ve HBeAg-negatif hastalar için %16.0'dır.

NV-02B-007'de (GLOBE) 104. Hafta itibariyle viral alevlenme görülen hastalar dikkate alındığında, direnç oranı 24. Haftada HBV DNA'sı ≥ 300 kopya/ml olan hastalara kıyasla 24. Haftada HBV DNA'sı < 300 kopya/ml olan hastalarda daha düşüktür. 24. Haftada HBV DNA'sı < 300 kopya/ml olan HBeAg-pozitif hastalarda direnç 48. Haftada %1 (3/203) ve 104. Haftada %9 (18/203) iken, HBV DNA'sı ≥ 300 kopya/ml olan hastalarda direnç 48. Haftada %8 (20/247) ve 104. Haftada %39'dur (97/247). 24. Haftada HBV DNA'sı < 300 kopya/ml olan HBeAg-negatif hastalarda direnç 48. Haftada %0 (0/177) ve 104. Haftada %5 (9/177) iken, HBV DNA'sı ≥ 300 kopya/ml olan hastalarda direnç 48. haftada %11 (5/44) ve 104. Haftada %34'tür (15/44).

Genetik mutasyon paterni ve çapraz direnç

104. haftada HBV DNA'sı $\geq 1,000$ kopya/ml olan 203 değerlendirilebilir örneklem eşlerinin genotipik analizi (NV-02B-007 (GLOBE)) telbivudin direnci ile ilişkili birincil mutasyonun sıklıkla rtL180M ve rtL80I/V mutasyonları ve seyrek olarak rtV27A, rtL82M, rtV173L, rt184I ve rtA20DV ile ilişkili rtM204I olduğunu göstermiştir. Genotipik ilaç direncinin gelişmesi ile ilişkili başlangıç faktörleri: lamivudin tedavisi, daha yüksek başlangıç HBV DNA'sı değeri, daha düşük başlangıç serum ALT'si ve artmış vücut ağırlığı/BMI. 104. Hafta itibariyle ilaç direncinin ortaya çıkmasını öngören 24. Haftada tedavi sırasındaki yanıt kriterleri HBV DNA'sı > 300 kopya/ml ve serum ALT değerinde artıştır.

208. haftada telbivudin ile tedavi edilen hastalardan 50 HBV izolatına ilişkin genotipik analiz (CLDT600A2303) 104. Haftada bildirilenle benzer direnç profilini ortaya koymuştur. Pozisyon 80, 180 ve polimorfik pozisyonlar 91, 229'daki dönüşümler genotipik dirence yol açan M204I mutasyonunu barındıran sekanslarda daima tespit edilmiştir. Bu mutasyonlar büyük ihtimalle telafi edici mutasyonlardır. 208. Haftaya kadar viral alevlenme yaşayan, telbivudin ile tedavi edilen hastalarda bir izole rtM204V mutasyonu ve iki rtM204I/V/M mutasyonu bildirilmiştir. Yeni mutasyon bildirilmemiştir.

HBV nükleozid analogları arasında çapraz direnç gözlenmiştir (bkz., bölüm 4.4). Hücre bazlı analizlerde, rtM204I mutasyonu veya rtL180M/rtM204V çift mutasyonu içeren lamivudine dirençli HBV suşları, telbivudine $\geq 1,000$ kat azalmış duyarlılığa sahiptir. Adefovir direnci ile ilişkili süstitüsyonlar rtN236T veya rtA181V'yi kodlayan HBV, hücre kültüründe telboviduine duyarlılıkta sırasıyla yaklaşık 0.3 ve 0.4 kat değişikliğe sahiptir (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_{maks}) 3.2 ± 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 (EAA $0-\infty$) 28.0 ± 8.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (ortalama \pm SD) olarak bulunmuştur. Sistemik maruziyet ölçümleri (C_{maks} , EAA) 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:

Doruk konsantrasyona ulaştıktan sonra telbivudinin plazma dağılımı, terminal eliminasyon yarılanma 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 Pozoloji ve uygulama şekli).

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:

Telbivudin farmakokinetiği, 25-1,800 mg arasında değişen dozlarda dozla orantılıdır. Sistemik maruziyette 1.5 katlık birikim ve yarılanma 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 9'da gösterilen sonuçlar temel alındığında, telbivudin dozlarının kreatinin klerensi <50 mL/dakika olan hastalarda ayarlanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tablo 9 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 _{maks} (mikrogram/mL)	3.4±0.9	3.2±0.9	2.8±1.3	1.6±0.8	2.1±0.9
EAA _{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 Pozoloji ve uygulama şekli). 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 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmaları temelinde insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Telbivudin hiçbir karsinojenik potansiyel göstermemiştir. Standart üreme toksikolojisi testlerinde telbivudine ilişkin doğrudan toksik etki kanıtına rastlanmamıştır. Tavşanlarda, terapötik dozda (600 mg) insanlarda gözlenenin 37 katı maruziyet düzeyleri sağlayan telbivudin dozları artmış insidanda düşük ve erken doğumla ilişkilendirilmiştir. Bu etkinin maternal toksisiteye bağlı olduğu düşünülmüştür.

Fertilite yetişkin sıçanlarda yürütülen konvansiyonel çalışmalarda ve juvenil toksikoloji çalışması kapsamında değerlendirilmiştir.

Yetişkin sıçanlarda, fertilite hem erkek hem de dişi sıçanlar 500 veya 1000 mg/kg/günlük dozlarda telbivudin ile tedavi edildiğinde azalmıştır (eşzamanlı kontrollere kıyasla daha düşük fertilite indeksi). Sperm morfolojisi veya fonksiyonunda anomali yoktur ve testisler ve overler histolojik açıdan sıradandır.

Diğer çalışmalarda erkek veya dişi sıçanlar 2000 mg/kg/güne varan dozlarda tedavi edildiğinde ve tedavi edilmemiş sıçanlarla çiftleştirildiğinde bozulmuş fertilité kanıtına rastlanmamıştır (insanlarda elde edilenden yaklaşık 6-14 kat daha yüksek sistemik maruziyet düzeyleri).

Jüvenil toksikoloji çalışmasında, sıçanlar doğum sonrası 14. Günden 70. Güne kadar tedavi edilmiş ve aynı tedavinin uygulandığı sıçanlarla çiftleştirilmiştir (kardeş çiftleşmesi yok). Fertilité, fertilité ve çiftleşme indeksilerindeki azalmalar ve azalmış konsepsiyon oranı ile gösterildiği üzere ≥ 1000 mg/kg/gün verildiğinde eşlerde azalmıştır. Bununla birlikte başarılı bir şekilde çiftleşen dişilerin over ve uterin parametreleri etkilenmemiştir. Fertilité veya çiftleşme parametrelerindeki etkiler için *advers etki gözlenmeyen düzey* (NOAEL), terapötik dozda normal renal fonksiyona sahip insanlarda elde edilenden 2.5 ila 2.8 kat daha yüksek maruziyet dozları sağlayan 250 mg/kg/gündür.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Povidon

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat

Silis, koloidal 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