

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Sebivo 600 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg telbivudine.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Bajda tagħti ħarira fl-isfar, pillola miksija b'rita ovali, ittimbrata b' "LDT" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sebivo huwa indikat għall-kura ta' epatite B kronika f'pazjenti adulti b' mard tal-fwied kompensat u evidenza ta' replikazzjoni virali, livelli ta' alanine aminotransferasi (ALT) li jibqgħu għoljin b'mod persistenti u evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni attiva u/jew fibrozi.

Wiehed għandu jqis li jibda t-trattament b'Sebivo meta l-użu ta' agent antivirali ieħor li għandu barriera ġenetika oġhla ta' reżistenza mhuwiex disponibbli jew xieraq.

Ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji ta' l-istudju u l-karatteristiċi speċifiċi tal-pazjent li fuqhom din l-indikazzjoni hija bbażata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn speċjalista li għandu esperjenza fl-immaniggar ta' infezzjoni ta' epatite B kronika.

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' Sebivo hija 600 mg (pillola waħda) darba kuljum.

Is-soluzzjoni orali ta' Sebivo tista' titqies għal pazjenti li jsibu diffikultà biex jibilgħu l-pilloli.

Monitoraġġ matul it-trattament

Ir-rispons waqt il-kura f'gimgha 24 intwera li jista' jintuża sabiex jiġi mbassar ir-rispons għal aktar fit-tli (ara t-Tabella 7 fis-sezzjoni 5.1). Għandu jkun hemm monitoraġġ tal-livelli ta' HBV DNA fl-24 gimgha ta' trattament biex wiehed jassigura li jkun hemm trazzin virali shih (HBV DNA ta' anqas minn 300 kopja/ml). Għal pazjenti b'HBV DNA li ma setgħux jitkejlu wara 24 gimgha ta' terapija, wiehed għandu jqis tibdil fit-trattament mogħti.

Għandu jkun hemm monitoraġġ ta' HBV DNA kull 6 xhur biex wiehed jara li jkun hemm rispons kontinwu. Jekk il-pazjenti jirriżultaw li huma pożittivi għal HBV DNA fi kwalunkwe żmien wara l-ewwel rispons tagħhom, wiehed għandu jqis tibdil fit-trattament mogħti.

Tul tat-terapija

Mhux maghruf it-tul ta' terapija idejali. Il-waqfien tal-kura ghandu jitqies kif ġej:

- F'pazjenti minghajr ċirrozi, positivi għall-HBeAg, il-kura ghandha tibqa' tinghata għal mill-anqas 6-12 il xahar wara li serokonverżjoni ta' l-HBeAg (telf ta' HBeAg u telf ta' HBV DNA b'sejba ta' anti-HBe) tkun konfermata jew sakemm ikun hemm serokonverżjoni ta' HBsAg jew ikun hemm evidenza ta' tnaqqis ta' l-effikaċja. Il-livelli ta' l-ALT u ta' l-HBV DNA fis-serum għandhom jiġu segwiti b'mod regolari wara li titwaqqaf il-kura sabiex ikun maghruf kwalunkwe każ ta' rkadar viroloġiku li jkun dam biex isehh.
- F'pazjenti minghajr ċirrozi, negattivi għall-HBeAg, il-kura ghandha tibqa' tinghata mill-anqas sakemm ikun hemm HBsAg serokonverżjoni jew sakemm ikun hemm evidenza li l-effikaċja naqset. Meta l-kura ddum tinghata għal aktar minn sentejn, evalwar b'mod regolari huwa rakkomandat sabiex ikun konfermat li t-tkomplija tat-terapija magħżula tibqa' l-aktar wadha xierqa għall-pazjent.

Doži maqbużin

Jekk tingqabeż doża, il-pazjent jista' jiehu d-doża maqbuża biss sa 4 sigħat qabel id-doża li jkun imissu jiehu skont l-iskeda. Id-doża li jkun imiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu.

Persuni anzjani (età 'l fuq minn 65 sena)

M'hemmx informazzjoni disponibbli li fuqha tista' tkun ibbażata rakkomandazzjoni għall-pazjenti 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jsir aġġustament tad-doża rakkomandat ta' telbivudine f'pazjenti li għandhom tnehhija tal-kreatinina ≥ 50 ml/min. Ikun hemm bżonn li d-doża tkun aġġustata meta t-tnehhija tal-kreatinina tkun < 50 ml/min, inklużi dawk li jsofru minn mard renali ta' l-aħħar fażi (ESRD) fuq hemodijalizi. Huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' kuljum bl-użu ta' soluzzjoni orali ta' Sebivo, kif dettaljat fit-Tabella 1 hawn taht. Jekk l-użu tas-soluzzjoni orali ma jkunx possibbli, jistgħu jintużaw pilloli Sebivo miksijin b'rita bħala alternattiva u d-doża għandha tkun aġġustata billi jitwal l-interval bejn id-doži, kif dettaljat fit-Tabella 1.

Tabella 1 Aġġustar tal-mod kif jingħataw id-dożaggi ta' Sebivo f'pazjenti b'indeboliment renali

Tnehhija tal-kreatinina (ml/min)	Soluzzjoni orali ta' telbivudine 20 mg/ml Aġġustament tad-doża ta' kuljum	Pillola telbivudine ta' 600 mg miksija b'rita Aġġustament tad-doża alternattiv** b'żieda fl-intervalli ta' doži
≥ 50	600 mg (30 ml) darba kuljum	600 mg darba kuljum
30-49	400 mg (20 ml) darba kuljum	600 mg darba kull 48 siegħa
< 30 (ma jgħidgħu dijaliżi)	200 mg (10 ml) darba kuljum	600 mg darba kull 72 siegħa
ESRD*	120 mg (6 ml) darba kuljum	600 mg darba kull 96 siegħa

* Mard renali fl-aħħar fażi

** F'każ li l-użu tas-soluzzjoni orali ma jkunx possibbli

It-tibdiliet fid-doża proposti huma bbażati fuq estrapolazzjoni u jista' ma' jkunx idejali. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dawn il-linji gwida fuq l-aġġustament tad-dożaggi ma ġewx evalwati klinikament. Għaldaqstant, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku mill-qrib ta' dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'mard renali fl-ahhar fażi

Għal pazjenti b'ESRD, Sebivo għandu jingħata wara l-hemodijalizi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' tibdil tad-doża rakkomandata ta' Sebivo f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Sebivo fil-popolazzjoni pedjatrika għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Sebivo għandu jittiehed mill-halq, mal-ikel jew wahdu. Il-pillola m'għandekx tomghodha, taqsa u jew tfarrakha.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

It-tahlita ta' telbivudine ma' pegilat jew ma' interferon alfa standard (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Każijiet ta' epatite B kronika li tihrax f'daqqa b'mod sever huma relattivament spissi, u huma karatterizzati b'żieda momentanja ta' ALT fis-serum. Wara l-ibda l-kura antivirali, f'xi pazjenti jista' jkun hemm żieda ta' ALT fis-serum filwaqt li l-livelli ta' HBV DNA fis-serum jaqaw (ara sezzjoni 4.8). Bħala medja, 4-5 ġimgħat għaddew qabel ma sehhew il-każijiet fejn il-mard hrax f'pazjenti kurati b'telbivudine. B'mod ġenerali, ziediet f'daqqa ta' ALT sehhew aktar ta' spiss f'pazjenti HBeAg-posittivi milli f'pazjenti HBeAg-negattivi. F'pazjenti b'mard tal-fwied kompensat, dawn iż-żiediet ta' ALT fis-serum ġeneralment ma jkunux akkompanjati b'żiediet fil-livelli ta' bilirubin fis-serum jew b'sinjali oħra ta' dikompensazzjoni epatika. Ir-riskju ta' dikompensazzjoni epatika – u wara b'hekk, epatite aktar harxa- jista' jkun għoli f'pazjenti b'ċirrozi. Dawn il-pazjenti, għaldaqstant, għandhom jiġu monitorati mill-qrib.

Każijiet fejn l-epatite hrax kienu rrapportati wkoll f'pazjenti li kienu temmu l-kura għall-epatite B. Każijiet fejn ikun hemm ziediet f'daqqa fl-ALT wara li tkun intemmet il-kura huma normalment assoċjati ma' ziediet ta' livelli ta' l-HBV DNA fis-serum, u fil-parti l-kbira tagħhom, dawn il-każijiet urew li normalment iġġaddu wahidhom. Madankollu, kien hemm ukoll rapporti ta' każijiet severi – kultant fatali fejn il-mard hrax wara l-kura. Għaldaqstant, il-funzjoni epatika għandha tkun monitorata f'intervalli regolari kemm b'mod kliniku kif ukoll permezz ta' follow-up fil-laboratorju għal mill-anqas 6 xhur wara li titwaqqaf it-terapija għall-epatite B.

Aċidożi lattika

B'telbivudine kienu rrapportati każijiet rari wara t-tqeghid fis-suq ta' aċidożi lattika. Il-każijiet ta' spiss kienu sekondarji għal kondizzjonijiet serji oħra (eż. rabdomijolisi) u/jew assoċjati ma' avvenimenti relatati mal-muskoli (eż. mijopatija, mijosite). Meta sekondarji għal kondizzjonijiet oħrajn, xi każijiet kienu assoċjati wkoll ma' pankreatite, insuffiċjenza tal-fwied/stejatożi epatika u insuffiċjenza tal-kliwi. F'xi każijiet, ir-riżultati fatali kienu rrapportati meta aċidożi lattika kienet sekondarja għal rabdomijolisi. Il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib.

Il-kura b'telbivudine għandha titwaqqaf meta jkun hemm aċidożi metabolika/lattika ta' orijini mhux magħrufa. Sintomi ħfief tas-sistema digestiva, bħall-tqalligh, rimettar u uġigh addominali, jistgħu jindikaw li tkun qed tiżviluppa aċidożi lattika.

Effetti muscolari

Każijiet ta' mijopatija u majalgja kienu rappurtati bl-użu ta' telbivudine għall-perjodu bejn numru ta' gimghat għall-numru ta' xhur wara li tibda t-terapija (ara sezzjoni 4.8). Każijiet ta' rabdomijolisi ġew irrappurtati waqt l-użu ta' telbivudine wara t-tqeghid fis-suq (ara sezzjoni 4.8).

Mijopatija, definita bħala wegghat fil-muskoli persistenti u mingħajr spjegazzjoni u/jew dgħjufija fil-muskoli mhux relatata ma' ziediet fil-livelli ta' creatine kinase (CK) abnormali, għandu jitqies f'kull pazjenti li jsofri b' majalgji mifruż mingħajr spjegazzjoni, tenerezza tal-muskoli, dgħjufija tal-muskoli jew mijożite (definita bħala mijopatija b'evidenza istoloġika ta' ħsara tal-muskoli). Il-pazjenti għandhom jiġu kunsiljati sabiex jirrapurtaw mill-ewwel wegghat fil-muskoli persistenti mingħajr spjegazzjoni, uġiġh, tenerezza jew dgħjufija. Jekk xi wiehed minn dawn is-sintomi jiġu rappurtati, għandu jsir eżami dettaljat tal-muskoli sabiex tiġi evalwata l-funzjoni tal-muskoli. It-terapija b'telbivudine għandha titwaqqaf jekk tiġi dijanjostikata mijopatija.

Mhux magħruf jekk ir-riskju ta' mijopatija waqt kura b'telbivudine jiżdiedx bl-ghotja fl-istess hin ta' prodotti mediċinali oħrajn li huma assoċjati ma' mijopatija (eż statini, fibrati, jew ciklosporin). It-tobba li jkunu qed jikkonsidraw l-ghotja fl-istess hin ma' mediċini oħra assoċjati ma' mijopatija għandhom iqisu sew il-benefiċċji potenzjali u r-riskji u għandhom jimmonitoraw il-pazjenti għal kwalunkwe sinjali jew sintomi li jindikaw li hemm mijopatija.

Newropatija periferali

Newropatija periferali kienet irrappurtata b'mod mhux komuni f'pazjenti ikkurati b'telbivudine. Jekk ikun hemm suspett li hemm newropatija periferali, il-kura b'telbivudine għandha tiġi ikkonsiderata mill-ġdid (ara sezzjoni 4.8).

Żieda fir-riskju li tiżviluppa newropatija periferali dehnet fi studju wiehed meta telbivudine u interferon alfa-2a pegilat kienu ngħataw flimkien (ara sezzjoni 4.5). Żieda bħal din fir-riskju ma tistax tiġi eskluża għal interferon alfa oħrajn (pegilat jew standard). Minbarra hekk, il-benefiċċju tat-tahlita ta' telbivudine ma' interferon alfa (pegilat jew standard) s'issa għadu mhux stabbilit. Għaldaqstant, it-tahlita ta' telbivudine ma' pegilat jew ma' interferon alfa standard hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Funzjoni renali

Telbivudine jitneħħa l-aktar mill-kliwi, għaldaqstant aġġustament ta' l-intervall tad-dożaġġi huwa rakkomandat f'pazjenti li għandhom tal-kreatinina <50 ml/min, inklużi pazjenti fuq hemodijalizi. Ma kienx evalwat b'mod kliniku kemm hu effettiv l-aġġustament ta' l-intervall tad-dożaġġi. Għaldaqstant, ir-rispons viroloġiku għandu jkun monitorat mill-qrib f'pazjenti li jkollhom l-intervall fid-dożaġġi imtawwal (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti b'ċirrozi mingħajr dikumpensazzjoni

Minhabba t-tagħrif limitat li hemm (madwar 3% tal-pazjenti li kienu reġistrati kollhom b'ċirrozi), telbivudine għandu jintuża b'attenzjoni partikolari f'pazjenti b'ċirrozi. Dawn il-pazjenti għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għal parametri kliniċi, bijokimiċi u viroloġiċi assoċjati ma' epatite B waqt u wara li l-kura titwaqqaf.

Pazjenti b'ċirrozi b'dikumpensazzjoni

M'hemmx tagħrif xieraq ta' effikaċja u sigurtà f'pazjenti b'ċirrozi dikumpensata.

Pazjenti li qabel diġà kellhom esponiment għal analogi ta' nucleoside/nucleotide

Telbivudine ma kienx attiv *in vitro* kontra r-razz ta' HBV li fihom il-mutazzjonijiet rtM204V/rtL180M jew rtM204I (ara sezzjoni 5.1). Monoterapija b'telbivudine mhijiex għażla għal pazjenti li għandhom infezzjoni stabbilita bil-virus tal-epatite B li huwa reżistenti għal lamivudine. Pazjenti li ma kisbux rispons viroloġiku wara kura b'lamivudine għal aktar minn 24 ġimgħa x'aktarx li ma jibbenefikawx minn monoterapija b'telbivudine. Bhalissa m'hemm l-ebda dejta klinika biex tistma b'mod xieraq il-benefiċċju u r-riskju li pazjenti jinqalbu fuq telbivudine meta jkunu kkurati b'lamivudine u jiksbu soppressjoni virali sħiħa b'lamivudine.

M'hemmx tagħrif dwar il-kura b'telbivudine f'pazjenti li jkollhom virus ta' l-epatite B li jkun gie stabbilit li huwa reżistenti għal adefovir b'mutazzjonijiet waħdiet ta' rtN236T jew A181V. Riżultati minn analizijiet ibbażati fuq iċ-ċellula wriet li s-sostituzzjoni A181V assoċjata mar-reżistenza ta' adefovir kellha suxxettibbiltà mnaqqsa bejn 1.5 drabi u madwar 4 darbiet għal telbivudine.

Pazjenti li jkunu rċevew trapjant tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti li jkunu rċevew trapjant tal-fwied mhumiex magħrufa.

Persuni anzjani

L-istudji kliniċi li saru fuq telbivudine ma kienux jinkludu numru biżżeġġed ta' pazjenti li kellhom età ta' ≥65-sena sabiex jiġi stabbilit jekk ir-rispons tagħhom hux differenti minn dak ta' pazjenti aktar żgħar fl-età. B'mod ġenerali, għandha ssir kawtela meta Sebivo jinkiteb għall-pazjenti aktar anzjani minhabba li jista' jkun hemm numru aktar frekwenti li jsufu minn tnaqqis fil-funzjoni renali minhabba mard ieħor fl-istess hin jew użu fl-istess hin ta' mediċini oħra.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Sebivo ma kienx investigat f'pazjenti bl-epatite B konfettati (eż. pazjenti li fl-istess hin kienu infettati bil-virus ta' l-immunodeficijenza umana [HIV], bil-virus tal-epatite C [HCV] jew bil-virus tal-epatite D [HDV].

Ġenerali

Pazjenti għandhom jiġu kunsiljati l-kura b'Sebivo ma wrietx li tnaqqas ir-riskju li HBV jinxtered lil persuni oħra permezz ta' kuntatt sesswali jew kontaminazzjoni tad-demm.

Telbivudine mhux rakkomandat biex jintuża ma' lamivudine għax fi studju ta' fażi II, ir-rispons tal-kura li deher bil-kombinazzjoni tat-terapija ta' telbivudine u lamivudine kien aktar baxx minn dak b'telbivudine waħdu.

Bhalissa m'hemmx tagħrif dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal kombinazzjonijiet ta' anti-virali oħra ma' telbivudine.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Peress li telbivudine jitnehħa mill-ġisem l-aktar permezz tal-kliwi, l-ghotja ta' Sebivo fl-istess hin ma' sustanzi li jeffettwaw il-funzjoni renali (bħal aminoglycosides, dijurtiċi *loop*, sustanzi li fihom platinum, vancomycin, amphotericin B) jistgħu jaffettwaw l-koncentrazzjonijiet ta' telbivudine fil-plażma u/jew tas-sustanza li tkun qed tiġi mogħtija fl-istess hin. Il-kombinazzjoni ta' telbivudine ma' dawn il-prodotti mediċinali għandha tintuża b'attenzjoni. Il-farmakokinetiċi fi stat fiss ta' telbivudine ma nbidlux wara li ngħataw ħafna dozi wara xulxin fl-istess hin ma' lamivudine, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarate, ciclosporin jew interferon alfa-2a pegilat. Flimkien ma' dan, telbivudine ma jibdilx il-farmakokinetika ta' lamivudine, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarate jew ciclosporin. Ma setgħetx tinstab konkluzjoni definittiva dwar l-effetti ta' telbivudine fuq il-farmakokinetiċi ta' interferon alfa pegilat minhabba l-varjabbiltà kbira bejn individwu u ieħor fil-

konċentrazzjonijiet ta' interferon alfa-2a pegilat. Prova klinika li kienet qed tinvestiga it-tahlita ta' telbivudine, 600 mg kuljum, ma interferon alfa-2a pegilat, 180 mikrogrammi darba fil-gimgha permezz ta' ghotja taht il-gilda, tindika li din it-tahlita hija assoċjata ma' żieda fir-riskju li tiżviluppa newropatija periferali. Il-mekkaniżmu wara dawn l-eventi mhux maghruf (ara sezzjoni 4.4). It-tahlita ta' telbivudine ma' kwalunkwe prodott li fih interferon alfa hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Telbivudine mhux sustrat, inibitur jew induttur tas-sistema ta' l-enzima cytochrome P450 (CYP450) (ara sezzjoni 5.2). Għaldaqstant, il-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet permezz ta' CYP450 li jinvolvu Sebivo huwa baxx.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Studji fuq l-annimali ma jurux effetti hżiena diretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embrijun u fuq il-kliem jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Studji f'firien u fniek waqt it-tqala wrew li telbivudine jaqşam il-plaċenta. Studji fi fniek waqt it-tqala wrew hłas qabel il-waqt u/jew abort wara li jkun hemm tossiċità fl-omm.

Dejta klinika limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) wara esponiment għal telbivudine matul l-ewwel trimestru tat-tqala ma tindika l-ebda tossiċità malformattiva u amniot kbir ta' dejta (aktar minn 1000 riżultat ta' tqala) wara esponiment waqt it-tieni u t-tielet trimestri ma jindikax effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid.

Sebivo għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju għall-omm jegħleb ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Il-letteratura turi li esponiment għal telbivudine fit-tieni u/jew fit-tielet trimestru tat-tqala gie muri li jnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni ta' HBV mill-omm għat-tarbija jekk telbivudine jingħata flimkien ma' immunoglobulini għall-Epatite B u vaċċin ta' Epatite B.

Treddigh

Telbivudine jgħaddi fil-halib tal-firien. Mhux maghruf jekk telbivudine johroġx fil-halib tal-mara. Innisa m'għandhomx iredgħu waqt li jkun qad jiehdu Sebivo.

Fertilità

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-effetti ta' telbivudine fuq il-fertilità maskili jew femminili. Fi studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva f'annimali adulti, il-fertilità kienet kemxejn imbaxxa meta kemm firien meta u f' ukoll firien irġiel ġew mogħtija telbivudine (ara sezzjoni 5.3). L-effetti avversi fuq il-fertilità kienu akbar fi studju separat f'annimali zghazagh meta z-żewġ sessi ngħataw telbivudine (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sebivo għandu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hija l-aktar bażata fuq żewġ studji NV-02B-007 (GLOBE) u NV-02B-015 li fihom 1,699 pazjent b'epatite B kronika rċevew kura double-blind b'telbivudine 600 mg/jum (n = 847) jew lamivudine (n = 852) għal 104 ġimghat.

Fl-istudji kliniċi ta' 104 ġimghat, reazzjonijiet avversi li kienu rappurtati kienu s-soltu kklassifikati bħala hffief jew moderati fis-severità tagħhom. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu elevazzjonijiet ta' creatine kinase fid-demm (6.8%) ta' grad 3 jew 4, gheja (4.4%), uġigh ta' ras (3.0%) u tqalligh (2.6%).

Lista ttabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 2 telenka r-reazzjonijiet avversi skond il-klassi tas-sistema ta' l-organi u l-frekwenza MedDRA billi ntuzat il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$). Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Rari*	Aċidożi lattika
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Sturdament, uġigh ta' ras
Mhux komuni	Neuropatija periferali, disgewżja, ipoestesija, parestesija, xjatika
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Dijarea, zieda fil-lipase fid-demm, tqalligh u uġigh addominali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni	Raxx
Disturbi muskolu-skelettali u tat-tessuti konnettivi	
Mhux komuni	Mijopatija/mijosite, artralġja, mjalġja, uġigh fl-idejn u fis-saqajn, uġigh fid-dahar, spażmu tal-muskolu, uġigh fl-ghonq, uġigh 'l fuq mill-ġenbejn
Rari	Rabdomijolisi
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn	
Komuni	Gheja
Mhux komuni	Thossok ma tiflahx
Investigazzjonijiet	
Komuni	Żieda ta' creatine phosphokinase fid-demm, zieda ta' alanine aminotransferase fid-demm, zieda ta' amylase fid-demm
Mhux komuni	Żieda ta' aspartate aminotransferase

* Din ir-reazzjoni mhux mixtieqa kienet identifikata permezz ta' sħarriġ wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq imma ma dehrinx waqt provi kliniċi kkontrollati. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stimata skont kalkolu statistiku msejjes fuq l-ghadd shih ta' pazjenti esposti għal telbivudine waqt provi kliniċi (n = 8,914).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Elevazzjoni tal-creatine kinase

Fl-analizi kollettiva minn NV-02B-007 (GLOBE) u NV-02B-015, sa 104 ġimghat ta' kura żidiet (>7x ULN) fis-CK ta' gradi 3 jew 4 sehhew f'12.6% tal-pazjenti kurati b'telbivudine (n = 847) u f'4.0% tal-pazjenti kurati b'lamivudine (n = 846). Hafna miż-żidiet fis-CK kienu minghajr sintomi u bħala regola il-valuri ta' CK naqsu maż-żjara li kien imiss wara li titkompla l-kura.

Żidiet ta' l-ALT

In-numru ta' drabi li fihom sehhew żidiet f'daqqa ta' alanine aminotransferase (ALT) waqt il-kura fiż-żewġ ferġat skond id-definizzjoni ta' l-AASLD (Assoċjazzjoni Amerikana għall-Istudji tal-Mark tal-Fwied) (żieda ta' l-ALT ta' >2 darbiet mill-linja bażi u >10 darbiet l-ULN) huma spjegati aktar f'Tabella 3 taht.

Tabella 3 Sommarju taż-żidiet f'daqqa ta' l-ALT – Kollettiva NV-02B-007 (GLOBE) u studji NV-02B-015

Żieda f'daqqa ta' l-ALT: Żieda ta' l-ALT >2 darbiet il-linja bażi u >10 darbiet ULN	Lamivudine n/N (%)	Telbivudine n/N (%)
B'mod globali	67/852 (7.9)	41/847 (4.8)
Linja bażi sa' ġimgha 24	25/852 (2.9)	25/847 (3.0)
Ġimgha 24 sa' tmien l-istudju	44/837 (5.3)	17/834 (2.0)

Monitoraġġ perijodiku tal-funzjoni epatika huwa kunsijjat waqt il-kura (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet fejn l-epatite B tihrex wara li titwaqqaf il-kura

Każijiet fejn epatite B hraxet f'daqqa b'mod sever kienu rrapportati f'pazjenti li waqqfu it-terapija kontra l-epatite B inkluż telbivudine (ara sezzjoni 4.4).

In-numru ta' drabi meta kien hemm żidiet f'daqqa ta' alanine aminotransferase (ALT) fiż-żewġ ferġat ta' kura huma deskritti aktar f'Tabella 4 hawn taht.

Tabella 4 Sommarju taż-żidiet f'daqqa wara l-kura ta' l-ALT – Kollettiva NV-02B-007 (GLOBE) u studji NV-02B-015

	Lamivudine n/N (%)	Telbivudine n/N (%)
Żieda f'daqqa ta' l-ALT	n/N (%)	n/N (%)
Żieda ta' l-ALT >2 darbiet il-linja bażi u >10 darbiet l-ULN	10/180 (5.6)	9/154 (5.8)

Riżultati fit-28 ġimgha

Wara 104 ġimghat ta' terapija b'telbivudine, 78% tal-pazjenti (530/680) mill-istudju NV-02B-007 (GLOBE) u 82% (137/167) ta' pazjenti mill-istudju NV-02B-015 inkitbu fl-estensjoni tal-istudju CLDT600A2303 (ara sezzjoni 5.1) sabiex ikompli bit-trattament sa 208 ġimghat. Il-popolazzjoni magħżula biex tkun analizzata s-sigurtà fit-tul kienet tinkludi 655 pazjent li minnhom 518 kienu minn NV-02B-007 (GLOBE) u 137 minn NV-02B-015. Il-profil shih ta' sigurtà mill-analizi kollettiva sa 104 u 208 ġimgha kienu jixxiebh. Kien hemm elevazzjonijiet godda fi Grad 3 jew 4 f'15.9% tal-pazjenti ttratti b'telbivudine għal 208 ġimghat. Bosta mill-elevazzjonijiet fis-CK fi grad 3 jew 4 kienu asintomatiċi u tranzitorji.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx tgħarif dwar doża eċċessiva b'telbivudine intenzjonata, iżda individwu ingħata doża eċċessiva bla hsieb li kienet mingħajr sintomi. Saru testijiet b'doži sa 1,800 mg/jum, tlett darbiet aktar mid-doża ta' kuljum kunsiljata, u dawn kienu tollerati sew. Għadha ma gietx stabbilita d-doża massima li hija tollerata. F'każ ta' doża eċċessiva, Sebivo għandu jitwaqqaf u tingħata kura ta' support kif ikun xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistematiku, inibituri tan-nucleoside u tan-nucleotide reverse transcriptase, Kodiċi ATC: J05AF11

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Telbivudine huwa analogu ta' thymidine nucleoside sintetiku attiv kontra HBV DNA polymerase. Jiġi fosforilat b'mod effiċjenti bil-kinases taċ-ċelluli fil-forma triphosphate attiva, li fiċ-ċelluli għandu half-life ta' 14-il siegħa. Telbivudine-5'-triphosphate inibixxi HBV DNA polymerase (reverse transcriptase) billi jikkompeti mas-sustrat naturali, thymidine-5'-triphosphate. Meta telbivudine-5'-triphosphatase jiġi nkorporat fid-DNA tal-virus, il-katina tad-DNA tiġi terminata, u b'hekk ir-replikazzjoni ta' HBV tieqaf.

Effetti farmakodinamiċi

Telbivudine jinibixxi s-sintezi komuni ta' l-ewwel strand ($EC_{50} = 0.4-1.3 \mu M$) kif ukoll tat-tieni ($EC_{50} = 0.12-0.24 \mu M$), u juri preferenza distinta għall-inibizzjoni tal-produzzjoni tat-tieni strand. B'kuntrast, konċentrazzjonijiet ta' telbivudine-5'-triphosphate sa $100 \mu M$ ma wasslux għall-inibizzjoni ta' DNA polymerases ċellulari α , β , jew γ . F'assays dwar l-istruttura tal-mitokondriji, il-funzjoni u l-kontenut ta' DNA, telbivudine ma kellux effett tossiku rilevanti f'konċentrazzjonijiet sa $10 \mu M$ u ma żiedx il-produzzjoni ta' lactic acid *in vitro*.

L-attività antivirali *in vitro* ta' telbivudine kienet stmata fil-linja ta' ċelluli ta' epatoma tal-bniedem 2.2.15 li jinfekta HBV. Il-konċentrazzjoni ta' telbivudine li għamlet inibizzjoni effettiva ta' 50% tas-sintezi tal-DNA (EC_{50}) kienet madwar $0.2 \mu M$. L-attività antivirali ta' telbivudine hija speċifika għall-virus ta' epatite B u l-hepadnaviruses relatati. Telbivudine ma kienx attiv kontra HIV *in vitro*. In-nuqqas ta' attività ta' telbivudine kontra HIV ma gietx stmata fi provi kliniċi. Kien irrappurtat tnaqqis tranżitorju fl-HIV-1 RNA f'għadd żgħir ta' pazjenti wara li ngħataw telbivudine fin-nuqqas ta' terapija antiretrovirali. L-importanza klinika ta' dan it-tnaqqis ma kienet iddeterminata.

Esperjenza klinika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' kura fit-tul (104 ġimgħat) ta' Sebivo ġew stmata f'żewġ studji kliniċi kkontrollati b'mod attiv li kienu jinkludu 1,699 pazjent b'epatite B kronika (NV-02B-007 (GLOBE) u NV-02B-015).

Studju NV-02B-007 (GLOBE)

L-istudju NV-02B-007 (GLOBE) huwa studju ta' telbivudine randomised, double-blind, multinazzjonali ta' fazi III imqabbel ma' dak ta' lamivudine ghal perijodu ta' kura ta' 104 ġimghat f' 1,367 pazjent li qatt ma inghataw nucleoside u li kellhom epatite B HBeAg-posittiva u HBeAg-negattiva kronika. Il-maġġoranza tal-pazjenti rekrutati kienu Ażjatiċi. L-aktar ġenotipi komuni ta' HBV kienu B (26%) u C (51%). Numru żgħir (total ta' 98) ta' pazjenti Kawkażjatiċi ngħataw kura b'telbivudine. L-ewwel analiżi primarja tat-tgħarif saret wara li l-pazjenti kollha kienu laħqu t-52 ġimgha.

Pazjenti HBeAg-pożittivi: L-età medja tal-pazjenti kienet 32 sena, 74% kienu rġiel, 82% kienu Ażjatiċi, 12% kienu Kawkażi, u 6% kienu rċevew qabel terapija b'alfa-interferon.

Pazjenti HBeAg-negattivi: L-età medja tal-pazjenti kienet 43 sena, 79% kienu rġiel, 65% kienu Ażjatiċi, 23% kienu Kawkażi u 11% kienu rċevew qabel terapija b'alfa-interferon.

Riżultati kliniċi fit-52 ġimgha

Endpoints ta' l-effikaċja klinika u viroloġika kienu evalwati b'mod separat fil-popolazzjonijiet ta' pazjenti HBeAg-posittivi u HBeAg-negattivi. L-ewwel endpoint ta' rispons terapewtiku kien endpoint seroloġiku kombinat li kien jehtieg suppressjoni ta' HBV DNA għal $<5 \log_{10}$ kopji/ml flimkien ma' jew tnaqqis fl-HBeAg fis-serum jew normalizzazzjoni ta' ALT. Endpoints sekondarji kienu jinkludu rispons istoloġiku, normalizzazzjoni ta' ALT u fatturi oħra li jkejlu l-effikaċja antivirali. Bil-kontra, pazjenti li kellhom livelli ta' HBV DNA $>4 \log_{10}$ kopji/ml wara 24 ġimgha kellhom konsegwenzi anqas favorevoli fit-52 ġimgha.

Kienu x'kienu l-karatteristiċi mal-linja bażi, il-maġġoranza tal-pazjenti li kienu qed jiehdu Sebivo wrew rispons istoloġiku viroloġiku, biokimiku u seroloġiku għall-kura. Livelli ta' ALT fil-linja bażi ta' $>2x$ ULN u linja bażi ta' HBV DNA ta' $<9 \log_{10}$ kopji/ml kienu assoċjati ma' rati oghla ta' serokonverżjoni ta' HBeAg f'pazjenti HBeAg-pożittivi. Pazjenti li jiksbu livelli ta' HBV DNA ta' $<3 \log_{10}$ kopji/ml ma' ġimgha 24 kellhom l-aqwa rispons għall-kura, bil-kontra pazjenti b'livelli ta' HBV DNA ta' $>4 \log_{10}$ kopji/ml ma' ġimgha 24 ma kellhomx riżultati daqshekk tajbin ma' ġimgha 52.

F'pazjenti HBeAg-pożittivi, telbivudine kien superjuri fuq lamivudine fir-rispons terapewtiku (75.3% vs 67.0% ta' dawk li wrew rispons; $p = 0.0047$). F'pazjenti HBeAg-negattivi, telbivudine ma kienx inferjuri għal lamivudine (75.2% u 70.2% ta' dawk li wrew rispons; $p = 0.6187$). Ir-razza Kawkaża kienet assoċjata ma' rispons aktar baxx għall-kura kemm għaž-żewġ aġenti antivirali li ntużaw fl-istudju NV-02B-007 (GLOBE). Madanakollu, il-popolazzjoni ta' pazjenti Kawkażjatiċi kienet limitata hafna ($n = 98$).

Ma' l-24 ġimgha, 203 pazjenti HBeAg-pożittivi u 177 pazjent HBeAg-negattivi kisbu livelli ta' HBV DNA li lanqas setgħu jitkejlu. Minn dawk il-pazjenti HBeAg-pożittivi, 95% kisbu livelli ta' HBV DNA li ma setgħux jitkejlu, 39% kisbu serokonverżjoni HBeAg, 90% kisbu livelli normali ta' ALT mat-52 ġimgha u 0.5% saru rezistenti mat-48 ġimgha. Bl-istess mod, f'dawk l-individwi HBeAg-negattivi, 90% kisbu livelli ta' HBV DNA li ma setgħux jitkejlu, 79% kisbu livelli normali ta' ALT mat-52 ġimgha u 0% saru rezistenti mat-48 ġimgha.

Analiżi għall-konsegwenzi viroloġiċi, biokimiċi u seroloġiċi magħzula qed jintwerew f'Tabella 5 u rispons istoloġiku f'Tabella 6.

Tabella 5 Endpoints viroloġiċi, biokimiċi u seroloġiċi fit-52 ġimgha fl-istudju NV-02B-007 (GLOBE)

Parametru tar-rispons	HBeAg-posittivi (n = 921)		HBeAg-negattivi (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 458)	Lamivudine 100 mg (n = 463)	Telbivudine 600 mg (n = 222)	Lamivudine 100 mg (n = 224)
Medja ta' tnaqqis ta' HBV DNA mil-linja bażi (log ₁₀ kopji/ml) ± SEM ^{1,2,3}	-6.45 (0.11) *	-5.54 (0.11)	-5.23 (0.13) *	-4.40 (0.13)
% Pazjenti HBV DNA li ma setghux jitkejlu bil- PCR	60%*	40%	88%*	71%
Normalizzazzjoni ta' ALT ⁴	77%	75%	74%	79%
Serokonverżjoni ta' HBeAg ⁵	23%	22%	-	-
Telf ta' HBeAg ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Żball standard tal-medja

² Roche COBAS Amplicor® PCR Assay (L-anqas li jista' jaqra ≤300 kopji/ml).

³ HBeAg-posittivi n = 443 and 444, HBeAg-negattivi n = 219 and 219, għaż-żewġ gruppi telbivudine u lamivudine, rispettivament. Id-differenzi fil-popolazzjonijiet huma minhabba li kien hemm pazjenti li waqfu l-istudju u tilfu l-evalwazzjoni ta' l-HBV DNA ma' ġimgha 52.

⁴ HBeAg-posittivi n = 440 and 446, HBeAg-negattivi n = 226 and 207, għall-gruppi ta' telbivudine u lamivudine, rispettivament. In-normalizzazzjoni ta' ALT kienet stmata biss f'dawk il-pazjenti li kellhom ALT > ULN mal-linja bażi.

⁵ n = 432 u 442, għall-gruppi ta' telbivudine u lamivudine, rispettivament. Serokonverżjoni HBeAg u telf stmat biss f'dawk il-pazjenti li kellhom livelli ta' HBeAg mal-linja bażi li setghu jinqraw.

*p < 0.0001

Tabella 6 Titjib istoloġiku u tibdil fil-Punteġġ Fibrozi Ishak mat-52 ġimgha fl-istudju NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-posittivi (n = 921)		HBeAg-negattivi (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudine 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudine 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudine 100 mg (n = 207) ¹
Rispons istoloġiku				
Titjib	71%*	61%	71%	70%
L-ebda titjib	17%	24%	21%	24%
Punteġġ Fibrozi Ishak³				
Titjib	42%	47%	49%	45%
Naqqghu l-istess	39%	32%	34%	43%
Marru għall-agħar	8%	7%	9%	5%
Ma' hemmx bijopsija tat-52 ġimgha	12%	15%	9%	7%

¹ Pazjenti b' ≥ doża waħda tal-medicina li qed tiġi studjata b'bijopsija tal-fwied li ttiehdu mal-linja bażi li setghu jiġu evalwati u b'punteġġ ta' l-Indiċi ta' Attività Istoloġika Knodell (HAI) mal-linja bażi >3.

² Rispons Istoloġiku definit bħala tnaqqis ta' ≥2 punti fil-Punteġġ Nekro-infjammatorju Knodell mil-linja bażi minghajr ma l-Punteġġ ta' Fibrozi Knodell ma jmur għall-agħar.

³ Għall-Punteġġ Fibrozi Ishak Score, it-titjib imkejjel bħala tnaqqis ta' ≥1 fil-Punteġġ Fibrozi Ishak mil-linja bażi sat-52 ġimgha.

*p = 0.0024

Riżultati kliniċi fil-ġimgha 104

Globalment, riżultati kliniċi fil-ġimgha 104 f'pazjenti kkurati b'telbivudine kienu konsistenti ma' daww tat-52 ġimgha, li juri li r-rispons ta' effikaċja għal pazjenti kkurati b'telbivudine jsewvi għal żmien twil meta titkompla l-kura.

Fost il-pazjenti HBeAg-pożittivi, ir-rispons terapewtiku (63% vs 48%; $p < 0.0001$) u l-endpoints sekondarji importanti (tnaqqis medju $\log_{10}$ ta' HBV DNA: -5.74 vs -4.42; $p < 0.0001$, HBV DNA li ma setghux jitkejl: 56% vs 39%; $p < 0.0001$ u normalizzazzjoni ta' l-ALT ta' 70% vs 62%) wriet differenza li tizdied fil-ġimgha 104 bejn telbivudine u lamivudine, rispettivament. Tendenza lejn rati oghla ta' telf ta' HBeAg (35% vs 29%) u serokonverżjoni (30% vs 25%) kien osservat ukoll għal telbivudine. Minbarra hekk, fis-sottogrupp ta' pazjenti bil-livelli ta' ALT fil-linja bażi $\geq 2x$ ULN (320 proporzjon oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti fuq telbivudine minn daww fuq lamivudine kisbu serokonverżjoni ta' HBeAg f'ġimgha 104 (36% vs 28%, rispettivament).

Fost pazjenti HBeAg-negattivi, id-differenzi fir-rispons terapewtiku (78% vs 66%) u l-endpoints sekondarji importanti (tnaqqis medju $\log_{10}$ ta' HBV DNA: -5.00 vs -4.17, u HBV DNA li ma setghux jitkejl: 82% vs 57%; $p < 0.0001$) kienu oghla għal telbivudine sal-ġimgha 104. Ir-rati ta' normalizzazzjoni ta' l-ALT (78% vs 70%) komplew ikunu oghla sal-ġimgha 104.

Tbassir fil-ġimgha 24

F'Ġimgha 24, 203 individwu pożittiv għall-HBeAg (44%) u 177 negattiv għall-HBeAg (80%) ikkurati b'telbivudine kisbu livelli ta' HBV DNA li ma setghux jitkejl.

Kemm għal pazjenti HBeAg-pożittivi kif ukoll għal daww HBeAg-negattivi, ir-riżultati ta' l-HBV DNA ta' l-24 ġimgha kienu ta' tbassir għar-riżultati favorevoli ta' l-żmien. Pazjenti kkurati b'telbivudine li kisbu HBV DNA li ma setghux jitkejl b'PCR sa l-24 ġimgha kellhom l-ogħla rati ta' HBV DNA li ma setghux jitkejl u serokonverżjoni ta' HBeAg (f'pazjenti HBeAg-pożittivi), u l-aktar rati baxxi globalment ta' penetrazzjoni viroloġika fil-ġimgha 104.

Ir-riżultati fil-ġimgha 104, ibbażati fuq il-livell ta' HBV DNA fl-24 ġimgha, għal pazjenti li jew huma HBeAg-pożittivi jew HBeAg-negattivi huma pprezentati fit-Tabella 7.

Tabella 7 Endpoints importanti ta' effikaċja fil-ġimgha 104 permezz ta' livelli ta' HBV DNA fis-serum fil-ġimgha 24, pazjenti ttrattati b'telbivudine fl-istudju NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA fl-24 ġimgha	Riżultati ta' end points importanti ta' effikaċja fil-ġimgha 104 bbażati fuq ir-riżultati ta' l-24 ġimgha				
	Rispons terapewtiku n/N (%)	HBV DNA li ma setghux jitkejl n/N (%)	Serokonverżjoni ta' HBeAg n/N (%)	Normalizzazzjoni ta' l-ALT n/N (%)	Penetrazzjoni viroloġika* n/N (%)
HBeAg-pożittivi					
<300 kopja/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopja/ml to <3 $\log_{10}$ kopji/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
$\geq 3 \log_{10}$ kopji/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negattivi					
<300 kopja/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	Ma japplikax	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopja/ml sa <3 $\log_{10}$ kopji/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	Ma japplikax	13/17 (76)	4/18 (22)
$\geq 3 \log_{10}$ kopji/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	Ma japplikax	14/26 (54)	12/26 (46)

* Penetrazzjoni viroloġika: "1 log fuq in-nadir" tifsira stmata fil-ġimgha 104

Studju NV-02B-015

Ir-riżultati ta' l-effikaċja u s-sigurtà ta' l-istudju NV-02B-007 (GLOBE) kienu ikkonfermati fi studju NV-02B-015. Dan l-istudju huwa studju ta' fażi III, randomized, double-blind ta' telbivudine 600 mg darba kuljum imqabbel ma' lamivudine 100 mg darba kuljum għal perijodu ta' kura ta' 104 ġimghat f'332 pazjent Ċiniż li ma ngħatawx nucleoside qabel pożittivi għall-HBeAg u negattivi għal HBeAg b'epatite B kronika.

Studju CLDT600A2303 - Riżultati kliniċi 'l fuq minn 208 ġimghat

L-istudju CLDT600A2303 kien studju ta' estensjoni open-label ta' 104 ġimghat fost pazjenti b'epatite kroinka B kkompensata li qabel kienu ttrattati b'telbivudine għal sentejn inkluż pazjenti mill-istudji NV-02B-007 (GLOBE) u NV-02B-015, li jipprovdi tagħrif dwar l-effikaċja u s-sigurtà wara 165 u 208 ġimghat ta' terapija kontinwa b'telbivudine. Pazjenti b'HBV DNA li ma setgħux jitkejlu f'ġimgha 24 kellhom riżultati ahjar fil-156 u l-208 ġimgha (Tabella 8).

Tabella 8 Analizzjiet tal-effikaċja minn informazzjoni kollettiva mill-istudji NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 u CLDT600A2303

	Ġimgha 52	Ġimgha 104	Ġimgha 156	Ġimgha 208
Pazjenti pożittivi għal HBeAg (n = 293*)				
HBV DNA li baqgħu ma setgħux jitkejlu (<300 kopja/ml)	70.3% (206/293)	77.3% (218/282)	75.0% (198/264)	76.2% (163/214)
HBV DNA li baqgħu ma setgħux jitkejlu (<300 kopja/ml) b'HBV DNA li ma setgħux jitkejlu f'ġimgha 24	99.4% (161/162)	94.9% (150/158)	86.7% (130/150)	87.9% (109/124)
Rati ta' serokonverżjoni kumulattivi ta' HBeAg (%)	27.6% (81/293)	41.6% (122/293)	48.5% (142/293)	53.2% (156/293)
Rati ta' serokonverżjoni kumulattivi ta' f'pazjenti b'HBV DNA li ma setgħux jitkejlu f'ġimgha 24 (%)	40.1% (65/162)	52.5% (85/162)	59.3% (96/162)	65.4% (106/162)
Normalizzazzjoni tal-ALT miżmuma	81.4% (228/280)	87.5% (237/271)	82.9% (209/252)	86.4% (178/106)
Pazjenti negattivi għal HBeAg (n = 209*)				
HBV DNA li baqgħu ma setgħux jitkejlu (<300 kopja/ml)	95.2% (199/209)	96.5% (195/202)	84.7% (160/189)	86.0% (141/164)
HBV DNA li baqgħu ma setgħux jitkejlu (<300 kopja/ml) b'HBV DNA li ma setgħux jitkejlu f'ġimgha 24	97.8% (175/179)	96.5% (166/172)	86.7% (143/165)	87.5% (126/144)
Normalizzazzjoni tal-ALT miżmuma	80.3% (151/188)	89.0% (161/181)	83.5% (142/170)	89.6% (129/144)

*Il-popolazzjoni mingħajr rezistenza virali mat-tnejn tal-istudju CLDT600A2303 kien ta' 502 pazjenti (293 b'HBsAg pożittivi u 209 b'HBsAg negattivi).

Studju CLDT600ACN04E1 - Impatt tat-trattament fuq l-istologija tal-fwied

Fl-istudju CLDT600ACN04E1, 57 pazjent b'bijopsi disponibbli qabel u wara t-trattament fil-linja bazi u wara trattament medju ta' 260.8 ġimghat kienu evalwati għal tibdiliet fl-istologija tal-fwied (38 pazjent b'HBeAg pożittivi u 19-il pazjent b'HBeAg negattivi).

- Ir-riżultat Knodell nekroinfjammatorju medju ta' 7.6 (SD 2.9) fil-linja bazi tgieb ($p < 0.0001$) għal 1.4 (SD 0.9) b'bidla medja ta' -6.3 (SD 2.8). Ir-riżultat Knodell nekroinfjammatorju ≤ 3 (mingħajr nekroinfjammazzjoni jew inkella minima) dehret fi 98.2% (56/57) tal-pazjenti.
- Ir-riżultat Ishak medju ta' 2.2 (SD 1.1) fil-linja bazi tgieb ($p < 0.0001$) għal 0.9 (SD 1.0) b'bidla medja ta' -1.3 (SD 1.3). Ir-riżultat Ishak tal-fibrozi ≤ 1 (mingħajr fibrozi jew minima) deher f'84.2% (48/57) tal-pazjenti.

Tibdiliet fin-nekroinfjammazzjoni Knodell u fir-riżultati Ishak kienu jixxiebhu bejn il-pazjenti b'HBeAg pożittivi u HBeAg negattivi.

CLDT600A2303 - Permanenza tar-rispons ta' HBeAg mhux waqt it-trattament

L-istudju CLDT600A2303 kien jinkludi pazjenti b'HBeAg pożittivi mill-istudji NV-02B-007 (GLOBE) jew NV-02B-015 waqt il-viżti li saru wara li twaqqaf it-trattament. Dawn il-pazjenti kienu temmew ≥ 52 ġimghat ta' trattament b'telbivudine, u wrew tnaqqis fl-HBeAg għal ≥ 2 ġimgha b'HBV DNA $< 5 \log_{10}$ kopji/ml fl-aħhar viżta waqt it-trattament. Id-dewmien medju tat-trattament kien ta' 104 ġimghat. Wara perjodu medju ta' viżti li saru wara li twaqqaf it-trattament ta' 120 ġimgha, il-maġġoranza tal-pazjenti kkurati b'telbivudine b'HBeAg pożittivi wrew tnaqqis sostenibbli ta' HBeAg (83.3%; 25/30), u serkonverżjoni sostenibbli ta' HBeAg (79.2%; 19/24). Pazjenti b'serokonverżjoni sostenibbli ta' HBeAg kellhom medja ta' HBV DNA ta' $3.3 \log_{10}$ kopji/ml kund 73.7% kellhom HBV DNA $< 4 \log_{10}$ kopji/ml.

Reżistenza klinika

Sar studju ta' reżistenza ġenotipika waqt l-istudju NV-02B-007 (GLOBE; $n = 680$) fost pazjenti b'rikaduta viroloġika (zieda kkonfermata ta' $\geq 1 \log_{10}$ copies/ml HBV DNA min-nadir).

Fit-48 ġimgha fost il-pazjenti b'HBeAg pożittivi u HBeAg negattivi, 5% (23/458) u 2% (5/222), rispettivament, kellhom rikaduta viroloġika b'metazzjonijiet ta' reżistenza HBV li setgħu jitkejlu.

L-istudji NV-02B-007 (GLOBE) u CLDT600A2303 - rati kumulattivi ta' reżistenza ġenotipika

L-analizi originali għar-reżistenza ġenotipika kumulattiva fil-104 u l-208 ġimghat kienet tisseyjes fuq il-popolazzjoni ITT u kienet tinkludi pazjenti li komplet bit-trattament għal 4 snin, indipendentament mil-livelli ta' HBV DNA. Mis-680 pazjent mogħtija telbivudine li kienu inkluzi fil-bidu ta' l-istudju piviali NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76%) issiehb u fl-istudju CLDT600A2303 sabiex jissuktaw bil-kura b'telbivudine sa 208 ġimghat. Minn dawn il-517-il pazjent 159 pazjent (b'HBeAg pożittivi=135, HBeAg negattivi=24) kellhom HBV DNA li setgħu jitkejlu.

Ir-rati kumulattivi ta' reżistenza ġenotipika sal-ġimgha 104 kienu 25.1% (115/458) għall-pazjenti HBeAg-pożittivi u 10.8% (24/222) għall-pazjenti HBeAg-negattivi.

Fil-popolazzjoni shiħa ITT ir-rati kumulattivi ta' reżistenza fir-4a sena għal pazjenti b'HBeAg pożittivi u HBeAg negattivi, kienet ta' 40.8% (131/321) u 18.9% (37/196) rispettivament.

Saret ukoll evalwazzjoni tar-rati kumulattivi ta' reżistenza ġenotipika billi ntuzat mudell matematiku fejn tqiesu biss pazjenti li fil-bidu tas-sena rispettiva kellhom HBV DNA li ma setgħux jitkejlu. Ir-rati ta' reżistenza kumulattiva fir-4a sena kienet ta' 22.3% għal pazjenti b'HBeAg pożittivi u ta' 16.0% għal pazjenti b'HBeAg negattivi f'din l-analizi.

It-tip ta' mutazzjoni ġenotipika u *cross-resistance*

Analizi ġenotipika ta' 50 iżolat b'HBV minn fost il-pazjenti kkurati b'telbivudine fil-ġimgha 208 (CLDT600A2303) wriet profil ta' rezistenza simili għal dak kif irrappurtat fil-ġimgha 104. Sehew konverżjonijiet f'pożizzjoni 80, 180 u f'pożizzjonijiet polimorfiċi 91 u 229 li deheru dejjem f'sekwenza li pproteġiet il-mutazzjoni M204I li twassal għal rezistenza ġenotipika. Dawn il-mutazzjonijiet x'aktarx huma mutazzjonijiet li jikkompensaw. Mutazzjoni waħda iżolata rTm204V u żewġ mutazzjonijiet rTm204I/V/M kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'telbivudine u li kellhom penetrazzjoni virali sa ġimgha 208. Ma kienet irrappurtata l-oġġa mutazzjoni ġdida.

Cross-resistance dehret fost l-analogi ta' HBV nucleoside (ara sezzjoni 4.4). F'assays bażati fuq ċelluli, razzex ta' HBV rezistenti għal lamivudine ti kien fihom jew l-mutazzjoni rtM204I jew il-mutazzjoni doppja rtL180M/rtM204V kollhom tnaqqis fis-suxxettibilità għal telbivudine ta' ≥1,000 darba. HBV li kien jesprimi s-suspenzjonijiet rtN236T jew rtA181V assoċjati mar-reżistenza għal adefovir kellu bejn 0.3 drab u 4 darbjet ta' bidla fis-suxxettibilità għal telbivudine fil-kultura taċ-ċellula, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Il-farmakokinetiċi ta' doża ta' telbivudine b'wahdiet jew b'hafna kienu stmati f'individwi b'saħħithom u f'pazjenti b'epatite B kronika. L-farmakokinetiċi ta' telbivudine ma kienux evalwati bid-doża rakkomandata ta' 600 mg f'pazjenti b'epatite B kronika. Madankollu, il-farmakokinetiċi ta' telbivudine huma simili bejn iż-żewġ popolazzjonijiet.

Wara l-ghotja ta' doża orali ta' 600 mg telbivudine lill-individwi b'saħħithom ($n = 42$), il-quċċata tal-konċentrazzjoni fil-plażma ($C_{\max}$) ta' telbivudine kienet $3.2 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ (medja $\pm$ SD) u seħhet medja ta' 3.0 sigħat wara li nġhatat id-doża. L-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma ta' telbivudine kontra l-hin ($\text{AUC}_{0-\infty}$) kienet $28.0 \pm 8.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (medja $\pm$ SD). Il-varjabilità bejn l-individwi (CV%) għall-miżuri ta' esponimenti sistemiċi ($C_{\max}$, AUC) kienet bħala regola madwar 30%.

L-assorbiment ta' telbivudine u l-esponiment ma kienux effettwati meta doża wahda ta' 600 mg inghatat ma' l-ikel.

Distribuzzjoni

L-irbit ta' telbivudine mal-proteini tal-plażma fil-bniedem huwa baxx (3.3%).

Bijotrasformazzjoni

Ma ġewx imkejla metaboli ta' telbivudine wara li nghata ¹⁴C-telbivudine fil-bnedmin. Telbivudine mhuwiex sustrat, inibitur jew induttur tas-sistema ta' enzimi cytochrome P450 (CYP450).

Eliminazzjoni

Wara li jilhaq il-quċcata tal-koncentrazzjoni, it-tnehhija ta' telbivudine mill-plażma naqset b'mod esponenzjali b'half-life ta' eliminazzjoni terminali ($t_{1/2}$) ta' 41.8 ± 11.8 sigħat. Telbivudine jitneħħi aktar bħala sustanza mhux mibdula ma' l-awrina. It-tnehhija renali ta' telbivudine tqarreb ir-rata normali ta' filtrazzjoni mill-glomeruli, li jindika li l-filtrazzjoni hija l-mekkaniżmu ewlieni ta' l-eskrezzjoni. Madwar 42% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina fuq medda ta' 7 ijiem wara li tngħata doża waħda orali ta' 600 mg telbivudine. Peress li l-eliminazzjoni mill-kliewi hija r-rata ewlenija ta' tnehhija, pazjenti li jkollhom il-kliewi mhux qed jaħdmu normali b'mod moderat jew sever u dawk li qegħdin fuq il-hemodijalizi jeħtieġu aġġustar ta' l-intervall tad-doża. (ara sezzjoni 4.2).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' telbivudine huma proporzjonali mad-doża fuq il-medda ta' 25 sa 1,800 mg. Stat fiss inkiseb wara 5 sa 7 ijiem ta' għotja ta' darba kuljum b'akkumulazzjoni ta' madwar 1.5-il darba fl-esponiment sistemiku, li jindika akkumulazzjoni ta' half-life effettiv ta' madwar 15-il siegħa. Wara l-għotja ta' 600 mg telbivudine darba kuljum, stat-fiss tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma l-aktar baxxi kienu madwar 0.2-0.3 µg/ml.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess

M'hemmx differenzi sinifikanti relatati mar-sess fil-farmakokinetiċi ta' telbivudine.

Razza

M'hemm differenzi sinifikanti relatati mar-razza fil-farmakokinetiċi ta' telbivudine.

Persuni pedjatriċi u anzjani (eż minn 65 sena 'l fuq)

Ma sarux studji farmakokinetiċi f'individwi pedjatriċi u anzjani.

Indeboliment renali

Il-farmakoiknetiċi ta' doża wahda ta' telbivudine (200, 400 u 600 mg) kienu stmati f'pazjenti (mingħajr epatite B kronika) b'gradi varji ta' indeboliment renali (kif stmat mit-tnehhija tal-krejinina). Bażat fuq ir-riżultati li jidhru f'Tabella 9, aġġustar ta' l-intervall tad-doża għal telbivudine huwa kunsiljat f'pazjenti bi tnehhija tal-krejinina ta' <50 ml/min (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Tabella 9 Parametri tal-farmakokinetiċi (medja ± SD) ta' telbivudine f'individwi bi gradi varji ta' funzjoni renali

	Funzjoni Renali (tnehhija tal-krejinina mfissra f' ml/min)				
	Normali (>80) (n = 8) 600 mg	Dghajfa (50-80) (n = 8) 600 mg	Moderata (30-49) (n = 8) 400 mg	Severa (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Hemodijalizi (n = 6) 200 mg
C _{max} (µg/ml)	3.4 ± 0.9	3.2 ± 0.9	2.8 ± 1.3	1.6 ± 0.8	2.1 ± 0.9
AUC _{0-∞} (µg•h/ml)	28.5 ± 9.6	32.5 ± 10.1	36.0 ± 13.2	32.5 ± 13.2	74.4 ± 36.9
CL _{RENALI} (ml/min)	126.7 ± 48.3	83.3 ± 20.0	43.3 ± 20.0	11.7 ± 6.7	-

Pazjenti b'indeboliment renali fuq il-hemodijalizi

Il-hemodijalizi (sa 4 sighet) tnaqqas l-esponiment ta' telbivudine sistemiku b'madwar 23%. Wara aġġustar ta' l-intervall bejn id-dożi għat-tnehhija tal-krejinina, m'hemmx bżonn ta' aktar tibdil fid-doża waqt il-hemodijalizi ta' rutina (ara sezzjoni 4.2). Telbivudine għandu jingħata wara l-hemodijalizi.

Indeboliment epatiku

Il-farmakoiknetiċi ta' telbivudine kienu studjati f'pazjenti (mingħajr epatite B kronika) b'gradi varji ta' indeboliment epatiku u f'xi pazjenti b'mard mhux ikkompensat tal-fwied. Ma kienx hemm tibdil sinifikanti fil-farmakokinetiċi ta' telbivudine f'individwi b'indeboliment epatiku meta mqabbla ma' individwi mingħajr indeboliment. Ir-riżultati ta' dawn l-istudji juru li m'hemmx bżonn ta' aġġustar fid-dożaggi għal pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Telbivudine ma deherx li kellu xi potenzjal kancerogenu. F'testijiet standard dwar it-tossicità fuq is-sistema riproduttiva ma kienx hemm evidenza ta' effett tossiku dirett. Fil-fniek, dozi ta' telbivudine li kienu jipprovdut livelli ta' esponiment 37 darba daww osservati fil-bnedmin b'doża terapewtika (600 mg) kienu assoċjati ma' żieda fin-numru ta' każijiet ta' abort u hlaq qabel il-waqt. Dan kien meqjus li għara wara li kien hemm tossicità fl-omm.

Il-fertilità kienet stmata fi studji konvenzjonali li saru fuq firien adulti, u bħala parti minn studju ta' tossiċità fuq firien zghazagh.

F'firien adulti, il-fertilità tnaqqset meta kemm il-firien irġiel kif ukoll il-firien nisa kienu kkurati b'telbivudine b'dozi ta' 500 jew 1000 mg/kg/kuljum (indiċ ta' fertilità aktar baxxi meta mqabbla ma' kontrolli konkurrenti). Ma kienx hemm anormalitajiet fil-morfologija jew fil-funzjoni tal-isperma, u t-testikoli u l-ovarji ma kellhom xejn li jispikka b'mod istoloġiku.

Ma dehret l-ebda evidenza ta' fertilità indebolita fi studji oħra meta jew firien irġiel jew firien nisa kienu kkurati b'dozi sa 2000 mg/kg/kuljum u kienu mġhamra ma' firien mhux ikkurati (livelli ta' esponimenti sistemici minn madwar 6-14-il darba aktar minn daww miksuba fil-bnedmin).

Fl-istudju ta' tossicità fuq firien żgħażaġh, firien kienu kkurati mill-jum 14 sal-jum 70 wara t-twelid u tghammru ma' firien li kienu qed jirċievu l-istess kura (ma sarx tghammir bejn ahwa). Il-fertilità kienet imnaqqsa fil-pari li ngħataw ≥ 1000 mg/kg/kuljum kif intwera minn tnaqqis fl-indiċi tal-fertilità u tat-tghammir, u r-rata mnaqqsa ta' konċepiment. Madankollu l-parametri tal-ovarji u tal-utru f'dawk in-nisa li tghammru b'suċċess ma kinux affettwati.

Il-livell li fih ma jigi osservat l-ebda effett avvers (NOAEL) għal effetti fuq il-parametri ta' fertilità jew ta' tghammir kien il-ahħaq il-250 mg/kg/kuljum, li pprovda livelli ta' esponiment minn 2.5 sa 2.8 drabi aktar minn dawk li jinkisbu fil-bnedmin li għandhom funzjoni normali tal-kliewi, b'doża terapewtika.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Povidone
Sodium starch glycolate
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Kisja tar-rita tal-pillola

Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Hypromellose

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum qasb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kolji tal-PVC/aluminium

Daqsijiet tal-pakketti: 28 jew 98 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/388/001
EU/1/07/388/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 April 2007
Data tal-aħhar tigdidi: 16 Dicembru 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Sebivo 20 mg/ml soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml fih 20 mg telbivudine.

Eċċipjent b'effett magħruf: Doża ta' 600 mg (30 ml) ta' soluzzjoni orali fiha bejn wiehied u iehor 47 mg ta' sodium.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali

Soluzzjoni trasparenti, minn bla kulur sa safra ċara.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sebivo huwa indikat għall-kura ta' epatite B kronika f'pazjenti adulti b'mard tal-fwied kompensat u evidenza ta' replikazzjoni virali, livelli ta' alanine aminotransferase (ALT) li jibqgħu għoljin b'mod persistenti u evidenza istoloġika ta' infjammazzjon attiva u/jew fibrozi.

Wiehed għandu jqis li jibda t-trattament b'Sebivo meta l-użu ta' agent antivirali iehor li għandu barriera ġenetika oghla ta' reżistenza mhux disponibbli jew xieraq.

Ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji ta' l-istudju u l-karatteristiċi speċifiċi tal-pazjent li fuqhom din l-indikazzjoni hija bbażata.

4.2 Pożoloġija u metodi ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinfexx minn speċjalista li għandu esperjenza fl-immaniġġar ta' infezzjoni ta' epatite B kronika.

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' Sebivo hija ta' 30 ml, li ttipprovdi doża ekwivalenti għal 600 mg, darba kuljum.

Monitoraġġ matul it-trattament

Ir-rispons waqt il-kura f'gimgha 24 intwera li jista' jintuza sabiex jiġi mbassar ir-rispons għal aktar fit-tul (ara t-Tabella 7 fis-sezzjoni 5.1). Għandu jkun hemm monitoraġġ tal-livelli ta' HBV DNA fl-24 gimgha ta' trattament biex wiehed jassigura li jkun hemm trazzin virali shih (HBV DNA ta' anqas minn 300 kopja/ml). Għal pazjenti b'HBV DNA li ma setghux jitkejlu wara 24 gimgha ta' terapija, wiehed għandu jqis tibdil fit-trattament mogħti.

Ghandu jkun hemm monitoraġġ ta' HBV DNA kull 6 xhur biex wiehed jara li jkun hemm rispons kontinwu. Jekk il-pazjenti jirrizultaw li huma pozittivi għal HBV DNA fi kwalunkwe żmien wara l-ewwel rispons tagħhom, wiehed għandu jqis tibdil fit-trattament mogħti.

Tul tat-terapija

Mhux magħruf it-tul ta' terapija idejali. Il-waqfien tal-kura għandu jittqies kif ġej:

- F'pazjenti mingħajr ċirrozi, posittivi għall-HBeAg, il-kura għandha tibqa' tingħata għal mill-anqas 6-12 il xahar wara li serokonverżjoni ta' l-HBeAg (telf ta' HBeAg u telf ta' HBV DNA b'sejba ta' anti-HBe) tkun konfermata jew sakemm ikun hemm serokonverżjoni ta' HBsAg jew ikun hemm evidenza ta' tnaqqis ta' l-effikaċja. Il-livelli ta' l-ALT u ta' l-HBV DNA fis-serum għandhom jiġu segwiti b'mod regolari wara li titwaqqaf il-kura sabiex ikun magħruf kwalunkwe każ ta' rkadar viroloġiku li jkun dam biex isehh.
- F'pazjenti mingħajr ċirrozi, negattivi għall-HBeAg, il-kura għandha tibqa' tingħata mill-anqas sakemm ikun hemm HBsAg serokonverżjoni jew sakemm ikun hemm evidenza ta' l-effikaċja naqset. Meta l-kura ddum tingħata għal aktar minn sentejn, evalwar b'mod regolari huwa rakkomandat sabiex ikun konfermat li t-tkomplija tat-terapija magħżula tibqa' aktar waħda xierqa għall-pazjent.

Doži maqbużin

Jekk tinqabeż doża, il-pazjent jista' jiehu d-doża maqbuża biss sa 4 sigħat wara id-doża li jkun imissu jiehu skont l-iskeda. Id-doża li jkun imiss għandha tittiehed fil-hin tas-sott.

Persuni anzjani (età 'l fuq minn 65 sena)

M'hemmx informazzjoni disponibbli li fuqha tista' tkun ibbażata rakkomandazzjoni għall-pazjenti 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jsir aġġustament tad-doża rakkomandata ta' telbivudine f'pazjenti li għandhom tnehhija tal-kreatinina ≥ 50 ml/min. Ikun hemm bżonn li d-doża tkun aġġustata meta t-tnehhija tal-kreatinina tkun < 50 ml/min, inkluzi dawk li jsof minn mard renali ta' l-aħħar fażi (ESRD) fuq hemodijalizi. Huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' kuljum bl-użu ta' soluzzjoni orali ta' Sebivo, kif dettaljat fit-Tabella 1 hawn taht. Jekk l-użu tas-soluzzjoni orali ma jkunx possibbli, jistgħu jintużaw pilloli Sebivo miksija b'rita bħala alternattiva u d-doża għandha tkun aġġustata billi jitwal l-intervall bejn id-doži, kif dettaljat fit-Tabella 1.

Tabella 1 Aġġustar tal-mod kif jingħataw id-dożaġġi ta' Sebivo f'pazjenti b'indeboliment renali

Tnehhija tal-kreatinina (ml/min)	Soluzzjoni orali ta' telbivudine ta' 20 mg/ml Aġġustament tad-doża ta' kuljum	Pillola telbivudine ta' 600 mg miksija b'rita Aġġustament tad-doża alternattiv** b'żieda fl-intervalli ta' doži
≥ 50	600 mg (30 ml) darba kuljum	600 mg darba kuljum
30-49	400 mg (20 ml) darba kuljum	600 mg darba kull 48 siegħa
< 30 (ma tinhtiegħ dijaliżi)	200 mg (10 mg) darba kuljum	600 mg darba kull 72 siegħa
ESRD*	120 mg (6 ml) darba kuljum	600 mg darba kull 96 siegħa

* Mard renali fl-aħħar fażi

** F'każ li l-użu tas-soluzzjoni orali ma jkunx possibbli

It-tibdiliet fid-doża proposti huma bbażati fuq estrapolazzjoni u jista' ma' jkunx idejali. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dawn il-linji gwida fuq l-aġġustament tad-dożaġġi ma ġewx evalwati klinikament. Għaldaqstant, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku mill-qrib ta' dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'mard renali fl-ahhar fażi

Għal pazjenti b'ESRD, Sebivo għandu jingħata wara l-hemodijalizi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' tibdil tad-doża rakkomandata ta' Sebivo f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Sebivo fil-popolazzjoni pedjatrika għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Sebivo għandu jittiehed mill-halq, mal-ikel jew wahdu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

It-taħlita ta' telbivudine ma' pegilat jew ma' interferon alfa standard (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Każijiet ta' epatite B kronika li tihrax f'daqqa b'mod sever huma rappurtati spiss, u huma karatterizzati b'żieda momentanja ta' ALT fis-serum. Wara l-tibda l-kura antivirali, f'xi pazjenti jista' jkun hemm żieda ta' ALT fis-serum filwaqt li l-livelli ta' HBV DNA fis-serum jaqaw (ara sezzjoni 4.8). Bħala medja, 4-5 ġimgħat għaddew qabel ma sehhew il-każijiet fejn il-mard hrax f'pazjenti kurati b'telbivudine. B'mod ġenerali, ziediet f'daqqa ta' ALT sehhew aktar ta' spiss f'pazjenti HBeAg-posittivi milli f'pazjenti HBeAg-negattivi. F'pazjenti b'mard tal-fwied kompensat, dawn iż-żiediet ta' ALT fis-serum ġeneralment ma jkunux akkompanjat b'żiediet fil-livelli ta' bilirubin fis-serum jew b'sinjali oħra ta' dikompensazzjoni epatika. Ir-riskju ta' dikompensazzjoni epatika – u wara b'hekk, epatite aktar harxa- jista' jkun għoli f'pazjenti b'ċirrozi. Dawn il-pazjenti, għaldaqstant, għandhom jiġu monitorati mill-qrib.

Każijiet fejn l-epatite hraxet kienu rappurtati wkoll f'pazjenti li kienu temmu l-kura għall-epatite B. Każijiet fejn ikun hemm żiediet f'daqqa fl-ALT wara li tkun intemmet il-kura huma normalment assoċjati ma' żiediet tal-livelli ta' l-HBV DNA fis-serum, u fil-parti l-kbira tagħhom, dawn il-każijiet urew li normalment jismaddu waħidhom. Madankollu, kien hemm ukoll rapporti ta' każijiet severi – kultant fatali fejn il-mard hrax wara l-kura. Għaldaqstant, il-funzjoni epatika għandha tkun monitorata f'intervalli regolari kemm b'mod kliniku kif ukoll permezz ta' follow-up fil-laboratorju għal mill-anqas 6 xhur wara li titwaqqaf it-terapija għall-epatite B.

Aċidożi lattika

B'telbivudine kienu rappurtati każijiet rari wara t-tqeghid fis-suq ta' aċidożi lattika. Il-każijiet ta' spiss kienu sekondarji għal kondizzjonijiet serji oħra (eż. rabdomijolisi) u/jew assoċjati ma' avvenimenti relatati mal-muskoli (eż. mijopatiya, mijosite). Meta sekondarji għal kondizzjonijiet oħrajn, xi każijiet kienu assoċjati wkoll ma' pankreatite, insuffiċjenza tal-fwied/stejatozi epatika u insuffiċjenza tal-kliwi. F'xi każijiet, ir-riżultati fatali kienu rappurtati meta aċidożi lattika kienet sekondarja għal rabdomijolisi. Il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib.

Il-kura b'telbivudine għandha titwaqqaf meta jkun hemm aċidożi metabolika/lattika ta' orijini mhux magħrufa. Sintomi hfief tas-sistema diġestiva, bħall-tqalligh, rimettar u uġigh addominali, jistgħu jindikaw li tkun qed tiżviluppa aċidożi lattika.

Effetti muscolari

Każijiet ta' mijopatija u majalgja kienu rappurtati bl-użu ta' telbivudine għall-perjodu bejn numru ta' gimghat għall-numru ta' xhur wara li tibda t-terapija (ara sezzjoni 4.8). Każijiet ta' rabdomijolisi ġew irrappurtati waqt l-użu ta' telbivudine wara t-tqeghid fis-suq (ara sezzjoni 4.8).

Mijopatija, definita bħala wegghat fil-muskoli persistenti u mingħajr spjegazzjoni u/jew dgħjufija fil-muskoli mhux relatata ma' ziediet fil-livelli ta' creatine kinase (CK) abnormali, għandu jitqies f'kull pazjenti li jsofri b' majalgja mifrux mingħajr spjegazzjoni, tenerezza tal-muskoli, dgħjufija tal-muskoli jew mijożite (definita bħala mijopatija b'evidenza istoloġika ta' ħsara tal-muskoli). Il-pazjenti għandhom jiġu kunsiljati sabiex jirrapurtaw mill-ewwel wegghat fil-muskoli persistenti mingħajr spjegazzjoni, uġigh, tenerezza jew dgħjufija. Jekk xi wiehed minn dawn is-sintomi jiġu rappurtati għandu jsir eżami dettaljat tal-muskoli sabiex tiġi evalwata l-funzjoni tal-muskoli. It-terapija b'telbivudine għandha titwaqqaf jekk tiġi dijanjostikata mijopatija.

Mhux magħruf jekk ir-riskju ta' mijopatija waqt kura b'telbivudine jiżdiedx bl-ghotja fl-istess hin ta' prodotti mediċinali oħrajn li huma assoċjati ma' mijopatija (eż statini, fibrati, jew ciklosporin). It-tobba li jkunu qed jikkonsidraw l-ghotja fl-istess hin ma' mediċini oħra assoċjati ma' mijopatija għandhom iqisu sew il-benefiċċji potenzjali u r-riskji u għandhom jimmonitoraw il-pazjenti għal kwalunkwe sinjali jew sintomi li jindikaw li hemm mijopatija.

Newropatija periferali

Newropatija periferali kienet irrappurtata b'mod mhux komuni f'pazjenti ikkurati b'telbivudine. Jekk ikun hemm suspett li hemm newropatija periferali, il-kura b'telbivudine għandha tiġi ikkonsiderata mill-ġdid (ara sezzjoni 4.8).

Żieda fir-riskju li tiżviluppa newropatija periferali dehnet fi studju wiehed meta telbivudine u interferon alfa-2a pegilat kienu ngħataw flimkien (ara sezzjoni 4.5). Żieda bħal din fir-riskju ma tistax tiġi eskluża għal interferon alfa oħrajn (pegilat jew standard). Minbarra hekk, il-benefiċċju tat-tahlita ta' telbivudine ma' interferon alfa (pegilat jew standard) s'issa għadu mhux stabbilit. Għaldaqstant, it-tahlita ta' telbivudine ma' pegilat jew ma' interferon alfa standard hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Funzjoni renali

Telbivudine jitneħħa l-aktar mill-kliwi, għaldaqstant aġġustament ta' l-intervall tad-dożaġġi huwa rakkomandat f'pazjenti li għandhom tal-kreatinina <50 ml/min, inklużi pazjenti fuq hemodijalizi. Ma kienx evalwat b'mod kliniku kemm hu effettiv l-aġġustament ta' l-intervall tad-dożaġġi. Għaldaqstant, ir-rispons viroloġiku għandu jkun monitorat mill-qrib f'pazjenti li jkollhom l-intervall fid-dożaġġi imtawwal (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti b'ċirrozi mingħajr dikumpensazzjoni

Minhabba t-tagħrif limitat li hemm (madwar 3% tal-pazjenti li kienu reġistrati kellhom ċirrozi), telbivudine għandu jintuża b'attenzjoni partikolari f'pazjenti b'ċirrozi. Dawn il-pazjenti għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għal parametri kliniċi, bijokimiċi u viroloġiċi assoċjati ma' epatite B waqt u wara li l-kura titwaqqaf.

Pazjenti b'ċirrozi b'dikumpensazzjoni

M'hemmx tagħrif xieraq ta' effikaċja u sigurtà f'pazjenti b'ċirrozi dikumpensata.

Pazjenti li qabel diġà kellhom esponiment għal analogi ta' nucleoside/nucleotide

Telbivudine ma kienx attiv *in vitro* kontra r-razz ta' HBV li fihom il-mutazzjonijiet rtM204V/rtL180M jew rtM204I (ara sezzjoni 5.1). Monoterapija b'telbivudine mhijiex għażla għal pazjenti li għandhom infezzjoni stabbilita bil-virus tal-epatite B li huwa reżistenti għal lamivudine. Pazjenti li ma kisbux rispons viroloġiku wara kura b'lamivudine għal aktar minn 24 ġimgħa x'aktarx li ma jibbenefikawx minn monoterapija b'telbivudine. Bhalissa m'hemm l-ebda dejta klinika biex tistma b'mod xieraq il-benefiċċju u r-riskju li pazjenti jinqalbu fuq telbivudine meta jkunu kkurati b'lamivudine u jiksbu soppressjoni virali sħiħa b'lamivudine.

M'hemmx tagħrif dwar il-kura b'telbivudine f'pazjenti li jkollhom virus ta' l-epatite B li jkun gie stabbilit li huwa reżistenti għal adefovir b'mutazzjonijiet waħdiet ta' rtN236T jew A181V. Riżultati minn analizijiet ibbażati fuq iċ-ċellula wriet li s-sostituzzjoni A181V assoċjata mar-reżistenza ta' adefovir kellha suxxettibbiltà mnaqqsa bejn 1.5 drabi u madwar 4 darbiet għal telbivudine.

Pazjenti li jkunu rċevew trapjant tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti li jkunu rċevew trapjant tal-fwied mhumiex magħrufa.

Persuni anzjani

L-istudji kliniċi li saru fuq telbivudine ma kienux jinkludu numru biżżeġġed ta' pazjenti li kellhom età ta' ≥ 65 -sena sabiex jiġi stabbilit jekk ir-rispons tagħhom hux differenti minn dak ta' pazjenti aktar żgħar fl-età. B'mod ġenerali, għandha ssir kawtela meta Sebivo jinkiteb għall-pazjenti aktar anzjani minhabba li jista' jkun hemm numru aktar frekwenti li jsufu minn tnaqqis fil-funzjoni renali minhabba mard iehor fl-istess hin jew użu fl-istess hin ta' medikini ohra.

Popolazzjonijiet speċjali ohra

Sebivo ma kienx investigat f'pazjenti bl-epatite B konfettati (eż. pazjenti li fl-istess hin kienu infettati bil-virus ta' l-immunodeficienza umana [HIV], bil-virus tal-epatite C [HCV] jew bil-virus tal-epatite D [HDV].

Ġenerali

Pazjenti għandhom jiġu kunsidrat li l-kura b'Sebivo ma wrietx li tnaqqas ir-riskju li HBV jinxtered lil persuni ohra permezz ta' kuntatt sesswali jew kontaminazzjoni tad-demem.

Telbivudine mhux rakkomandat biex jintuża ma' lamivudine għax fi studju ta' fażi II, ir-rispons tal-kura li deher bil-kombinazzjoni tat-terapija ta' telbivudine u lamivudine kien aktar baxx minn dak b'telbivudine waħdu.

Bhalissa m'hemmx tagħrif dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal kombinazzjonijiet ta' anti-virali ohra ma' telbivudine.

Pazjenti

Sebivo soluzzjoni orali fiha bejn wiehded u iehor 47 mg ta' sodium f'kull doża ta' 600 mg (30 ml), li għandu jiġi kkunsidrat mill-pazjenti li qeghdin fuq dieta tas-sodium kkontrollata.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Peress li telbivudine jitnehha mill-ġisem l-aktar permezz tal-kliwi, l-ghotja ta' Sebivo fl-istess hin ma' sustanzi li jfettwaw il-funzjoni renali (bħal aminoglycosides, dijurtiċi *loop*, sustanzi li fihom platinum, vancomycin, amphotericin B) jistgħu jaffettwaw l-konċentrazzjonijiet ta' telbivudine fil-plażma u/jew tas-sustanza li tkun qed tiġi mogħtija fl-istess hin. Il-kombinazzjoni ta' telbivudine ma' dawn il-prodotti mediċinali għandha tintuża b'attenzjoni. Il-farmakokinetiċi fi stat fiss ta' telbivudine ma' nbidlux wara li ngħataw haġna dozi wara xulxin fl-istess hin ma' lamivudine, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarate, ciclosporin jew interferon alfa-2a pegilat. Flimkien ma' dan, telbivudine ma' jibdilx il-farmakokinetika ta' lamivudine, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarate jew ciclosporin. Ma setgħetx tinstab konklużjoni definittiva dwar l-effetti ta' telbivudine fuq il-farmakokinetiċi ta' interferon alfa pegilat minhabba l-varjabbiltà kbira bejn individwu u iehor fil-konċentrazzjonijiet ta' interferon alfa-2a pegilat. Prova klinika li kienet qed tinvestiga it-taħlita ta' telbivudine, 600 mg kuljum, ma' interferon alfa-2a pegilat, 180 mikrogrammi darba fil-ġimgħa permezz ta' għotja taħt il-ġilda, tindika li din it-taħlita hija assoċjata ma' zieda fir-riskju li jkollu appa newropatija periferali. Il-mekkaniżmu wara dawn l-eventi mhux magħruf (ara sezzjoni 4.4). It-taħlita ta' telbivudine ma' kwalunkwe prodott li fih interferon alfa hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Telbivudine mhux sustrat, inibitur jew induttur tas-sistema ta' l-enzima cytochrome P450 (CYP450) (ara sezzjoni 5.2). Għaldaqstant, il-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet permezz ta' CYP450 li jinvolvu Sebivo huwa baxx.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Studji fuq l-annimali ma' jurux effetti ħżiena diretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, ħlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Studji fl-inien u fniek waqt it-tqala wrew li telbivudine jaqşam il-plaċenta. Studji fi fniek waqt it-tqala wrew li ma' kienet hemm qabel il-waqt u/jew abort wara li jkun hemm tossiċità fl-omm.

Dejta klinika limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) wara esponiment għal telbivudine matul l-ewwel trimestru tat-tqala ma' tindika l-ebda tossiċità malformattiva u ammont kbir ta' dejta (aktar minn 1000 riżultat ta' tqala) wara esponiment waqt it-tieni u t-tielet trimestri ma' jindikax effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid.

Sebivo għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju għall-omm jegħleb ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Il-letteratura turi li esponiment għal telbivudine fit-tieni u/jew fit-tielet trimestru tat-tqala ġie muri li jnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni ta' HBV mill-omm għat-tarbija jekk telbivudine jingħata flimkien ma' immunoglobulini għall-Epatite B u vaċċin tal-epatite B.

Treddigh

Telbivudine jgħaddi fil-ħalib tal-firien. Mhux magħruf jekk telbivudine jgħaddi fil-ħalib tal-mara. In-nisa m'għandhomx iredgħu waqt li jkunu qed jieħdu Sebivo.

Fertilità

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-effetti ta' telbivudine fuq il-fertilità maskili jew femminili. Fi studji dwar it-tossicità fuq is-sistema riproduttiva f'annimali adulti, il-fertilità kienet kemxejn imbaxxa meta kemm firien nisa kif ukoll firien irġiel ġew mogħtija telbivudine (ara sezzjoni 5.3). L-effetti avversi fuq il-fertilità kienu akbar fi studju separat f'annimali zghazagh meta ż-żewġ sessi ngħataw telbivudine (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sebivo għandu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hija l-aktar bażata fuq żewġ studji NV-02B-007 (G4002) u NV-02B-015 li fihom 1,699 pazjent b'epatite B kronika rċevew kura double-blind b'telbivudine 600 mg/jum (n = 847) jew lamivudine (n = 852) għal 104 ġimghat.

Fl-istudji kliniċi ta' 104 ġimghat, reazzjonijiet avversi li kienu rappurtati kienu s-soltu kklassifikati bħala hief jew moderati fis-severità tagħhom. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu elevazzjonijiet ta' creatine kinase fid-demm (6.8%) ta' grad 3 jew 4, ġeja (4.4%), uġigh ta' ras (3.0%) u tqalligh (2.6%).

Lista ttabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 2 telenka r-reazzjonijiet avversi skond il-klassifikazzjoni tas-sistema ta' l-organi u l-frekwenza MedDRA billi ntuzat il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, b'aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi

Disturbi fil-metabolizmu u nutrizzjoni	
Rari*	Aċidozi lattika
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Sturdament, uġigh ta' ras
Mhux komuni	Newropatija periferali, disgewżja, ipoestesija, parestesija, xjatika
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Dijarea, żieda fil-lipase fid-demm, tqalligh u uġigh addominali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni	Raxx
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux komuni	Mijopatija/mijosite, artralġja, mijalġja, uġigh fl-idejn u fis-saqajn, uġigh fid-dahar, spazmu tal-muskolu, uġigh fl-ghonq, uġigh 'l fuq mill-ġenbejn
Rari*	Rabdomijolisi

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni	Gheja
Mhux komuni	Thossok ma tflahx
Investigazzjonijiet	
Komuni	Żieda ta' creatine phosphokinase fid-demm, żieda ta' alanine aminotransferase fid-demm, żieda ta' amylase fid-demm
Mhux komuni	Żieda ta' aspartate aminotransferase

* Din ir-reazzjoni mhux mixtieqa kienet identifikata permezz ta' sħarriġ wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq imma ma dehrux waqt provi kliniċi kkontrollati. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stimata skont kalkolu statistiku msejjes fuq l-għadd shih ta' pazjenti esposti għal telbivudine waqt provi kliniċi (n = 8,914).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Elevazzjoni tal-creatine kinase

Fl-analizi kollettiva minn NV-02B-007 (GLOBE) u NV-02B-015, sa 104 ġimgha ta' kura żidiet (>7x ULN) fis-CK ta' gradi 3 jew 4 seħħew f'12.6% tal-pazjenti kurati b'telbivudine (n = 847) u f'4.0% tal-pazjenti kurati b'lamivudine (n = 846). Hafna miż-żidiet fis-CK kienu mingħajr sintomi u bħala regola il-valuri ta' CK naqsu maż-żjara li kien imiss wara li titkompla l-kura.

Żidiet ta' l-ALT

In-numru ta' drabi li fihom seħħew żidiet f'daqqa ta' alanine aminotransferase (ALT) waqt il-kura fiż-żewġ ferġat skond id-definizzjoni ta' l-AASLD (Assoċjazzjoni Amerikana għall-Istudji tal-Mard tal-Fwied) (żieda ta' l-ALT ta' >2 darbiet mill-linja bażi u >10 darbiet l-ULN) huma spjegati aktar f'Tabella 3 taht.

Tabella 3 Sommarju taż-żidiet f'daqqa ta' l-ALT – Kollettiva NV-02B-007 (GLOBE) u studji NV-02B-015

Żieda f'daqqa ta' l-ALT: Żieda ta' l-ALT >2 darbiet il-linja bażi u >10 darbiet ULN	Lamivudine n/N (%)	Telbivudine n/N (%)
B'mod globali	67/852 (7.9)	41/847 (4.8)
Linja bażi sa' ġimgha 24	25/852 (2.9)	25/847 (3.0)
Ġimgha 24 sa' tmiem l-istudju	44/837 (5.3)	17/834 (2.0)

Monitoraġġ perijodiku tal-funzjoni epatika huwa kunsiljat waqt il-kura (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet fejn l-epatite B tihrax wara li titwaqqaf il-kura.

Każijiet fejn l-epatite B hraxet f'daqqa b'mod sever kienu rrapportati f'pazjenti li waqqfu it-terapija kontra l-epatite B inkluż telbivudine (ara sezzjoni 4.4).

In-numru ta' drabi meta kien hemm żidiet f'daqqa ta' alanine aminotransferase (ALT) fiż-żewġ ferġat ta' kura huma deskritti aktar f'Tabella 4 hawn taht.

Tabella 4 Sommarju taż-żidiet f'daqqa wara l-kura ta' l-ALT – Kollettiva NV-02B-007 (GLOBE) u studji NV-02B-015

	Lamivudine	Telbivudine
Żieda f'daqqa ta' l-ALT	n/N (%)	n/N (%)
Żieda ta' l-ALT >2 darbiet il-linja bażi u >10 darbiet l-ULN	10/180 (5.6)	9/154 (5.8)

Riżultati fit-28 ġimgha

Wara 104 ġimghat ta' terapija b'telbivudine, 78% tal-pazjenti (530/680) mill-istudju NV-02B-007 (GLOBE) u 82% (137/167) ta' pazjenti mill-istudju NV-02B-015 inkitbu fl-estensjoni tal-istudju CLDT600A2303 (ara sezzjoni 5.1) sabiex ikompli bit-trattament sa 208 ġimghat. Il-popolazzjoni magħżula biex tkun analizzata s-sigurtà fit-tul kienet tinkludi 655 pazjent li minnhom 518 kienu minn NV-02B-007 (GLOBE) u 137 minn NV-02B-015. Il-profil shih ta' sigurtà mill-analizi kollettiva sa 104 u 208 ġimgha kienu jixxiebh. Kien hemm elevazzjonijiet ġodda fi Grad 3 jew 4 f' 15.9% tal-pazjenti ttratti b'telbivudine għal 208 ġimghat. Bosta mill-elevazzjonijiet fis-CK fi grad 3 jew 4 kienu asintomatiċi u tranzitorji.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi 7](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx tgharif dwar doża eċċessiva b'telbivudine intenzjonata, iżda individwu ingħata doża eċċessiva bla hsieb li kienet minghajr sintomi. Saru testijiet b'dozi sa 1,800 mg/jum, tlett darbiet aktar mid-doża ta' kuljum kunsiljata, u dawn kienu tollerati sew. Għadha ma għetx stabbilita d-doża massima li hija tollerata. F'każ ta' doża eċċessiva, Sebivo għandha tkun ta' appoġġ u tingħata kura ta' support kif ikun xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistematiku, inibituri tan-nucleoside u tan-nucleotide reverse transcriptase, Kodiċi ATC: J05AF11

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Telbivudine huwa analogu ta' thymidine nucleoside sintetiku attiv kontra HBV DNA polymerase. Jiġi fosforilat b'mod effiċjenti minn kinases taċ-ċelluli fil-forma triphosphate attiva, li fiċ-ċelluli għandu half-life ta' 14-il siegħa. Telbivudine-5'-triphosphate jinibixxi HBV DNA polymerase (reverse transcriptase) billi jikkompeti mas-sustrat naturali, thymidine-5'-triphosphate. Meta telbivudine-5'-triphosphatase jiġi nkorporat fid-DNA tal-virus, il-katina tad-DNA tiġi terminata, u b'hekk ir-replikazzjoni ta' HBV tieqaf.

Effetti farmakodinamiċi

Telbivudine jinibixxi s-sintezi kemm ta' l-ewwel strand ($EC_{50} = 0.4-1.3 \mu M$) kif ukoll tat-tieni ($EC_{50} = 0.12-0.24 \mu M$), u juri preferenza distinta għall-inibizzjoni tal-produzzjoni tat-tieni strand. B'kuntrast, konċentrazzjonijiet ta' telbivudine-5'-triphosphate sa $100 \mu M$ ma wasslux għall-inibizzjoni ta' DNA polymerases ċellulari α , β , jew γ . F'assays dwar l-istruttura tal-mitokondriji, il-funzjoni u l-kontenut ta' DNA, telbivudine ma kellux effett tossiku rilevanti f'konċentrazzjonijiet sa $10 \mu M$ u ma ziedx il-produzzjoni ta' lactic acid *in vitro*.

L-attività antivirali *in vitro* ta' telbivudine kienet stmata fil-linja ta' ċelluli ta' epatoma tal-bniedem 2.2.15 li jesprimu HBV. Il-koncentrazzjoni ta' telbivudine li ghamlet inibizzjoni effettiva ta' 50% tas-sinteżi virali (EC₅₀) kienet madwar 0.2 µM. L-attività antivirali ta' telbivudine hija speċifika għall-virus ta' epatite B u l-hepadnaviruses relatati. Telbivudine ma kienx attiv kontra HIV *in vitro*. In-nuqqas ta' attività ta' telbivudine kontra HIV ma gietx stmata fi provi kliniċi. Kien irrappurtat tnaqqis tranzitorju fl-HIV-1 RNA f'għadd żgħir ta' pazjenti wara li ngħataw telbivudine fin-nuqqas ta' terapija antiretrovirali. L-importanza klinika ta' dan it-tnaqqis ma kenitx iddeterminata.

Esperjenza klinika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' kura fit-tul (104 ġimghat) ta' Sebivo ġew stmati f'żewġ studji kliniċi kkontrollati b'mod attiv li kienu jinkludu 1,699 pazjent b'epatite B kronika (NV-02B-007 (GLOBE) u NV-02B-015).

Studju NV-02B-007 (GLOBE)

L-istudju NV-02B-007 (GLOBE) huwa studju ta' telbivudine randomised, double-blind, multicenter, u multinazzjonali ta' fazi III imqabbel ma' dak ta' lamivudine għal perijodu ta' kura ta' 104 ġimghat f' 1,367 pazjent li qatt ma ingħataw nucleoside u li kellhom epatite B HBeAg-posittivu u HBeAg-negattiv kronika. Il-maġġoranza tal-pazjenti rekrutati kienu Ażjatiċi. L-aktar għonji komuni ta' HBV kienu B (26%) u C (51%). Numru żgħir (total ta' 98) ta' pazjenti Kawkażi ingħataw kura b'telbivudine. L-ewwel analiżi primarja tat-tgħarif saret wara li l-pazjenti kollha kienu laħqu t-52 ġimgha.

Pazjenti HBeAg-pożittivi: L-età medja tal-pazjenti kienet 32 sena, 74% kienu rġiel, 82% kienu Ażjatiċi, 12% kienu Kawkażi, u 6% kienu rċevew qabel terapija b'alfa-interferon.

Pazjenti HBeAg-negattivi: L-età medja tal-pazjenti kienet 43 sena, 79% kienu rġiel, 65% kienu Ażjatiċi, 23% kienu Kawkażi u 11% kienu rċevew qabel terapija b'alfa-interferon.

Riżultati kliniċi fit-52 ġimgha

Endpoints ta' l-effikaċja klinika u viroloġika kienu evalwati b'mod separat fil-popolazzjonijiet ta' pazjenti HBeAg-posittivi u HBeAg-negattivi. L-ewwel endpoint ta' rispons terapewtiku kien endpoint seroloġiku kombinat li kien jehtieg suppreżjoni ta' HBV DNA għal <5 log₁₀ kopji/ml flimkien ma' jew tnaqqis fl-HBeAg fis-serum jew normalizzazzjoni ta' ALT. Endpoints sekondarji kienu jinkludu rispons istoloġiku, normalizzazzjoni ta' ALT u fatturi oħra li jkejlu l-effikaċja antivirali. Bill-kontra, pazjenti li kellhom livelli ta' HBV DNA >4 log₁₀ kopji/ml wara 24 ġimgha kellhom konsegwenzi anqas favorevoli fit-52 ġimgha.

Kienu x'kienu l-karatteristiċi mal-linja bazi, il-maġġoranza tal-pazjenti li kienu qed jiehdu Sebivo wrew rispons istoloġiku, viroloġiku, biokimiku u seroloġiku għall-kura. Livelli ta' ALT fil-linja bazi ta' >2x ULN u linja bazi ta' HBV DNA ta' <9 log₁₀ kopji/ml kienu assoċjati ma' rati ogħla ta' serokonverżjoni ta' HBeAg f'pazjenti HBeAg-pożittivi. Pazjenti li jkissbu livelli ta' HBV DNA ta' <3 log₁₀ kopji/ml ma' ġimgha 24 kellhom l-aqwa rispons għall-kura, bil-kontra pazjenti b'livelli ta' HBV DNA ta' >4 log₁₀ kopji/ml ma' ġimgha 24 ma kellhomx riżultati daqshekk tajbin ma' ġimgha 52.

F'pazjenti HBeAg-pożittivi, telbivudine kien superjuri fuq lamivudine fir-rispons terapewtiku (75.3% vs 67.0% ta' dawk li wrew rispons; p = 0.0047). F'pazjenti HBeAg-negattivi, telbivudine ma kienx inferjuri għal lamivudine (75.2% u 77.2% ta' dawk li wrew rispons; p = 0.6187). Ir-razza Kawkaża kienet assoċjata ma' rispons aktar baxx għall-kura kemm għaž-żewġ aġenti antivirali li ntużaw fl-istudju NV-02B-007 (GLOBE). Madanakollu, il-popolazzjoni ta' pazjenti Kawkażi kienu limitata hafna (n = 98).

Ma' l-24 ġimgha, 203 pazjenti HBeAg-pożittivi u 177 pazjent HBeAg-negattivi kisbu livelli ta' HBV DNA li lanqas setghu jitkejlu. Minn dawk il-pazjenti HBeAg-pożittivi, 95% kisbu livelli ta' HBV DNA li ma setghux jitkejlu, 39% kisbu serokonverżjoni HBeAg, 90% kisbu livelli normali ta' ALT mat-52 ġimgha u 0.5% saru rezistenti mat-48 ġimgha. Bl-istess mod, f'dawk l-individwi HBeAg-negattivi, 96% kisbu livelli ta' HBV DNA li ma setghux jitkejlu, 79% kisbu livelli normali ta' ALT mat-52 ġimgha u 0% saru rezistenti mat-48 ġimgha.

Mizuri għall-konsegwenzi viroloġici, biokimiċi u seroloġiċi magħzula qed jintwerew f'Tabella 5 u r-rispons istoloġiku f'Tabella 6.

Tabella 5 Endpoints viroloġiċi, biokimiċi u seroloġiċi fit-52 ġimgha fl-istudju NV-02B-007 (GLOBE)

Parametru tar-rispons	HBeAg-pożittivi (n = 921)		HBeAg-negattivi (n = 444)	
	Telbivudine 600 mg (n = 458)	Lamivudine 100 mg (n = 463)	Telbivudine 600 mg (n = 222)	Lamivudine 100 mg (n = 224)
Medja ta' tnaqqis ta' HBV DNA mil-linja bażi (log ₁₀ kopji/ml) ± SEM ^{1,2,3}	-6.45 (0.11) *	-5.54 (0.11)	-5.23 (0.13) *	-4.40 (0.13)
% Pazjenti HBV DNA li ma setghux jitkejlu bil- PCR	60%*	40%	88%*	71%
Normalizzazzjoni ta' ALT ⁴	77%	75%	74%	79%
Serokonverżjoni ta' HBeAg ⁴	23%	22%	-	-
Telf ta' HBeAg ⁵	26%	23%	-	-

¹ SEM: Żball standard tal-medja

² Roche COBAS Amplicor® PCR Assay (Lanqas li jista' jaqra ≤300 kopji/ml).

³ HBeAg-pożittivi n = 443 and 444, HBeAg-negattivi n = 219 and 219, għaż-żewġ gruppi telbivudine u lamivudine, rispettivament. Id-differenza fil-popolazzjonijiet huma minhabba li kien hemm pazjenti li waqfu l-istudju u tilfu l-evalwazzjoni ta' l-HBV DNA ma' ġimgha 52.

⁴ HBeAg-pożittivi n = 440 and 446, HBeAg-negattivi n = 203 and 207, għall-gruppi ta' telbivudine u lamivudine, rispettivament. Il-normalizzazzjoni ta' ALT kienet stmata biss f'dawk il-pazjenti li kellhom ALT > ULN mal-linja bażi.

⁵ n = 432 u 442, għall-gruppi ta' telbivudine u lamivudine, rispettivament. Serokonverżjoni HBeAg u telf stmat biss f'dawk il-pazjenti li kellhom livelli ta' HBeAg mal-linja bażi li setghu jinqraw.

*p < 0.0001

Tabella 6 Titjib istoloġiku u tibdil fil-Punteġġ Fibrozi Ishak mat-52 ġimgha fl-istudju NV-02B-007 (GLOBE)

	HBeAg-pożittivi (n = 921)		HBeAg-negattivi (n = 446)	
	Telbivudine 600 mg (n = 384) ¹	Lamivudine 100 mg (n = 386) ¹	Telbivudine 600 mg (n = 199) ¹	Lamivudine 100 mg (n = 207) ¹
Rispons istoloġiku²				
Titjib	71%*	61%	71%	70%
L-ebda titjib	17%	24%	21%	24%
Punteġġ Fibrozi Ishak³				
Titjib	42%	47%	49%	45%
Baqgħu l-istess	39%	32%	34%	43%
Marru għall-agħar	8%	7%	9%	5%
M'hemmx bijopsija tat-52 ġimgha	12%	15%	9%	7%

¹ Pazjenti b' $\geq$ doża waħda tal-medicina li qed tiġi studjata b'bijopsiji tal-fwied li ttiġi mal-linja bażi li setgħu jiġu evalwati u b'punteġġ ta' l-Indiċi ta' Attività Istoloġika Knodell (IAI) mal-linja bażi >3 .

² Rispons Istoloġiku definit bħala tnaqqis ta' ≥ 2 punti fil-Punteġġ Nekro-inflammatorju Knodell mil-linja bażi mingħajr ma l-Punteġġ ta' Fibrozi Knodell ma jmur għall-agħar.

³ Għall-Punteġġ Fibrozi Ishak Score, it-titjib imkejjel bħala tnaqqis ta' ≥ 1 fil-Punteġġ Fibrozi Ishak mil-linja bażi tat-52 ġimgha.

*p = 0.0024

Riżultati kliniċi fil-ġimgha 104

Globalment, riżultati kliniċi fil-ġimgha 104 f'pazjenti kkurati b'telbivudine kienu konsistenti ma' daww tat-52 ġimgha, li juri li r-rispons ta' effikaċja għal pazjenti kkurati b'telbivudine jservi għal żmien twil meta titkompla l-kura.

Fost il-pazjenti HBeAg-pożittivi, ir-rispons terapewtiku (63% vs 48%; $p < 0.0001$) u l-endpoints sekondarji importanti (tnaqqis medju $\log_{10}$ ta' HBV DNA: -5.74 vs -4.42; $p < 0.0001$, HBV DNA li ma setgħux jitkejlu: 56% vs 39%; $p < 0.0001$ u normalizzazzjoni ta' l-ALT ta' 70% vs 62%) wriet differenza li tiżdied fil-ġimgha 104 bejn telbivudine u lamivudine, rispettivament. Tendenza lejn rati oghla ta' telf ta' HBeAg (35% vs 29%) u serokonverżjoni (30% vs 25%) kien osservat ukoll għal telbivudine. Minbarra hekk, fis-sottogrupp ta' pazjenti bil-livelli ta' ALT fil-linja bażi $\geq 2 \times$ ULN (320), proporzjon oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti fuq telbivudine minn daww fuq lamivudine kisbu serokonverżjoni ta' HBeAg fil-ġimgha 104 (36% vs 28%, rispettivament).

Fost pazjenti HBeAg-negattivi, id-differenzi fir-rispons terapewtiku (78% vs 66%) u l-endpoints sekondarji importanti (tnaqqis medju $\log_{10}$ ta' HBV DNA: -5.00 vs -4.17, u HBV DNA li ma setgħux jitkejlu: 82% vs 57%; $p < 0.0001$) kienu oghla għal telbivudine sal-ġimgha 104. Ir-rati ta' normalizzazzjoni ta' l-ALT (78% vs 70%) komplew ikunu oghla sal-ġimgha 104.

Tbassir fil-ġimgha 24

Fil-ġimgha 24, 203 individwu pożittiv għall-HBeAg (44%) u 177 negattiv għall-HBeAg (80%) ikkurati b'telbivudine kisbu livelli ta' HBV DNA li ma setgħux jitkejlu.

Kemm għal pazjenti HBeAg-pożittivi kif ukoll għal daww HBeAg-negattivi, ir-riżultati ta' l-HBV DNA ta' l-24 ġimgha kienu ta' tbassir għar-riżultati favorevoli fuq tul ta' żmien. Pazjenti kkurati b'telbivudine li kisbu HBV DNA li ma setgħux jitkejlu b'PCR sa l-24 ġimgha kellhom l-ogħla rati ta' HBV DNA li ma setgħux jitkejlu u serokonverżjoni ta' HBeAg (f'pazjenti HBeAg-pożittivi), u l-aktar rati baxxi globalment ta' penetrazzjoni viroloġika fil-ġimgha 104.

Ir-riżultati fil-ġimgha 104, ibbażati fuq il-livell ta' HBV DNA fl-24 ġimgha, għal pazjenti li jew huma HBeAg-pożittivi jew HBeAg-negattivi huma ppreżentati fit-Tabella 7.

Tabella 7 Endpoints importanti ta' effikaċja fil-ġimgha 104 permezz ta' livelli ta' HBV DNA fis-serum fil-ġimgha 24, pazjenti ttrattati b'telbivudine fl-istudju NV-02B-007 (GLOBE)

HBV DNA fl-24 ġimgha	Riżultati ta' end points importanti ta' effikaċja fil-ġimgha 104 bbażati fuq ir-riżultati ta' l-24 ġimgha				
	Rispons terapewtiku n/N (%)	HBV DNA li ma setghux jitkejl n/N (%)	Serokonverżjoni ta' HBeAg n/N (%)	Normalizzazzjoni ta' l-ALT n/N (%)	Penetrazzjoni viroloġika n/N (%)
HBeAg-pożittivi					
<300 kopja/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 kopja/ml to <3 log ₁₀ kopji/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥3 log ₁₀ kopji/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/174 (58)	90/190 (47)
HBeAg-negattivi					
<300 kopja/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	Ma japplikax	131/159 (82)	11/177 (6)
300 kopja/ml sa <3 log ₁₀ kopji/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	Ma japplikax	13/17 (76)	4/18 (22)
≥3 log ₁₀ kopji/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	Ma japplikax	14/26 (54)	12/26 (46)

* Penetrazzjoni viroloġika: "1 log fuq in-nadir" tifsira stmatu fil-ġimgha 104

Studju NV-02B-015

Ir-riżultati ta' l-effikaċja u s-sigurtà ta' l-istudju NV-02B-007 (GLOBE) kienu ikkonfermati fi studju NV-02B-015. Dan l-istudju huwa studju ta' fażi III, randomized, double-blind ta' telbivudine 600 mg darba kuljum imqabbel ma' lamivudine 100 mg darba kuljum għal perijodu ta' kura ta' 104 ġimghat f' 332 pazjent Ċiniz li ma ngħatawx nucleoside qabel pożittivi għall-HBeAg u negattivi għall-HBeAg b'epatite B kronika.

Studju CLDT600A2303 - Riżultati kliniċi 'l fuq minn 208 ġimghat

L-istudju CLDT600A2303 kien studju ta' estensjoni open-label ta' 104 ġimghat fost pazjenti b'epatite kroinka B kkompensata li qabel kienu ttrattati b'telbivudine għal sentejn inkluż pazjenti mill-istudji NV-02B-007 (GLOBE) u NV-02B-015, li jipprovdni tagħrif dwar l-effikaċja u s-sigurtà wara 165 u 208 ġimghat ta' terapija kontinwa b'telbivudine. Pazjenti b'HBV DNA li ma setghux jitkejlu f'ġimgha 24 kellhom riżultati aħjar fil-156 u l-208 ġimgha (Tabella 8).

Tabella 8 Analizijiet tal-effikaċja minn informazzjoni kollettiva mill-istudji NV-02B-007 (GLOBE), NV-02B-015 u CLDT600A2303

	Ġimgha 52	Ġimgha 104	Ġimgha 156	Ġimgha 208
Pazjenti pożittivi għal HBeAg (n = 293*)				
HBV DNA li baqghu ma setghux jitkejlu (<300 kopja/ml)	70.3% (206/293)	77.3% (218/282)	75.0% (198/264)	76.9% (153/214)
HBV DNA li baqghu ma setghux jitkejlu (<300 kopja/ml) b'HBV DNA li ma setghux jitkejlu f'ġimgha 24	99.4% (161/162)	94.9% (150/158)	86.7% (130/150)	87.9% (109/124)
Rati ta' serokonverżjoni kumulattivi ta' HBeAg (%)	27.6% (81/293)	41.6% (122/293)	45.5% (142/293)	53.2% (156/293)
Rati ta' serokonverżjoni kumulattivi ta' f'pazjenti b'HBV DNA li ma setghux jitkejlu f'ġimgha 24 (%)	40.1% (65/162)	52.5% (85/162)	59.3% (96/162)	65.4% (106/162)
Normalizzazzjoni tal-ALT miżmuma	81.4% (228/280)	85.5% (237/271)	82.9% (209/252)	86.4% (178/106)
Pazjenti negattivi għal HBeAg (n = 209*)				
HBV DNA li baqghu ma setghux jitkejlu (<300 kopja/ml)	95.2% (199/209)	96.5% (195/202)	84.7% (160/189)	86.0% (141/164)
HBV DNA li baqghu ma setghux jitkejlu (<300 kopja/ml) b'HBV DNA li ma setghux jitkejlu f'ġimgha 24	97.8% (175/179)	96.5% (166/172)	86.7% (143/165)	87.5% (126/144)
Normalizzazzjoni tal-ALT miżmuma	80.3% (151/188)	89.0% (161/181)	83.5% (142/170)	89.6% (129/144)

*Il-popolazzjoni mingħajr rezistenza virali mat-tnejn tal-istudju CLDT600A2303 kien ta' 502 pazjenti (293 b'HBV DNA pożittivi u 209 b'HBV DNA negattivi).

Studju CLDT600A2303 - Impatt tat-trattament fuq l-istologija tal-fwied

Fl-istudju CLDT600A2303, 57 pazjent b'bijopsi disponibbli qabel u wara t-trattament fil-linja bazi u wara trattament medju ta' 260.8 ġimghat kienu evalwati għal tibdiliet fl-istologija tal-fwied (38 pazjent b'HBV DNA pożittivi u 19-il pazjent b'HBV DNA negattivi).

- Ir-riżultat Knodell nekroinfjammatorju medju ta' 7.6 (SD 2.9) fil-linja bazi tjeb ($p < 0.0001$) għal 1.4 (SD 0.9) b'bidla medja ta' -6.3 (SD 2.8). Ir-riżultat Knodell nekroinfjammatorju ≤ 3 (mingħajr nekroinfjammazzjoni jew inkella minima) dehret fi 98.2% (56/57) tal-pazjenti.
- Ir-riżultat Ishak medju ta' 2.2 (SD 1.1) fil-linja bazi tjeb ($p < 0.0001$) għal 0.9 (SD 1.0) b'bidla medja ta' -1.3 (SD 1.3). Ir-riżultat Ishak tal-fibrozi ≤ 1 (mingħajr fibrozi jew minima) deher f'84.2% (48/57) tal-pazjenti.

Tibdiliet fin-nekroinfjammazzjoni Knodell u fir-riżultati Ishak kienu jixxiebhu bejn il-pazjenti b'HBV DNA pożittivi u HBV DNA negattivi.

CLDT600A2303 - Permanenza tar-rispons ta' HBeAg mhux waqt it-trattament

L-istudju CLDT600A2303 kien jinkludi pazjenti b'HBeAg pozzittivi mill-istudji NV-02B-007 (GLOBE) jew NV-02B-015 waqt il-vizti li saru wara li twaqqaf it-trattament. Dawn il-pazjenti kienu temmew ≥ 52 ġimghat ta' trattament b'telbivudine, u wrew tnaqqis fl-HBeAg għal ≥ 24 ġimgha b'HBV DNA $< 5 \log_{10}$ kopji/ml fl-aħħar vizta waqt it-trattament. Id-dewmien medju tat-trattament kien ta' 104 ġimghat. Wara perjodu medju ta' vizti li saru wara li twaqqaf it-trattament ta' 120 ġimgha, il-maġġoranza tal-pazjenti kkurati b'telbivudine b'HBeAg pozzittivi wrew tnaqqis sostenibbli ta' HBeAg (83.3%; 25/30), u serkonverżjoni sostenibbli ta' HBeAg (79.2%; 19/24). Pazjenti b'serokonverżjoni sostenibbli ta' HBeAg kellhom medja ta' HBV DNA ta' $3.3 \log_{10}$ kopji/ml; aund 73.7% kellhom HBV DNA $< 4 \log_{10}$ kopji/ml.

Reżistenza klinika

Sar studju ta' reżistenza ġenotipika waqt l-istudju NV-02B-007 (GLOBE; n = 680) fost pazjenti b'rikaduta viroloġika (żieda kkonfermata ta' $\geq 1 \log_{10}$ copies/ml HBV DNA min-nadir).

Fit-48 ġimgha fost il-pazjenti b'HBeAg pozzittivi u HBeAg negattivi, 5% (23/458) u 2% (5/222), rispettivament, kellhom rikaduta viroloġika b'mutazzjonijiet ta' reżistenza HBV li setghu jitkejlu.

L-istudji NV-02B-007 (GLOBE) u CLDT600A2303 - rati kumulattivi ta' reżistenza ġenotipika

L-analiżi oriġinali għar-reżistenza ġenotipika kumulattiva fil-104 u l-208 ġimghat kienet tisseejjes fuq il-popolazzjoni ITT u kienet tinkludi pazjenti li komplet bit-trattament għal 4 snin, indipendentament mil-livelli ta' HBV DNA. Mis-680 pazjent mogħtija telbivudine li kienet tinklużi fil-bidu ta' l-istudju piviali NV-02B-007 (GLOBE), 517 (76%) issiehu fl-istudju CLDT600A2303 sabiex jissuktaw bil-kura b'telbivudine sa 208 ġimghat. Minn dawn il-517-il pazjent, 69 pazjent (b'HBeAg pozzittivi=135, HBeAg negattivi=24) kellhom HBV DNA li setghu jitkejlu.

Ir-rati kumulattivi ta' reżistenza ġenotipika sal-ġimgha 104 kienu 25.1% (115/458) għall-pazjenti HBeAg-pozzittivi u 10.8% (24/222) għall-pazjenti HBeAg-negattivi.

Fil-popolazzjoni shiħa ITT ir-rati kumulattivi ta' reżistenza fir-4a sena għal pazjenti b'HBeAg pozzittivi u HBeAg negattivi, kienet ta' 40.8% (131/321) u 18.9% (37/196) rispettivament.

Saret ukoll evalwazzjoni tar-rati kumulattivi ta' reżistenza ġenotipika billi ntuża mudell matematiku fejn tqiesu biss pazjenti li fil-bidu ta' sena rispettiva kellhom HBV DNA li ma setghux jitkejlu. Ir-rati ta' reżistenza kumulattiva fir-4a sena kienet ta' 22.3% għal pazjenti b'HBeAg pozzittivi u ta' 16.0% għal pazjenti b'HBeAg negattivi f'din l-analiżi.

Meta tikkunsidra pazjenti b'penetrazzjoni virali sal-ġimgha 104 f'NV-02B-007 (GLOBE), ir-rata ta' reżistenza kienet inqas f'pazjenti b' < 300 kopja/ml ta' HBV DNA fil-ġimgha 24 milli f'pazjenti b' ≥ 300 kopja/ml ta' HBV DNA fil-ġimgha 24. Fil-pazjenti HBeAg-pozzittivi b' < 300 kopja/ml ta' HBV DNA fil-ġimgha 24, ir-reżistenza kienet ta' 1% (3/203) fit-48 ġimgha u 9% (18/203) fil-ġimgha 104, filwaqt li f'pazjenti b' ≥ 300 kopja/ml ta' HBV DNA ir-reżistenza kienet ta' 8% (20/247) fit-48 ġimgha u 39% (97/247) fil-ġimgha 104. Fil-pazjenti HBeAg-negattivi b' < 300 kopja/ml ta' HBV DNA fil-ġimgha 24, ir-reżistenza kienet ta' 0% (0/177) fit-48 ġimgha u 5% (9/177) fil-ġimgha 104, filwaqt li f'pazjenti b' ≥ 300 kopja/ml ta' HBV DNA ir-reżistenza kienet ta' 11% (5/44) fit-48 ġimgha u 34% (15/44) fil-ġimgha 104.

It-tip ta' mutazzjoni ġenotipika u cross-resistance

Analizi ġenotipika ta' 203 pari kampjun li setghu jiġu evalwati b'HBV DNA $\geq 1,000$ kopja/ml fil-ġimgha 104 (NV-02B-007 (GLOBE)) wriet li l-mutazzjoni primarja assoċjata mar-reżistenza għal telbivudine kienet rtM204I, hafna drabi assoċjata ma' mutazzjonijiet rtL180M u rtL80I/V u b'mod mhux frekwenti ma' rtV27A, rtL82M, rtV173L, rtT184I u rtA200V. Fatturi tal-linja bażi assoċjati ma' l-iżvilupp ta' reżistenza ġenotipika kienu jinkludu: kura b'lamivudine, linja bażi oghla ta' HBV DNA, linja bażi aktar baxxa ta' ALT fis-serum, u zieda fil-piż tal-ġisem/BMI. Il-parametri ta' rispons waqt il-kura fil-ġimgha 24 li bassret l-itfaċċar tal-virus reżistenti għall-medicina sal-ġimgha 104, kienu >300 kopja/ml ta' HBV DNA u zieda ta' ALT fis-serum.

Analizi ġenotipika ta' 50 izolat b'HBV minn fost il-pazjenti kkurati b'telbivudine fil-ġimgha 208 (CLDT600A2303) wriet profil ta' reżistenza simili għal dak kif irrappurtat fil-ġimgha 104. Sehhew konverżjonijiet f'pożizzjoni 80, 180 u f'pożizzjonijiet polimorfiċi 91, 229 li deher dejjem f'sorveljanza li pproteġiet il-mutazzjoni M204I li twassal għal reżistenza ġenotipika. Dawn il-mutazzjonijiet x'aktarx huma mutazzjonijiet li jikkompensaw. Mutazzjoni wahda izolata rtM204V u żewġ mutazzjonijiet rtM204I/V/M kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'telbivudine u li kellihom penetrazzjoni virali sa ġimgha 208. Ma kienet irrappurtata l-ebda mutazzjoni ġdida.

Cross-resistance dehret fost l-analogi ta' HBV nucleoside (ara sezzjoni 4.4). F'assays bażati fuq ċelluli, razzez ta' HBV reżistenti għal lamivudine li kien fihom jew l-mutazzjoni rtM204I jew il-mutazzjoni doppja rtL180M/rtM204V kellihom tnaqqis fis-suxxettibilità għal telbivudine ta' $\geq 1,000$ darba. HBV li kien jesprimi s-sostituzzjonijiet rtN236T jew rtA491V assoċjati mar-reżistenza għal adefovir kellu bejn 0.3 drabi u 4 darbiet ta' bidla fis-suxxettibilità għal telbivudine fil-kultura taċ-ċellula, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' doži ta' telbivudine b'wahda jew b'hafna kienu stmati f'individwi b'saħħithom u f'pazjenti b'epatite B kronika. L-farmakokinetiċi ta' telbivudine ma kienux evalwati bid-doża rakkomandata ta' 600 mg f'pazjenti b'epatite B kronika. Madankollu, il-farmakokinetiċi ta' telbivudine huma simili bejn iż-żewġ popolazzjonijiet.

Assorbiment

Wara l-ghotja ta' doża orali ta' 600 mg telbivudine lill-individwi b'saħħithom ($n = 42$), il-quċcata tal-koncentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) ta' telbivudine kienet 3.2 ± 1.1 $\mu\text{g/ml}$ (medja $\pm$ SD) u sehhiet medja ta' 3.0 sigħat wara li nġhata id-doża. L-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma ta' telbivudine kontra l-hin ($AUC_{0-\infty}$) kienet 28.0 ± 8.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (medja $\pm$ SD). Il-varjabilità bejn l-individwi (CV%) għall-miżuri ta' esponimenti sistemici (C_{max} , AUC) kienet bħala regola madwar 30%. Pilloli miksijin b'rita li fihom 600 mg telbivudine huma bijoekwivalenti għal 30 ml ta' soluzzjoni orali ta' telbivudine (20 mg/ml).

L-effett ta' l-ikel fuq l-assorbiment orali

L-assorbiment ta' telbivudine u l-esponiment ma kienux effettwati meta doża wahda ta' 600 mg inġhata ma' l-ikel.

Distribuzzjoni

L-irbit ta' telbivudine mal-proteini tal-plażma fil-bniedem huwa baxx (3.3%).

Bijotrasformazzjoni

Ma ġewx imkejla metaboli ta' telbivudine wara li nġhata ^{14}C -telbivudine fil-bnedmin. Telbivudine mhuwiex sustrat, inibitur jew induttur tas-sistema ta' enzimi cytochrome P450 (CYP450).

Eliminazzjoni

Wara li jilhaq il-quċcata tal-konċentrazzjoni, it-tnehhija ta' telbivudine mill-plazma naqset b'mod bi-esponenzjali b'half-life ta' eliminazzjoni terminali ($t_{1/2}$) ta' 41.8 ± 11.8 sigħat. Telbivudine jitneħħa l-aktar b'ħala sustanza mhux mibdula ma' l-awrina. It-tnehhija renali ta' telbivudine tqarreb ir-rata normali ta' filtrazzjoni mill-glomeruli, li jindika li l-filtrazzjoni hija l-mekkanizmu ewlieni ta' l-eskrezzjoni. Madwar 42% tad-doża tigi rkuprata mill-awrina fuq medda ta' 7 ijiem wara li tingħata doża waħda orali ta' 600 mg telbivudine. Peress li l-eliminazzjoni mill-kliewi hija r-rotta ewlenija ta' tnehhija, pazjenti li jkollhom il-kliewi mhux qed jahdmu normali b'mod moderat jew sever u dawk li qegħdin fuq il-hemodijalizi jeħtieġu aġġustar ta' l-intervall tad-doża. (ara sezzjoni 4.2).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' telbivudine huma proporzjonali mad-doża fuq il-medda ta 25 sa 1,800 mg. Stat f'iss inkiseb wara 5 sa 7 ijiem ta għotja ta' darba kuljum b'akkumulazzjoni ta' madwar 1.5-2.0 darba fl-esponiment sistemiku, li jindika akkumulazzjoni ta' half-life effettiv ta' madwar 15-20 sigħat. Wara l-għotja ta' 600 mg telbivudine darba kuljum, stat-fiss tal-konċentrazzjonijiet fil-plazma f'aktar baxxi kienu madwar 0.2-0.3 µg/ml.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess

M'hemmx differenzi sinifikanti relatati mas-sess fil-farmakokinetiċi ta' telbivudine.

Razza

M'hemmx differenzi sinifikanti relatati mar-razza fil-farmakokinetiċi ta' telbivudine.

Persuni pedjatriċi u anzjani (età minn 65 sena 'l fuq)

Ma sarux studji farmakokinetiċi f'individwi pedjatriċi u anzjani.

Indeboliment renali

Il-farmakokinetiċi ta' doża waħda ta' telbivudine (200, 400 u 600 mg) kienu stmati f'pazjenti (mingħajr epatite B kronika) b'gradi varji ta' indeboliment renali (kif stmat mit-tnehhija tal-krejinina). Bażat fuq ir-riżultati jidheru f'Tabella 9, aġġustar ta' l-intervall tad-doża għal telbivudine huwa kunsiljat f'pazjenti b'gradi varji ta' indeboliment renali ta' <50 ml/min (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Tabella 9 Parametri tal-farmakokinetiċi (medja $\pm$ SD) ta' telbivudine f'individwi bi gradi varji ta' funzjoni renali

	Funzjoni Renali (tnehhija tal-krejinina mfissra f' ml/min)				
	Normali (>80) (n = 8) 600 mg	Dgħajfa (50-80) (n = 8) 600 mg	Moderata (30-49) (n = 8) 400 mg	Severa (<30) (n = 6) 200 mg	ESRD/ Hemodijalizi (n = 6) 200 mg
C_{max} (µg/ml)	3.4 ± 0.9	3.2 ± 0.9	2.8 ± 1.3	1.6 ± 0.8	2.1 ± 0.9
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/ml)	28.5 ± 9.6	32.5 ± 10.1	36.0 ± 13.2	32.5 ± 13.2	67.4 ± 36.9
CL_{RENALI} (ml/min)	126.7 ± 48.3	83.3 ± 20.0	43.3 ± 20.0	11.7 ± 6.7	-

Pazjenti b'indeboliment renali fuq il-hemodijalizi

Il-hemodijalizi (sa 4 sigħat) tnaqqas l-esponiment ta' telbivudine sistemiku b'madwar 23%. Wara aġġustar ta' l-intervall bejn id-doži għat-tnehhija tal-krejinina, m'hemmx bżonn ta' aktar tibdil fid-doża waqt il-hemodijalizi ta' rutina (ara sezzjoni 4.2). Telbivudine għandu jingħata wara l-hemodijalizi.

Indeboliment epatiku

Il-farmakoiknetiċi ta' telbivudine kienu studjati f'pazjenti (mingħajr epatite B kronika) b'gradi varji ta' indeboliment epatiku u f'xi pazjenti b'mard mhux ikkumpensat tal-fwied. Ma kienx hemm tibdil sinifikanti fil-farmakokinetiċi ta' telbivudine f'individwi b'indeboliment epatiku meta mqabbla ma' individwi mingħajr indeboliment. Ir-riżultati ta' dawn l-istudji juru li m'hemmx bżonn ta' aġġustar fid-dożaggi għal pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Telbivudine ma deherx li kellu xi potenzjal kanċeroġenu. F'testijiet standard dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva ma kienx hemm evidenza ta' effett tossiku dirett. Fil-fniek, dożi ta' telbivudine li kienu jipprovdut livelli ta' esponiment 37 darba dawk osservati fil-bnedmin b'doża terapewtika (600 mg) kienu assoċjati ma' zieda fin-numru ta' każijiet ta' abort u hlaq qabel il-waqt. Dan kien meqjus li għara wara li kien hemm tossiċità fl-omm.

Il-fertilità kienet stmata fi studji konvenzjonali li saru fuq firien adulti, u bħala paragon minn studju ta' tossiċità fuq firien żgħira.

F'firien adulti, il-fertilità tnaqqset meta kemm il-firien irġiel kif ukoll il-firien nisa kienu kkurati b'telbivudine b'dożi ta' 500 jew 1000 mg/kg/kuljum (indiċi ta' fertilità aktar baxxi meta mqabbla ma' kontrolli konkorrenti). Ma kienx hemm anormalitajiet fil-morfoloġija jew fil-funzjoni tal-isperma, u t-testikoli u l-ovarji ma kellhom xejn li jispikka b'mod istoloġiku.

Ma dehret l-ebda evidenza ta' fertilità indebolita fi studji oħra meta jew firien irġiel jew firien nisa kienu kkurati b'dożi sa 2000 mg/kg/kuljum u kienu mġammi ma' firien mhux ikkurati (livelli ta' esponimenti sistemici minn madwar 6-14-il darba aktar minn dawk miksuba fil-bnedmin).

Fl-istudju ta' tossiċità fuq firien żgħira, firien kienu kkurati mill-jum 14 sal-jum 70 wara t-twelid u tghammru ma' firien li kienu qed jirċievu l-istess kura (ma sarx tghammir bejn ahwa). Il-fertilità kienet imnaqqsa fil-pari li ngħataw ≥ 1000 mg/kg/kuljum kif intwera minn tnaqqis fl-indiċi tal-fertilità u tat-tghammir, u r-rata mnaqqsa ta' konċepiment. Madankollu l-parametri tal-ovarji u tal-utru f'dawk in-nisa li tghammru b'suċċess ma kinux affettwati.

Il-livell li fih ma jiġi osservat l-ebda effett avvers (NOAEL) għal effetti fuq il-parametri ta' fertilità jew ta' tghammir kien il-livell ta' 250 mg/kg/kuljum, li pprova livelli ta' esponiment minn 2.5 sa 2.8 drabi aktar minn dawk li jinkisbu fil-bnedmin li għandhom funzjoni normali tal-kliewi, b'doża terapewtika.

6. TAGħRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Benzoic acid (E210)
Sodium saccharin
Passion fruit flavouring
Sodium hydroxide
Citric acid anhydrous
Ilma, ppurifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Uża fi żmien xahrejn minn meta tiftaħ il-flixkun.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Tagħmlux fil-friza.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun ta' 300 ml tal-ħġieġ kannella b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal, inkluż disk tal-polyethylene u tisiġilla u ċirku ta' garanzija, tazza tal-polypropylene tad-doża immarkata bi gradi ta' kejl iġbuzat 'il barra minn 5 ml sa 30 ml b'żidiet ta' 5 ml, u siringa tal-halq tal-polypropylene bi gradi ta' kejl minn 1 ml sa 10 ml b'żidiet ta' 0.5 ml.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/388/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 April 2007
Data tal-aħhar tiġdid: 16 Diċembru 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI

Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitàjiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 8.3 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sebivo 600 mg pilloli miksija b'rita
telbivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Pillola wahda fiha 600 mg telbivudine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

Tomghodx, taqşamx u tfarrakx il-pillola.

6. TWISSIJA SPEĊJALI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/388/001	28 pillola miksija b'rita
EU/1/07/388/002	98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sebivo 600 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Sebivo 600 mg pilloli miksija b'rita
telbivudine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUC

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgha
Il-Hamis
Il-Gimgha
Is-Sibt
Il-Hadd

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KAXXA LI TINTEWA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sebivo 20 mg/ml soluzzjoni orali
telbivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml fih 20 mg telbivudine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali

Flixxun wiehed li jkun fih 300 ml ta' soluzzjoni orali [kaxxa li tintlewa biss]
Tazza wahda + siringa tal-halq wahda [kaxxa li tintlewa biss]

300 ml [tikketta tal-flixxun biss]

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Uża fi żmien xahrejn minn meta tiftaħ il-flixxun.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/388/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sebivo 20 mg/ml [kaxxa li tintlewa biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D [kaxxa li tintlewa biss]

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM [kaxxa li tintlewa biss]

PC:
SN:
NN:

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Sebivo 600 mg pilloli miksija b'rita Telbivudine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Sebivo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sebivo
3. Kif għandek tiehu Sebivo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Sebivo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Sebivo u għalxiex jintuża

Sebivo fih is-sustanza attiva telbivudine. Sebivo jagħmel parti minn grupp ta' medicini magħrufin bħala medicini antivirali, li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet ikkawżati minn viruses.

Sebivo jintuża għal kura ta' adulti li jsufri minn epatite B. Wiehed għandu jikkunsidra li jibda t-trattament b'Sebivo biss meta mhuwiex possibbli jew xieraq li tintuża medicina alternattiva li għaliya l-virus tal-epatite B għandu anqas ħans li jiżviluppa rezistenza. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi liema trattament jgħodd l-aktar għalik.

Epatite B hija kkawżata b'infezzjoni mill-virus ta' l-epatite B, li jimmultiplika fil-fwied u jikkawża ħsara fil-fwied. Il-kura b'Sebivo ma tnaqqas l-ammont ta' virus ta' l-epatite B mill-ġisem billi jinblokka t-tkattir tagħha, u b'hekk titnaqqas il-ħsara fil-fwied u titjieb il-funzjoni tal-fwied.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sebivo

Tihux Sebivo

- jekk inti allergiku għal telbivudine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti qed tiġi kkurat b'peligat jew b'interferon alfa standard (ara "Meta tiehu medicini oħra").

Jekk dan jgħodd għalik, **tihux Sebivo. Kellem lit-tabib tiegħek.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Sebivo:

- jekk għandek jew kellek xi problemi bil-kliewi. It-tabib tieghek jista' jordna li jsirulek testijiet tal-laboratorju biex jara jekk il-kliewi huwa qad jaħdmulek tajjeb qabel u waqt il-kura. Skond ir-riżultati ta' dawn it-testijiet, it-tabib tieghek jista' jagħtik parir biex tbiddel kemm il-darba tiehu Sebivo hdu aktar jew anqas ta' spiss kif jixraq.
- jekk tbat i minn ċirrozi tal-fwied (kundizzjoni serja li tikkawża "ċikatriċi" tal-fwied). F'dan il-każ it-tabib tieghek ikun irid iżommok taħt osservazzjoni aktar mill-qrib.
- jekk kellek trapjant tal-fwied.
- jekk qed tiehu xi mediċini li jistgħu jikkawżaw problemi fil-muskoli (kellem lit-tabib jew spiżjar tieghek jekk m'intix ċert/a).
- jekk int infettat bl-HIV, epatite C jew D, jew jekk qed tingħata kura b'xi mediċini antivirali.

Jekk xi wiehed minn dawn jghodd għalik, **ghid lit-tabib tieghek qabel tiehu Sebivo.**

Inti u tiehu Sebivo:

- Sebivo jista' jikkawża dgħujfa tal-muskoli jew uġiġh fil-muskoli (mijopatija) persistenti u mingħajr spjegazzjoni. Is-sintomi fil-muskoli jistgħu jkomplu jfeggu u jsiru sejn, fejn xi kultant jistgħu jwasslu għal diżintegrazzjoni tal-muskolu (raddomijolosi) li tista' tikkawża ħsara fil-kliewi.
- Xi minn daqqiet Sebivo jista' jinduci titrix, tneħħim, uġiġh u/jew sensazzjonijiet ta' hruq fid-dirgħajn u/jew ir-riġlejn (newropatija periferali).

Jekk thoss xi wiehed minn dawn is-sintomi waqt il-kura tieghek b'Sebivo, **sejjah lit-tabib tieghek immedjatament.**

Effetti sekondarji ohra ta' din it-tip ta' mediċina

Sebivo jista' jikkawża eċċess ta' lactic acid fid-dem (aċidożi lattika) li normalment hu assoċjat ma' tkabbir tal-fwied (epatomegalija). Aċidożi lattika huwa effett sekondarju rari imma serju li jista' f'xi kazijiet ikun fatali. It-tabib tieghek jiehu ħsiebek regolarment waqt li tkun qed tiehu s-Sebivo. Jekk thoss uġiġh fil-muskoli, uġiġh sever u persistenti fl-istess l-istess bi tqalligh u rimettar, problemi severi u persistenti biex tiehu n-nifs, għeja jew skonfort addominali waqt li tkun qed tiehu Sebivo, **sejjah lit-tabib tieghek immedjatament.**

Xi persuni jista' jkollhom sintomi tal-epatite serji hafna meta jieqfu jieħdu mediċini bħal Sebivo. It-tabib tieghek se jsegwi saħtejk u jagħmiliek testijiet tad-dem b'mod regolari biex jiċċekkja jekk il-fwied wara li inti twaqqaf il-kura b'Sebivo. Ghid lit-tabib tieghek immedjatament dwar kull sintomu ġdid jew mhux tas-soltu li inti tinfexxa wara li twaqqaf il-kura (ara "Jekk tieqaf tiehu Sebivo" f'sezzjoni 3 ta' dan il-fuljett).

Hu ħsieb sabiex ma tinfexx nies oħrajn

Anke jekk tiehu Sebivo, xorta waħda tista' tinfexxa nies oħra bil-virus ta' l-epatite B (HBV) permezz ta' kuntatt sesswali jew b'kuntatt ma' demm kontaminat jew fluwidi tal-ġisem. Jekk ikollok att sesswali ma' xi hadd li mhuwiex immuni għal epatite B, dejjem uża kondom u evita kull skambju iehor ta' fluwidi tal-ġisem. Qatt m'għandek tislef labar tas-siringi. Qatt m'għandek tislef affarġiet personali tieghek li jista' jkollhom id-demm jew fluwidi tal-ġisem fuqhom, bħal xkupilji tas-snien jew xfafat ta' leħja. Hemm tilqima sabiex jiġu evitati infezzjonijiet b'HBV.

Tfal u adolexxenti

Sebivo mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti.

Mediċini ohra u Sebivo

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra.

It-tabib jew spizjar tiegħek għandhom bżonn ikunu jafu dwar il-mediċini l-ohra għax xi mediċini jistgħu jeffettwaw il-kliewi tiegħek u dan għaliex Sebivo jgħodgħ mill-gisem permezz tal-kliewi fl-awrina.

Tiħux Sebivo jekk inti qed tiehu pegilat jew interferon alfa standard (ara "Tiħux Sebivo"), minhabba li meta qed thallat flimkien dawn il-mediċini jista' jgħaddi ir-riskju li inti tiżviluppa newropatija periferali (titrix, tingiż, u/jew sensazzjoni ta' hruq fid-dirghajn u/jew fir-riglejn). Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti qed tigi kkurat b' interferon.

Tqala u treddigh

- M'għandekx tuża Sebivo waqt it-tqala sakemm ma jkunx irrikmandahielek it-tabib tiegħek. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tal-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskju li jista' jkun hemm meta tiehu Sebivo waqt it-tqala.
- Jekk għandek epatite B u hriġt tqila, tkellem mat-tabib tiegħek dwar l-aħħar mod kif tista' tipprotegi it-tarbija tiegħek. Sebivo jista' jnaqqas ir-riskju li tghaddi l-virus ta' l-epatite B lit-tarbija li għada ma tweldditx jekk jittiehed flimkien ma' immunoglobulini għall-Epatite B u vaċċin tal-epatite B.
- M'għandekx tredda' waqt il-kura b' Sebivo. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Sebivo għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk thossok stordut waqt li qed tiehu din il-mediċina, issuqx vettura u tuża ebda għodda jew magna.

3. Kif għandek tiehu Sebivo

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu Sebivo

Id-doża rakkomandata ta' Sebivo hija pillola waħda ta' 600 mg darba kuljum. Hu l-pillola bejn wiehed u iehor fl-istess hin kuljum.

Il-pillola tista' jittiehed ma l-ikel jew mhux ma l-ikel. Iblaha shieha bi ftit ilma. M'għandekx tomghodha, taqamha jew tfarrakha.

Jista' jkollok bżonn tiehu Sebivo anqas ta' spiss jekk ikollok problemi tal-kliewi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek, jew qatt kellek, xi problemi tal-kliewi.

Kemm għandek iddum tiehu Sebivo

Ibqa' hu Sebivo kuljum sakemm jgħidlek it-tabib. M'għandekx tibdel id-doża jew tieqaf tiehu Sebivo minghajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. Din il-mediċina hi maħsuba għal trattament fit-tul, u jista' jkun li tibqa' teħodha għal xhur jew snin. It-tabib tiegħek se jiċċekkja regolarment il-kundizzjoni tiegħek biex jara jekk it-trattament hux qed iħalli l-effett mixtieq.

Jekk tiehu Sebivo aktar milli suppost

Jekk haadt wisq Sebivo, jew jekk xi hadd iehor jiehu l-pilloli tiegħek bi żball, mur għand it-tabib jew l-isptar għall-parir minnufih. Hu l-pakkett tal-pilloli miegħek u wrieh lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Sebivo

- Jekk tinsa tiehu Sebivo, ħudha malli tiftakar u imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.
- Madankollu, jekk ikun sa 4 sigħat qabel id-doża tiegħek li jmiss, aqbez id-doża li nsejt u hu dik li jmiss fil-hin tas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu. Jekk tagħmel hekk, ikollok riskju akbar li thoss effetti sekondarji mhux mixtieqa. Staqsi lit-tabib jew spizjar tiegħek jekk m'intix ċert/a x'għandek tgħamel.

Jekk tieqaf tiehu Sebivo

Jekk twaqqaf it-trattament bis-Sebivo, ir-rizultat jista' jkun li l-infezzjoni tiegħek tal-epatite B tmur għall-aġar, jiġifieri l-progressjoni tal-marda u tar-rizultati anormali tat-test (żieda fit-tagħbija viral, żieda fl-ALT). Twaqqafx Sebivo sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek. Waqt li tkun qed tiehu Sebivo, żgura li Sebivo ma' jispiċċalekx.

It-tabib tiegħek isegwi saħħtek u jagħmel regolarment testijiet tad-demmi biex jeżamina f'għandek wara li twaqqaf il-kura bis-Sebivo minhabba li l-infezzjoni tiegħek tal-epatite B tista' tmur għall-aġar jew tisfa serja ħafna wara li jieqaf it-trattament. Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu li inti tinnotta wara li twaqqaf it-trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji:

- Dghjufija jew uġigh persistenti fil-muskoli
 - Titrix, tnefnim, uġigh u/jew sensazzjoni ta' hruq fid-dirgħajn u/jew fir-riglejn
- Jekk thoss xi waħda minn dawn, **sejjah lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Sebivo jista' wkoll jikkawża effetti sekondarji oħra:

Komuni (jista' jaffettwa minn persuna sa 10 persuni)

- Sturdament, uġigh ta' ra
- Sogħla
- Dijarea, thossok imqardar (tqalligh), uġigh fl-istonku (fl-addome)
- Raxx tal-ġilda
- Gheja
- Rizultati tat-testijiet tad-demmi jkunu juru livelli għoljin ta' xi enzimi tal-fwied (eż. ALT, AST), amylase, lipase jew creatine kinase

Effetti (jista' jaffettwa minn persuna sa 100 persuna)

- Uġigh fil-gogi
- Dghjufija fil-muskoli persistenti jew uġigh fil-muskoli (mijopatija/mijożite), bughawwieġ
- Uġigh fid-dar, għonq jew 'l fuq mill-ġenbejn
- Titrix, tnefnim, uġigh u/jew sensazzjoni ta' hruq fid-dirgħajn u/jew fir-riglejn jew mad-dawra tal-halq
- Uġigh fin-naħa t'isfel tad-dar jew ġenbejn li jista' jinfirx għar-rigel (xatka)
- Disturb fit-togħma
- Thoss li ma tkunx tajjeb (Thoss telqa)

Rari (jista' jaffettwa minn persuna sa 1,000 persuna)

- Lactic acid żejjed fid-demmi (aċidożi lattika)
- Dikompożizzjoni tal-muskoli (rabdomijolizi)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Sebivo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għadux b'żonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk il-pakkett ikun dannegġat jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Sebivo

- Is-sustanza attiva hi telbivudine. Kull pillola fiha 600 mg telbivudine.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: cellulose, microcrystalline; povidone; sodium starch glycolate; silica, colloidal anhydrous; magnesium stearate; hypromellose; titanium dioxide (E171); talc; macrogol.

Kif jidher Sebivo u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Sebivo huma b'ped jagħtu harira fl-isfar, ovali, pilloli miksija b'rita b' "LDT" ittimbrata fuq naħa.

Il-pilloli miksija b'rita Sebivo jidher f'pakketti ta' 28 jew 98 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti kollha jkunu għal skop kummerċjali f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

Manifattur

Novartis Pharma GmbH
Konstrasse 25
90429 Nürnberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6374220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel. +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 11 11

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Sebivo 20 mg/ml soluzzjoni orali Telbivudine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Sebivo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sebivo
3. Kif għandek tiehu Sebivo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Sebivo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Sebivo u għalxiex jintuża

Sebivo fih is-sustanza attiva telbivudine. Sebivo jagħmel parti minn grupp ta' medicini magħrufin bħala medicini antivirali, li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet ikkawżati minn viruses.

Sebivo jintuża għal kura ta' adulti li jsufri minn epatite B. Wiehed għandu jikkunsidra li jibda t-trattament b'Sebivo biss meta mhuwiex possibbli jew xieraq li tintuża medicina alternattiva li għaliya l-virus tal-epatite B għandu anqas ħans li jiżviluppa rezistenza. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi liema trattament jgħodd l-aktar għalik.

Epatite B hija kkawżata b'infezzjoni mill-virus ta' l-epatite B, li jimmultiplika fil-fwied u jikkawża ħsara fil-fwied. Il-kura b'Sebivo ma tnaqqas l-ammont ta' virus ta' l-epatite B mill-ġisem billi jinblokka t-tkattir tagħha, u b'hekk titnaqqas il-ħsara fil-fwied u titjieb il-funzjoni tal-fwied.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sebivo

Tihux Sebivo

- jekk inti allergiku għal telbivudine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti qed tiġi kkurat b'peligat jew b'interferon alfa standard (ara "Meta tiehu medicini oħra").

Jekk dan jgħodd għalik, **tihux Sebivo. Kellem lit-tabib tiegħek.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Sebivo:

- jekk ghandek jew kellek xi problemi bil-kliwi. It-tabib tieghek jista' jordna li jsirulek testijiet tal-laboratorju biex jara jekk il-kliwi hux qed jahdmulek tajjeb qabel u waqt il-kura. Skond ir-rizultati ta' dawn it-testijiet, it-tabib tieghek jista' jaghtik parir biex tbiddel kemm il-darba tiehu Sebivo hdu aktar jew anqas ta' spiss kif jixraq.
- jekk tbatu minn ċirrozi tal-fwied (kundizzjoni serja li tikkawża "ċikatriċi" tal-fwied). F'dan il-każ it-tabib tieghek ikun irid iżommok taht osservazzjoni aktar mill-qrib.
- jekk kellek trapjant tal-fwied.
- jekk qed tiehu xi mediċini li jistgħu jikkawżaw problemi fil-muskoli (kellem lit-tabib jew spiżjar tieghek jekk m'intix ċert/a).
- jekk int infettat bl-HIV, epatite C jew D, jew jekk qed tinghata kura b'xi mediċini antivirali.

Jekk xi wiehed minn dawn jghodd ghalik, **ghid lit-tabib tieghek qabel tiehu Sebivo.**

Inti u tiehu Sebivo:

- Sebivo jista' jikkawża dgħujfa tal-muskoli jew uġiħ fil-muskoli (mijopatija) persistenti u mingħajr spjegazzjoni. Is-sintomi fil-muskoli jistgħu jkomplu jfeggu u jsiru sepi, fejn xi kultant jistgħu jwasslu għal dizintegrazzjoni tal-muskolu (raddomijolosi) li tista' tikkawża ħsara fil-kliwi.
- Xi minn daqqiet Sebivo jista' jinduci titrix, tneħħim, uġiħ u/jew sensazzjonijiet ta' hruq fid-dirgħajn u/jew ir-riġlejn (newropatija periferali).

Jekk thoss xi wiehed minn dawn is-sintomi waqt il-kura tieghek b'Sebivo, **sejjah lit-tabib tieghek immedjatament.**

Effetti sekondarji ohra ta' din it-tip ta' mediċina

Sebivo jista' jikkawża eċċess ta' lactic acid fid-dem (aċidożi lattika) li normalment hu assoċjat ma' tkabbir tal-fwied (epatomegalija). Aċidożi lattika huwa effett sekondarju rari imma serju li jista' f'xi kazijiet ikun fatali. It-tabib tieghek jiehu ħsiebek regolarment waqt li tkun qed tiehu s-Sebivo. Jekk thoss uġiħ fil-muskoli, uġiħ sever u persistenti fl-istess l-istess bi tqalligh u rimettar, problemi severi u persistenti biex tiehu n-nifs, gheja jew skonfort addominali waqt li tkun qed tiehu Sebivo, **sejjah lit-tabib tieghek immedjatament.**

Xi persuni jista' jkollhom sintomi tal-epatite serji hafna meta jieqfu jieħdu mediċini bħal Sebivo. It-tabib tieghek se jsegwi saħtejk u jagħmel testijiet tad-dem b'mod regolari biex jiċċekkja jekk il-fwied wara li inti twaqqaf il-kura b'Sebivo. Ghid lit-tabib tieghek immedjatament dwar kull sintomu gdid jew mhux tas-soltu li inti tinfetxa wara li twaqqaf il-kura (ara "Jekk tieqaf tiehu Sebivo" f'sezzjoni 3 ta' dan il-fuljett).

Hu ħsieb sabiex ma tinfetx nies oħrajn

Anke jekk tiehu Sebivo, xorta waħda tista' tinfetxa nies oħra bil-virus ta' l-epatite B (HBV) permezz ta' kuntatt sesswali jew b'kuntatt ma' demm kontaminat jew fluwidi tal-ġisem. Jekk ikollok att sesswali ma' xi hadd li mhuwiex immuni għal epatite B, dejjem uża kondom u evita kull skambju iehor ta' fluwidi tal-ġisem. Qatt m'għandek tislef labar tas-siringi. Qatt m'għandek tislef affarġiet personali tieghek li jista' jkollhom id-dem jew fluwidi tal-ġisem fuqhom, bħal xkupilji tas-sniien jew xfafat ta' leħja. Hemm tilqima sabiex jiġu evitati infezzjonijiet b'HBV.

Tfal u adolexxenti

Sebivo mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti.

Mediċini ohra u Sebivo

Ghid lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek jekk qed tiehu, hadd dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra.

It-tabib jew spiżjar tieghek għandhom bżonn ikunu jafu dwar il-mediċini l-oħra għax xi mediċini jistgħu jeffettwaw il-kliwi tieghek u dan għaliex Sebivo joħroġ mill-ġisem permezz tal-kliwi fl-awrina.

Tihux Sebivo jekk inti qed tiehu pegilat jew interferon alfa standard (ara “Tihux Sebivo”), minhabba li meta qed thallat flimkien dawn il-medicini jista’ jizzied ir-riskju li inti tizviluppa newropatija periferali (titrix, tingiz, u/jew sensazzjoni ta’ hruq fid-dirghajn u/jew fir-riglejn). Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk inti qed tigi kkurat b’ interferon.

Tqala u treddigh

- M’ghandekx tuza Sebivo waqt it-tqala sakemm ma jkunx irrikmandahielek it-tabib tieghek. Jekk inti tqila, tahseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina. It-tabib tieghek se jiddiskuti mieghek ir-riskji li jista’ jkun hemm meta tiehu Sebivo waqt it-tqala.
- Jekk ghandek epatite B u hrigt tqila, tkellem mat-tabib tieghek dwar l-ahjar mod kif tista’ tipprotegi it-tarbija tieghek. Sebivo jista’ jnaqqas ir-riskju li tghaddi l-virus ta’ l-epatite B u tarbija li ghada ma twelditx jekk jittiehed flimkien ma’ immunoglobulini ghall-Epatite B u vaccin tal-epatite B.
- M’ghandekx tredda’ waqt il-kura b’Sebivo. Tkellem mat-tabib tieghek jekk qatt tredda’.

Sewqan u thaddim ta’ magni

Sebivo ghandu effett zgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk thossok stordut waqt li qed tiehu din il-medicina, issuqx vettura u tuza ebda ghodda jew magna.

Sebivo fih is-sodium

Is-soluzzjoni orali ta’ Sebivo fiha bejn wiehed u iehor 47 mg ta’ sodium ghal kull doza ta’ 600 mg (30 ml). Jekk inti qiegħed/qiegħda fuq dieta b’ sodium ikkontrollat, staqsi lit-tabib tieghek għall-parir.

3. Kif ghandek tiehu Sebivo

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Iccekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu Sebivo

Id-doza rakkomandata ta’ Sebivo hija 30 ml ta’ soluzzjoni orali (600 mg telbivudine) darba kuljum. Hu Sebivo bejn wiehed u iehor 11 stress hin kuljum. Huwa jista’ jittiehed mal-ikel jew minghajru.

Għal istruzzjonijiet shah dwar kif ghandek tiehu Sebivo, ara s-sezzjoni “Istruzzjonijiet dwar l-użu” fi tmiem dan il-fuljett.

Nehhi t-tazza tad-doza u iftah il-flixxun. Bilmod u bl-attenzjoni ferragh s-soluzzjoni mill-flixxun għal got-tazza tad-doza sakemm tilhaq il-livell tal-ammont preskritt. Ibla’ il-kontenut kollu tat-tazza tad-doza immedjament.

Jekk inti ma tistax tkejjel b’mod preċiż, l-ammont preskritt, billi tuza t-tazza tad-doza biss, inti ghandek tuza s-siringa tal-halq. Istruzzjonijiet iddettaljata dwar kif tuza qad jinghataw fis-sezzjoni “Istruzzjonijiet dwar l-użu”.

Id-doza tieghek tista’ titnaqqas jekk ghandek problemi fil-kliewi. Ghid lit-tabib tieghek jekk ghandek, jew qatt kellek, problemi fil-kliewi.

Kemm ghandek iddum tiehu Sebivo

Ibqa’ hu Sebivo kuljum sakemm jghidlek it-tabib. M’ghandekx tibdel id-doza jew tieqaf tiehu Sebivo minghajr ma tkellem lit-tabib tieghek. Din il-medicina hi mahsuba għal trattament fit-tul, u jista’ jkun li tibqa’ tehodha għal xhur jew snin. It-tabib tieghek se jiccekka regolarment il-kundizzjoni tieghek biex jara jekk it-trattament hux qed iħalli l-effett mixtieq.

Jekk tiehu Sebivo aktar milli suppost

Jekk hadt wisq Sebivo, jew jekk xi hadd ieħor jieħu s-soluzzjoni orali tiegħek bi zball, mur għand it-tabib jew l-isptar għall-parir minnufih. Hu l-pakkett miegħek u wrieh lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Sebivo

- Jekk tinsa tiehu Sebivo, ħudha malli tiftakar u imbagħad hu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu.
- Madankollu, jekk ikun sa 4 sigħat qabel id-doża tiegħek li jmiss, aqbez id-doża li nsejt u ħu dik li jmiss fil-ħin tas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tagħmel hekk, ikkollok riskju akbar li thoss effetti sekondarji mhux mixtieqa. Staqsi lit-tabib jew spizjar tiegħek jekk m'intix ċert/a x'għandek tghamel.

Jekk tieqaf tiehu Sebivo

Jekk twaqqaf it-trattament bis-Sebivo, ir-riżultat jista' jkun li l-infezzjoni tiegħek tal-epatite B tista' tmur għall-agħar, jiġifieri l-progressjoni tal-marda u tar-riżultati anormali tat-test (żieda fit-tagħnija virali, żieda fl-ALT). Twaqqafx Sebivo sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek. Waqt li tkun qed tiehu s-Sebivo, żgura li Sebivo ma' jispiccalekx.

It-tabib tiegħek isegwi saħħtek u jagħmel regolarment testijiet tad-demmi biex jexamina fwiedek wara li twaqqaf il-kura bis-Sebivo minhabba li l-infezzjoni tiegħek tal-epatite B tista' tmur għall-agħar jew tisfa serja ħafna wara li jieqaf it-trattament. Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu li inti tinnota wara li twaqqaf it-trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistghu jkunu serji

- Dgħjufija jew uġiġħ persistenti fil-muskoli
- Titrix, tneħħim, uġiġħ u/jew sensazzjoni ta' hruq fid-dirgħajn u/jew fir-riglejn

Jekk thoss xi waħda minn dawn, **sejjaħ lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Sebivo jista' wkoll jikkawza effetti sekondarji oħra:

Komuni (jista' jaffettwa minn persuna sa 10 persuni)

- Sturdament, uġiġħ ta' ras
- Sogħla
- Dijarea, thossok imdardar (tqalligh), uġiġħ fl-istonku (fl-addome)
- Raax tal-gilda
- Għeja
- Riżultati tat-testijiet tad-demmi jkunu juru livelli għoljin ta' xi enzimi tal-fwied (eż. ALT, AST), amylase, lipase jew creatine kinase

Effetti (jista' jaffettwa minn persuna sa 100 persuna)

- Uġiġħ fil-gogi
- Dgħjufija fil-muskoli persistenti jew uġiġħ fil-muskoli (mijopatija/mijożite), bugħawwieġ
- Uġiġħ fid-dar, għonq jew 'l fuq mill-ġenbejn
- Titrix, tneħħim, uġiġħ u/jew sensazzjoni ta' hruq fid-dirgħajn u/jew fir-riglejn jew mad-dawra tal-ħalq
- Uġiġħ fin-naħa t'isfel tad-dar jew ġenbejn li jista' jinfirx għar-rigeli (xatka)
- Disturb fit-togħma
- Thoss li ma tkunx tajjeb (Thoss telqa)

Rari (jista' jaffettwa minn persuna sa 1,000 persuna)

- Lactic acid żejjed fid-demm (aċidożi lattika)
- Dikompożizzjoni tal-muskoli (rabdomijolizi)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Sebivo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixxun. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Tagħmlux fil-friza.

Uża fi żmien xahrejn minn meta tiftaħ il-flixxun.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Smajsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Sebivo

- Is-sustanza attiva hi telbivudine. 30 ml ta' soluzzjoni orali fiha 600 mg telbivudine.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: benzoic acid, sodium saccharin, passion fruit flavouring, sodium hydroxide, citric acid anhydrous, ilma.

Kif jidher Sebivo u l-kontenut tal-pakkett

Is-soluzzjoni orali Sebivo 20 mg/ml hija fornuta bħala 300 ml ta' soluzzjoni trasparenti, minn bla kulur sa safra ċara fi flixxun ta' anġieġ kannella b'għatu abjad tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal, inkluż disk tal-polypropylene li tisigilla u ċirku ta' garanzija. Il-pakkett fih tazza tad-doża magħmula mill-polypropylene mmarkata bi gradi ta' kejl ibbuzzat 'il barra minn 5 ml sa 30 ml b'żidiet ta' 5 ml u siringa ta' haq tal-polypropylene bi gradi ta' kejl minn 1 ml sa 10 ml b'żidiet ta' 0.5 ml.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
in Kenja Unit

Manifattur

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6374220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 11 11

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

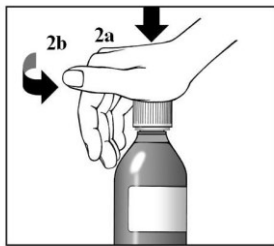
ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Jekk jogħġbok aqra sew dawn l-istruzzjonijiet biex tkun taf kif għandek tuża s-soluzzjoni kif suppost.

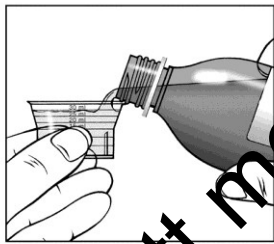


1. Il-flixxun li fih is-soluzzjoni orali.
2. Għatu bil-kamin li ma jinfetax mit-tfal b'ċirku ta' garanzija. Dejjem aghlaq il-flixxun bl-għatu wara li tużah.
3. Tazza tad-doża orali biex tkejjel id-doża. Dejjem erga' poġġi t-tazza lura fuq it-tapp wara li tużaha u taħsilha.
4. Siringa tal-halq biex tkejjel doži li ma jistgħux jitkejlu bl-eżatt meta tuża t-tazza.

Kif tipprepara doża tal-medicina meta tuża t-tazza

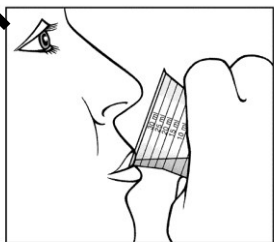


1. Nehhi t-tazza tad-doża.
2. Filwaqt li tagħfas l-isfel (2a) dawwar l-għatu li ma jinfetax mit-tfal (2b) lejn in-naħa tax-xellug biex tiftaħ il-flixxun.

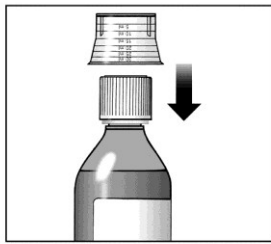


3. Qabel ma tferragh xi soluzzjoni fit-tazza, jekk jogħġbok iċċekkja l-pożizzjoni tal-marka sa fejn suppost timla biex tevita l-hela jew li twaqqaq'.
Waq t li żżomm it-tazza bi dritt għajnejk, b'attenzjoni u bilmod ferragh l-ammont ta' soluzzjoni preskritta minn ġol-flixxun għal ġot-tazza tad-doża sakemm is-soluzzjoni tmiss man-naħa ta' fuq tal-marka sa fejn suppost timla.

Nota: Jekk l-ammont li tferragh fit-tazza jaqbeż id-doża li hemm bżonn, armi ż-żejjed fis-sink. Tergax tferrghu lura ġol-flixxun.

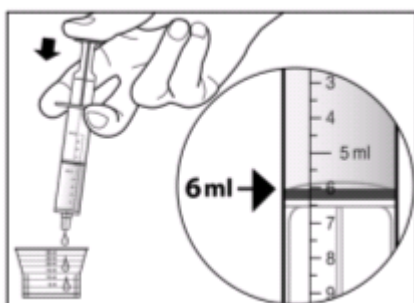
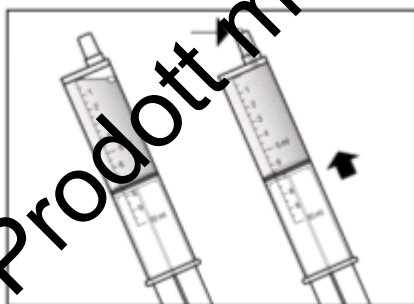
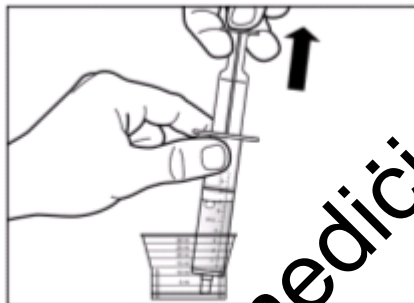
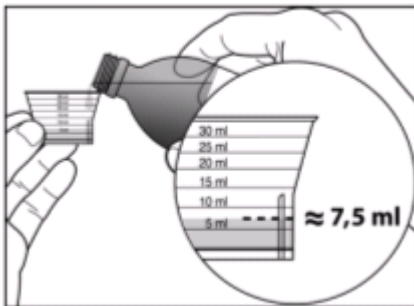


4. Ixrob is-soluzzjoni jew agħtiha lill-pazjent immedjatament.
5. Aghlaq il-flixxun billi tpoġġi l-għatu lura fuq il-flixxun u tissikka sewwa l-kamin.

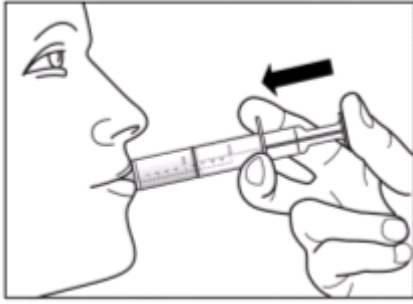


6. Lahlah it-tażża tad-doża bl-ilma mill-ewwel.
7. Nehhi l-ilma minn ġot-tazza tad-doża, imsahha b'tixu nadifa u erga' poġġiha lura fuq l-ghatu tal-flixkun.

Kif tipprepara doża ta' 6 ml meta tuża s-siringa tal-halq



1. Nehhi t-tazza tad-doża.
2. Filwaqt li taghfas l-isfel (2a) dawwar l-ghatu tal-
jinfetax mit-tfal (2b) lejn in-naha tax-xellug biex
tiftah il-flixkun.
3. Qabel ma tferra' xi soluzzjoni fit-tazza, jekk
joghġbok iċċekkja l-pożizzjoni tal-marki ta' 5 u
10 ml biex tevita l-ħala jew li twaqqja'.
Waqt li żżomm it-tazza bi dritt għajnejk, b'attenzjoni
u bil-mod ferm is-soluzzjoni preskritta minn ġol-
flixkun għal ġot-tazza sakemm is-soluzzjoni tasal
bejn wiekeda u iehor fin-nofs bejn il-marka ta' 5 ml u
10 ml.
4. Iqbed is-soluzzjoni kollha minn ġot-tazza għal ġos-
siringa.
5. Dawwar is-siringa tippona 'l fuq u mejjilha f'tit biex
il-bzieżaq tal-arja jtilghu fil-wiċċ.
6. Imbotta l-plaġer b'attenzjoni u bil-mod biex tneħhi
l-arja sakemm tigi tidher qatra ta' soluzzjoni.
7. Żomm is-siringa fuq it-tazza.
8. Imbotta l-plaġer bil-mod u b'attenzjoni sakemm is-
soluzzjoni tasal sal-marka ta' 6 ml.



9. Ibla' s-soluzzjoni immedjatement, direttament minn ġos-siringa.
10. Armi s-soluzzjoni li jkun għad fadal fit-tazza, fis-sink. Terġax tferraghha lura ġol-flixxun minhabba li dan jista' jikkawża kontaminazzjoni.
11. Aghlaq il-flixxun sewwa.
12. Lahlaħ it-tazza u s-siringa b'ilma nadif.
13. Ixxotta t-tazza, b'tixu nadifa u erga' poġġiha lura fuq l-ġhatu tal-flixxun.
14. Halli s-siringa xi mkien għall-arja biex tinxfew waħidha u erfaghha mal-flixxun.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodotti medicinali li m'għadux awtorizzati

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR għal telbivudine, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Ibbażat fuq analiżi kumulattiva ppreżentata mill-MAH ma' dan il-PSUR, kienu rrapportati total ta' 96 każ ta' aċidożi lattika b'telbivudine, inkluż 54 każ b'hala avveniment sekondarju ta' kondizzjoni sottostanti serja, b'hala rabdomijolisi jew mijopatiya u 26 każ bl-ebda kawża primarja evidenti, għalkemm żieda ta' CPK spiss kienet assoċjata ma' dawn. Barra dan, kien irrappurtat rapport wiehed ta' każ mil-letteratura ta' aċidożi lattika severa li ma rrispondietx għal trattament matul il-perjodu tal-analiżi f'pazjent li kien qed jirċievi monoterapija ta' telbivudine li għalih ma kienet irrappurtata l-ebda kondizzjoni sottostanti serja. B'kolloxx, kienu dokumentati seba' każijiet fatali ta' aċidożi lattika inklużi sitt każijiet fejn aċidożi lattika kienet irrappurtata b'hala sintomu jew kienet sekondarja għal rabdomijolisi. B'mod ġenerali, huwa rikonoxxut li jibqa' diffiċli biex jiġi konkluż b'mod ċar jekk aċidożi lattika tikkawżax avvenimenti fil-muskoli jew jekk aċidożi lattika issehhx wara hekk fil-muskoli.

Abbażi tal-evidenza disponibbli, il-PRAC jikkunsidra li l-SmPC ta' telbivudine għandu jiġi aġġornat biex tissaħħah il-twissija attwali fis-sezzjoni 4.4 tal-SmPC dwar aċidożi lattika notevolment billi jiġi enfasizzat riżultat fatali potenzjali ta' aċidożi lattika kkawżata minn telbivudine f'kuntest ta' rabdomijolisi u biex tithassar l-informazzjoni attwali fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC li aċidożi lattika kienet irrappurtata b'telbivudine esklussivament b'hala avveniment sekondarju (peress li mhuwiex dejjem il-każ).

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta ppreżentata fil-PSUR rivedut, il-PRAC qies li bidliet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom telbivudine kienu ġustifikati.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal telbivudine is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali li fih telbivudine mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.